

Aus dem Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

**Kardiale Beteiligung des Morbus Fabry bei Kindern
und Einfluss der Enzymersatztherapie**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Simone Wagner
aus Karlsruhe

Mainz, 2011

Tag der Promotion: 13. Dezember 2011

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	7
1.1. Morbus Fabry.....	7
1.2. Zielsetzung.....	8
2. Literaturdiskussion	8
2.1. Historischer Hintergrund	8
2.2. Inzidenz und Vererbung.....	10
2.3. Genetischer Hintergrund.....	12
2.4. Organmanifestation.....	13
2.5. Klassische klinische Symptome	14
2.5.1. Symptome bei Kindern.....	14
2.6. Kardiale Manifestation.....	15
2.6.1. Veränderungen der Erregungsausbreitung.....	16
2.6.2. Veränderungen an den Herzklappen	16
2.6.3. Veränderungen des Myokards.....	17
2.7. Therapeutische Optionen der ERT.....	19
3. Methodik	19
3.1. Patientenrekrutierung.....	19
3.2. Bestimmung der α -Galaktosidase A Aktivität	20
3.3. Nachweis der genetischen Mutation	20
3.4. Kardiologische Untersuchungen	20
3.4.1. Demographische Basisparameter.....	20
3.4.2. Bestimmung des arteriellen Blutdrucks.....	21
3.4.3. Echokardiographische Untersuchung	21
3.4.4. Echokardiographische Parameter im M-Mode.....	22
3.4.5. Linksventrikuläre Muskelmasse	23
3.4.6. Linksventrikuläre Volumina	24
3.4.7. Kardiale Hypertrophie	24
3.4.8. Einteilung hypertropher Myokardveränderungen	25
3.4.9. Systolische Funktionsparameter	26
3.4.9.1. Fractional Shortening.....	26
3.4.9.2. Midwall related Fractional Shortening.....	26
3.4.9.3. Fraktionelle systolische Längsachsenverkürzung.....	27
3.4.9.4. Ejektionsfraktion	27
3.5. Gruppenzuordnung	27
3.6. Statistische Auswertung.....	28
3.6.1. Statistische Tests.....	29
3.6.2. Graphische Darstellung	29

4. Ergebnisse	30
4.1. Teil I.....	30
4.1.1. Untersuchte Patienten	30
4.1.2. Demographische Daten	30
4.1.3. Kardiale Basisparameter.....	33
4.1.4. Native Messparameter	33
4.1.5. Berechnete Parameter	36
4.1.6. Hypertrophe Veränderungen	38
4.1.7. Beginn der hypertrophen Kardiomyopathie.....	39
4.1.8. Zusammenfassung der Querschnittsdaten	42
4.2. Teil II	42
4.2.1. Relative Wanddicke	43
4.2.2. Mittlere Wanddicke	43
4.2.3. Linksventrikuläre Masse	44
4.2.4. Differenzenanalyse	44
4.2.4.1. Relative Wanddicke	44
4.2.4.2. Mittlere Wanddicke	45
4.2.4.3. Linksventrikuläre Masse	45
4.2.5. Entwicklung der Kardiomyopathie.....	46
5. Diskussion	48
5.1. Erstsymptome	48
5.2. Problematik der Diagnosefindung	48
5.3. Fragestellungen	49
5.3.1. Morbus Fabry assoziierte myokardiale Veränderungen.....	50
5.3.2. Kardiale Veränderungen bei Kindern	51
5.3.3. Vergleich zwischen Therapie- und Kontrollgruppe.....	53
5.3.3.1. Mittlere Wanddicke	53
5.3.3.2. Relative Wanddicke	53
5.3.3.3. Linksventrikuläre Masse	54
5.4. Ausblick.....	55
5.4.1. Grenzen der Enzyersatztherapie	55
5.4.2. Enzymstabilisierung	56
5.4.3. Substratreduktion.....	56
5.4.4. Gentherapie	56
5.4.5. Gene editing.....	56
5.4.6. Optimierung der Pharmakokinetik.....	57
6. Zusammenfassung	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95%CI.....	..95% Konfidenzintervall
AGALA α -Galaktosidase A
AOAortenklappe
BMIBody Mass Index
BSAKörperoberfläche
CHKonzentrische Hypertrophie
CRKonzentrisches Remodelling
EFEjektionsfraktion des LV
EHExzentrische Hypertrophie
EKGElektrokardiogramm
EMA.....	..European Medicines Agency
ERTEnzyme replacement therapy
FseFraktionelle Verkürzung des LV
FSmidauf die Wandmitte bezogene Fse
Gb ₃Globotriaosylceramid
HFHerzfrequenz
IVSDinterventrikuläre Septumdicke, enddiastolisch
KGKörpergewicht
KLKörperlänge
LAlinker Vorhof
LAXSystolische Längsachsenverkürzung
LVlinker Ventrikel
LVIDenddiastolischer Durchmesser des LV
LVIDVenddiastolisches Volumen des LV
LVISVendsystolisches Volumen des LV
LVMlinksventrikuläre Muskelmasse
LVMHauf die Körperlänge indizierte LVM

mmännlich
MWTmittlere enddiastolische Wanddicke
Nnormal
NSnicht signifikant
PWDposteriore Wanddicke, enddiastolisch
PWSposteriore Wanddicke; endsystolisch
RRdiasdiastolischer Blutdruck
RRmidgemittelter arterieller Blutdruck
RRsyssystolischer Blutdruck
RWTrelative Wanddicke des LV
SDStandardabweichung
wweiblich

1. Einleitung

1.1. Morbus Fabry

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den kardialen Auswirkungen des Morbus Fabry bei Kindern. Es handelt sich dabei um eine seltene X-chromosomal vererbte Multisystemerkrankung, die zur Familie der lysosomalen Speicherkrankheiten gehört. Dabei kommt es durch einen genetischen Defekt zu einer Fehlfunktion oder einem Mangel des lysosomalen Enzyms α -Galactosidase A¹. Infolgedessen wird Globotriaosylceramid (Gb₃), das vornehmliche Substrat der α -Galactosidase A, intrazellulär in verschiedenen Zellsystemen abgelagert und führt zur Schädigung des Zellstoffwechsels.

Morbus Fabry verläuft wie fast alle lysosomalen Speicherkrankheiten progressiv, und betroffene Patienten entwickeln mit zunehmendem Alter eine schwere Morbidität und eine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung^{2;3}. Bis vor wenigen Jahren war die Erkrankung nur einer symptomatischen Behandlung zugänglich. Seit 2001 hat sich jedoch durch die Etablierung der Enzyersatztherapie (ERT) erstmals eine kausale Therapieoption eröffnet. Für die Enzymsubstitution der defekten bzw. insuffizienten α -Galactosidase A stehen zwei unterschiedliche Präparate zur Verfügung: das aus menschlichen Fibroblasten virusfrei genaktivierte Agalsidase alfa (Replagal®, Shire Human Therapies, USA) und das rekombinante, aus Hamsterovarien synthetisierte Agalsidase beta (Fabrazyme®, Genzyme, USA). Beide Präparate sind in Europa zur Behandlung des Morbus Fabry von der EMA (European Medicines Agency) zugelassen. Klinische Studien zeigten, dass die Enzyersatztherapie günstige Auswirkungen auf den Verlauf von Morbus Fabry hat und die Entwicklung von Komplikationen (z.B. hypertrophe Kardiomyopathie) verzögerte⁴. Dennoch war es bisher nicht möglich, die intrazelluläre Speicherung von Gb₃ und anderen Substraten der α -Galactosidase A völlig zu verhindern⁵. Dies ist hauptsächlich auf die Pharmakokinetik und die relativ kurzen Halbwertszeiten der Ersatzpräparate zurückzuführen⁶.

Da der Morbus Fabry progressiv verläuft und sich gezeigt hat, dass die Enzyersatztherapie Organschäden, die sich als Komplikation entwickelt haben, nicht mehr rückgängig machen kann, stellt sich die Frage nach dem geeigneten Zeitpunkt für den Therapiebeginn. Ries et al. kamen zu dem Schluss, dass ein frühzeitiger Beginn der ERT bereits in der Kindheit möglicherweise sekundäre Folgeerscheinungen des Morbus Fabry vorbeugen könnte⁷.

Für die vorliegende klinische Untersuchung wurden 54 Kinder - Mädchen und Jungen mit genetisch gesichertem Morbus Fabry - ausgewählt und über einen längeren Zeitraum hinweg beobachtet. Patienten, die Agalsidase als ERT erhielten (Therapiegruppe), wurden mit Kindern ohne Morbus Fabry-spezifische Therapie (Kontrollgruppe) in Hinblick auf die kardialen Effekte der ERT verglichen.

1.2. Zielsetzung

Da sich der Morbus Fabry bereits in der Kindheit klinisch bemerkbar macht und sich häufig auch eine beginnende kardiale Beteiligung abzeichnet, soll in der vorliegenden Untersuchung geklärt werden, ob der frühzeitige Einsatz einer Enzyersatztherapie klinisch und prognostisch sinnvoll sein könnte.

Auf folgende Punkte soll im Detail eingegangen werden:

- *Darstellung der kardialen Manifestation bei heterozygoten und hemizygoten Kindern*
- *Darstellung von kardialen Effekten der Enzyersatztherapie im Verlauf von vier Jahren*
- *Vergleich der Entwicklung kardialer Parameter zwischen Therapiegruppe und Kontrollgruppe*

2. Literaturdiskussion

2.1. Historischer Hintergrund

Erstmals wurde der Morbus Fabry im Jahre 1898 von seinen Namensgebern (Anderson-Fabry-Krankheit) unabhängig voneinander beschrieben (Anderson 1898; Fabry 1898)⁸.

Johannes Fabry (1860-1930), ein in Dortmund tätiger Dermatologe, beschrieb 1898 in einer Fachzeitschrift einen 13jährigen Jungen mit „Purpura haemorrhagica nodularis“ und im Verlauf auftretender Albuminurie⁹. Im gleichen Jahr entdeckte Anderson, der in England als Hautarzt arbeitete, bei einem 39jährigen Mann Hautveränderungen am Genitale, Körperstamm und an den proximalen Extremitäten, die er als „Angiokeratoma“ bezeichnete. Retrospektiv zeigten sich bei diesem Patienten eine seit Kindheit bestehende Varikosis, rektale Blutungen und eine

fortgeschrittene Albuminurie. Im Verlauf der weiteren Untersuchungen fielen außerdem eine Anhydrosis, Akroparästhesien und eine Augenbeeinträchtigung auf. 1947 wurden von Popen und Rüter zwei Autopsieberichte unter dem Titel „Angiokeratoma corporis diffusum (universale) Fabry, as a sign of an unknown internal disease“ veröffentlicht, in denen sie abnorme Vakuolen in Blutgefäßen beschrieben und den Verdacht auf eine generalisierte Speicherkrankheit äußerten¹⁰. Dem deutschen Pathologen Scriba gelang schließlich 1950 anhand weiterer Biopsien der Nachweis, dass es sich tatsächlich um eine Lipidspeicherkrankheit handelt¹¹. 1953 diagnostizierten Hornbostel und Scriba den Morbus Fabry erstmals anhand einer Hautbiopsie¹².

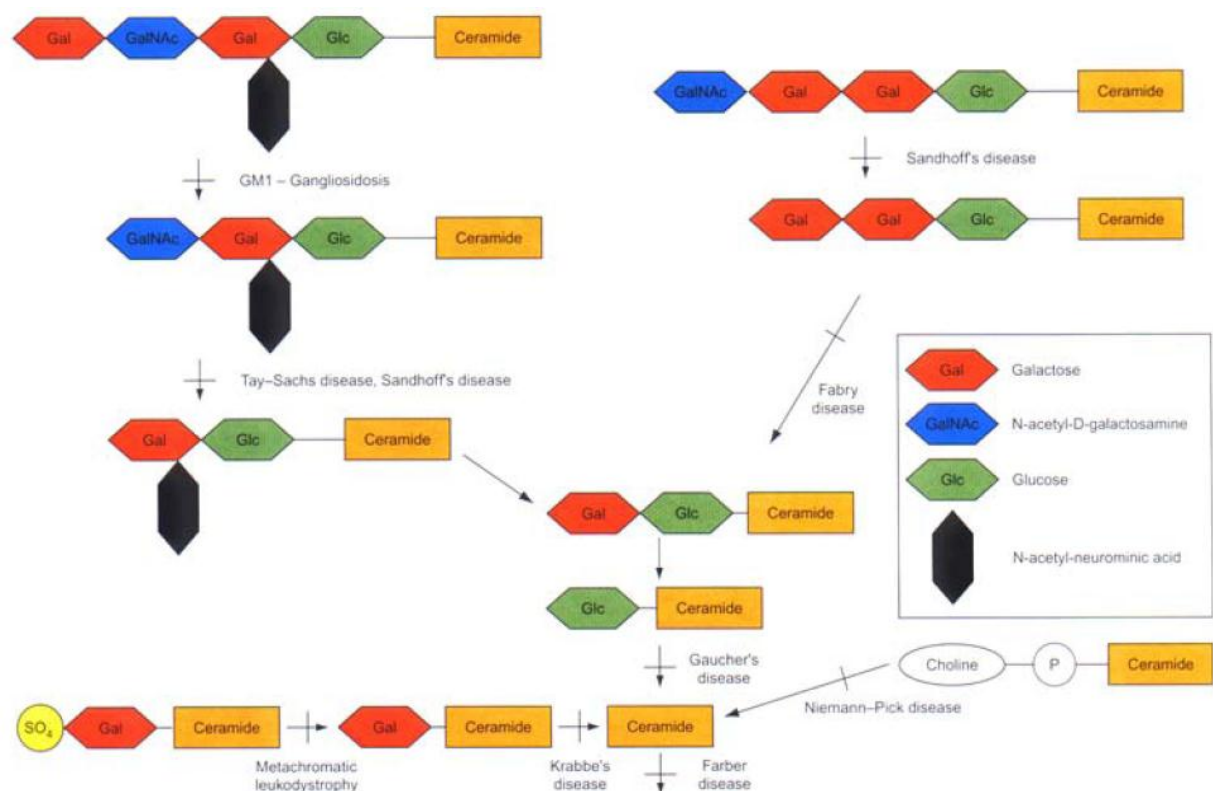


Abbildung 1: Unterschiedliche lysosomale Speicherkrankheiten, verursacht durch unterschiedliche Defekte in nur einem Stoffwechselsystem.

(Quelle: Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;9.)

Bei allen Beschreibungen der Erkrankung fiel auf, dass zunächst nur männliche Patienten aufgeführt wurden; erst 1958 wurden von Colley Berichte über weibliche Patientinnen mit ähnlich ausgeprägtem Krankheitsbild veröffentlicht¹³. Im Jahre 1965, fast ein Jahrhundert nach der Erstbeschreibung, gelang der Nachweis eines

X-chromosomal-rezessiven Erbgangs des Morbus Fabry¹⁴, und wenig später wurde der zugrunde liegende Mangel bzw. Defekt des Enzyms α -Galaktosidase A beschrieben¹⁵.

Weitere Untersuchungen bestätigten, dass ein Mangel an α -Galactosidase A zum Morbus Fabry führt, während ein Defekt der α -Galactosidase B den Morbus Schindler zur Folge hat^{16;17;18}. Abbildung 1 zeigt weitere lysosomale Speicherkrankheiten, die durch Mutationen im gleichen Stoffwechselsystem entstehen.

Die Sequenzierung des codierenden Gens für die α -Galactosidase A aus dem X-Chromosom gelang im Jahre 1989^{19;20}.

2.2. Inzidenz und Vererbung

Bis vor wenigen Jahren ging man davon aus, dass der Morbus Fabry sehr selten auftritt; die Häufigkeit bei männlichen Neugeborenen wurde zwischen 1:117.000²¹ und 1:476.000²² beschrieben. Jedoch zeigte sich in einer im Jahre 2006 durchgeführten Studie im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings, dass eines von 3000 bis 4600 untersuchten männlichen Neugeborenen einen Mangel an α -Galactosidase A aufwies²³. Auch die Existenz einer sog. „kardialen Variante“ des Morbus Fabry, bei der die Patienten vornehmlich unter einer Herzbeteiligung leiden, während andere Symptome fehlen, weist auf eine höhere Krankheitsinzidenz hin, da durch die erschwerte Diagnosestellung der Morbus Fabry häufig unentdeckt bleibt. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass zwischen 4% und 8% von unselektierten Patienten mit hypertropher, nicht obstruktiver Kardiomyopathie diese kardiale Variante aufwies²⁴. Rückschließend ergibt sich bei einer Inzidenz von 1:500 hypertrophen Kardiomyopathien in der männlichen Gesamtbevölkerung²⁵ eine Wahrscheinlichkeit des Morbus Fabry von ca. 1:47.000, den Anteil betroffener Frauen nicht berücksichtigend.

Insgesamt lassen die klinisch sehr variable Ausprägung, zahlreiche Berichte, in denen der Morbus Fabry erst als Zufallsbefund entdeckt wurde, und vor allem die heutige Annahme, dass die Erkrankung nicht, wie ursprünglich angenommen, nur beim männlichen Geschlecht klinisch manifest wird, sondern ebenso beim weiblichen, auf eine deutlich höhere Inzidenz des Morbus Fabry schließen²⁶.

Die Vererbung der Erkrankung erfolgt über das X-Chromosom, das bedeutet, eine Überträgerin vererbt den Defekt zu 50% an ihre Töchter und Söhne, während ein erkrankter Vater den Defekt ausschließlich und zu 100% an seine Töchter weitergibt (siehe Abbildung 2).

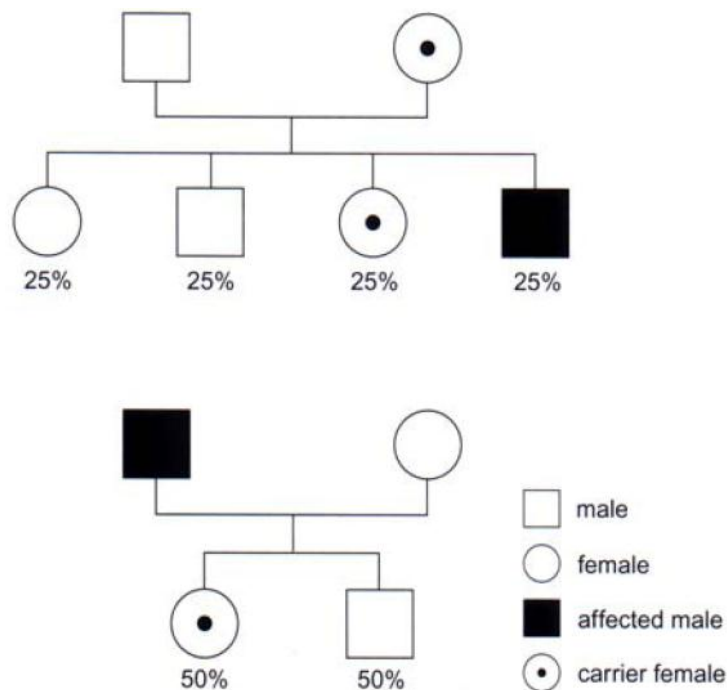


Abbildung 2: Klassischer X-chromosomaler Erbgang.

(Quelle: Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;10.)

Bei den betroffenen Frauen liegt ein sehr heterogenes klinisches Erkrankungsbild vor; dies lässt sich durch die Lyon-Hypothese erklären, nach der immer ein X-Chromosom pro Zelle inaktiviert ist, während das andere die genetische Information weitergibt²⁷, wobei die Aufteilung, welches X-Chromosom nun aktiviert bzw. inaktiviert vorliegt, zufällig erfolgt²⁸ (siehe Abbildung 3). Die Anzahl der aktivierten erkrankten X-Chromosomen korreliert bei betroffenen Frauen mit der Schwere der Erkrankung.

Man weiß heute, dass Frauen nicht nur Konduktorinnen, sondern auch regelmäßig phänotypisch betroffen sind²⁹. Es konnte gezeigt werden, dass weibliche Heterozygote in der Kindheit ähnliche Krankheitssymptome aufweisen wie männliche Patienten, dass jedoch schwere Organbeteiligungen durchschnittlich sechs bis zehn Jahre später auftreten³⁰. Betroffene Männer erkranken grundsätzlich, da sie nur ein

aktiviertes X-Chromosom besitzen. Allerdings können trotz gleicher Mutation verschiedene Organsysteme unterschiedlich betroffen sein; Ursachen dafür sind bislang unklar.

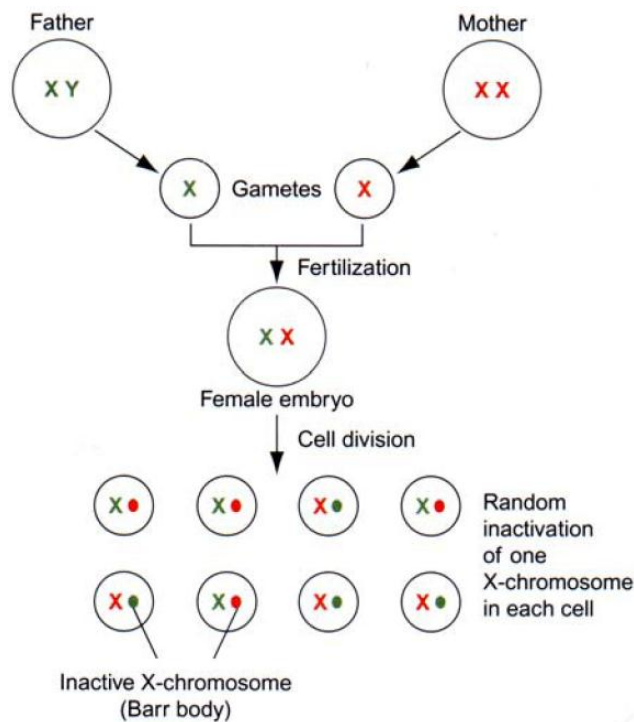


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Lyon-Hypothese.

(Quelle: Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;11.)

2.3. Genetischer Hintergrund

Männliche Patienten mit dem Vollbild des Morbus Fabry zeigen eine deutlich abgesenkte bis nicht vorhandene Plasmaaktivität der α -Galactosidase A. Jedoch schließt eine normale Enzymaktivität insbesondere bei weiblichen Patienten die Diagnose des Morbus Fabry keineswegs aus. Das codierende Gen der α -Galactosidase A liegt auf dem langen Arm des X-chromosoms in der q22.1 Region, hat eine Länge von 12 Kilobasen (kb) und besteht aus 7 Exons³¹. Es codiert ein Precursor-Glycoprotein mit einem Gewicht von 55kDa (429 Aminosäuren), welches zum 51 kDa (398 Aminosäuren) schweren Enzym umgewandelt wird³². Alle Mutationsformen in dieser Region können zum klassischen Bild des Morbus Fabry führen. In den meisten Fällen sind einfache Basenaustausche in der codierenden Region (nonsense oder missense Mutationen)³³ für die Auslösung der Speicherkrankheit verantwortlich. Bei den atypischen Erscheinungsbildern fanden sich bisher jedoch immer missense Mutationen, die zu einer Absenkung, aber nicht zum vollkommenen Fehlen der α -Galactosidase A Aktivität führten³⁴.

In Bezug auf die kardiale Variante konnte gezeigt werden, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Splicing-Defekt zwischen Exon 4 und 5 ursächlich zugrunde liegt³⁵ (siehe Abbildung 4).

Bisher sind weit über 250 verschiedene Gendefekte bekannt, die mit dem Morbus Fabry assoziiert sind^{36,37}, so dass man von sogenannten privaten Mutationen ausgeht. Daraus ergibt sich die Heterogenität des Krankheitsbildes, auch wenn Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bis auf die kardiale Variante noch kaum entdeckt wurden³⁸.



Abbildung 4: (a)- Idiogramm des menschlichen G-Bandes des X-Chromosoms mit Lokalisation des Xq22 Bandes. (b)- Exon Struktur des α -Galactosidase A Gens
(Quelle: Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;12.)

2.4. Organmanifestation

Eine Dysfunktion oder ein Mangel der α -Galactosidase A führt zu einer progressiven Akkumulation von neutralen Glycosphingolipiden und α -Galactosyl-Abbauprodukten in der Zelle. Globotriaosylceramid (Gb_3) ist das hauptsächlich akkumulierte Substrat, in geringerem Maße wird auch Globodiaosylceramid (Gb_2) abgelagert³⁹. Im gesunden Organismus wird Gb_3 von der α -Galactosidase A zu Galactose und Lactosylceramid abgebaut, die membrangängig sind⁴⁰. Durch die fehlende Abspaltung der Galactose ist die Membranpassage in den Extrazellulärraum nicht möglich; Gb_3 verbleibt folglich intrazellulär und lagert sich dort in den Lysosomen ab. Als Folge kann es zum Anschwellen und schließlich zur Ruptur der Lysosomen kommen⁴¹, was zu einem Verlust der Zellintegrität mit nachfolgender Zerstörung der Zelle führt.

Besonders ausgeprägt und damit charakteristisch für den Morbus Fabry ist die Substratablagerung in Endothelzellen von Gefäßen und in glatten Muskelzellen; es wird vermutet, dass diese Verteilung durch bestimmte Endozytose- oder Diffusionsvorgänge des Gb₃ aus der Blutbahn in diese Zellen stattfindet⁴².

2.5. Klassische klinische Symptome

Der Morbus Fabry zeigt bei vollständiger klinischer Ausprägung Symptome in verschiedenen Organsystemen. Das Vollbild der Symptomatik findet sich meist erst im Erwachsenenalter. In der folgenden Tabelle sind die extrakardialen Manifestationen zusammengefasst.

Organsystem	Zeichen und Symptome
Niere	Proteinurie, tubuläre Dysfunktion, abnorme Urinanalyse, arterielle Hypertonie, terminale Niereninsuffizienz
Neurologie	Schmerzhafte Krisen, Akroparästhesien, Hypohydrose mit reduzierter Schweiß-, Speichel- und Tränenproduktion, männliche Infertilität, intestinale Dysmobilität, Tinnitus, Vertigo, Kopfschmerz, veränderte Vasomotorenaktivität, cerebrovaskuläre Probleme, psychosoziale und psychiatrische Erkrankungen inkl. Suizid
Haut	Angiokeratome, Oedeme, Lymphoedeme, Angiome, Teleangiektasien
Augen	Korneale Dystrophie (cornea verticillata), abnorme Gefäßverläufe
Gastrointestinal	Intestinale Dysmobilität, Krämpfe, Übelkeit und Erbrechen
Systemisch	Fieber, Belastungs- und Hitzeintoleranz

Tabelle 1: Extrakardiale Manifestationen und klinische Symptome bezogen auf die unterschiedlichen Organsysteme bei Morbus Fabry.

(Quelle: Wiethoff, C.M. Die Beteiligung des rechten Ventrikels an der Morbus Fabry assoziierten Kardiomyopathie. [Dissertation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2008;13.)

2.5.1. Symptome bei Kindern

Im Kindesalter finden sich diese klassischen Symptomenkomplexe noch nicht, sodass die klinische Diagnose erschwert ist. Es gibt jedoch einige typische und wegweisende Symptome bei Fabry-Kindern. Die folgenden Zahlenangaben über die Häufigkeit einzelner Symptome in Tabelle 2 stammen aus einer Untersuchung des Fabry outcome survey⁴³:

Symptom	Häufigkeit (%)	
	Jungen	Mädchen
Diarrhoe	35	24
Abdominalschmerz	41	38
Schmerzkrisen	67	45
Hypohidrose	49	21
Angiokeratome	39	23

Tabelle 2: Häufigkeitsangaben (%) der Hauptsymptome bei Kindern mit M. Fabry, aufgeteilt nach Geschlecht.

(Quelle: Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G. Natural history and effects of enzyme replacement therapy in children and adolescents with fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. Fabry disease- Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006; 305-13)

Die Dauer von der Erstmanifestation klinischer Symptome bis zur Diagnosestellung lag bisher bei männlichen Hemizygoten bei ca. 10 Jahren, bei klinisch betroffenen heterozygoten Frauen sogar bei ca. 40 Jahren⁴⁴. Die Lebenserwartung ist bei beiden Geschlechtern deutlich verringert und beträgt bei Männern durchschnittlich 50 Jahre, bei erkrankten Frauen 70 Jahre^{45;46}. Die lebensbegrenzenden Faktoren sind insbesondere die Nierenbeteiligung, die schließlich ein Nierenversagen mit arteriellem Hypertonus, orthostatischer Hypotension und Anämie zur Folge hat, die Herzbeteiligung, die zu hypertropher Kardiomyopathie mit Herzversagen bzw. Rhythmusstörungen führt, sowie auftretende Hirnblutungen und Hirninfarkte⁴⁷.

2.6. Kardiale Manifestation

Mittlerweile gibt es sowohl für betroffene Männer wie Frauen Untersuchungen über die kardiale Manifestation des Morbus Fabry. Dabei zeigte sich eine hohe Inzidenz an infiltrativer, hypertropher Kardiomyopathie, eine Aortenektasie bzw. eine deutliche Erweiterung des Aortenbulbus und Klappenalterationen der Aorten- und Mitralklappe⁴⁸. Auch eine Beteiligung des Reizleitungssystems sowie die Erkrankung der Koronararterien, insbesondere der kleinen intramuralen Arterien war zu beobachten⁴⁹. Als häufigster Zusatzbefund trat neben der Kardiomyopathie in bis zu 55% aller Erkrankten ein Mitralklappenprolaps auf⁵⁰.

2.6.1. Veränderungen der Erregungsausbreitung

Die Ablagerung von Gb₃ ließ sich außer im Myokard und den Herzklappen auch im Reizleitungssystem nachweisen^{51;52;53;54} und führte in der Folge zu zahlreichen EKG-Auffälligkeiten. Die Patienten sind daher anfälliger für Tachy- und Bradyarrhythmien⁵⁵, wie supraventrikuläre Tachykardien, AV-Block dritten Grades^{56;57}, prämatüre ventrikuläre Extrasystolen und im späteren Stadium Verlängerung des QRS-Komplexes mit oder ohne Schenkelblockbild⁵⁸. Bei einigen Fabry-Patienten mit assoziierter Kardiomyopathie fiel eine verkürzte PQ-Zeit auf^{59;60}. Es wurden sogar EKG-Veränderungen beschrieben, die dem Befund eines lateralen Myokardinfarkts ähnlich sind^{61;62;63}.

Bei Kindern zeigen sich neueren Studien zufolge kaum signifikante Auffälligkeiten, allerdings fiel bei betroffenen Jungen eine deutliche Einschränkung der Herzfrequenzvariabilität auf⁶⁴. In mehreren Studien konnte bei Patienten mit abnormer Herzfrequenzvariabilität aufgrund anderer Grundkrankheiten, wie etwa Diabetes mellitus, ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod nachgewiesen werden⁶⁵.

2.6.2. Veränderungen an den Herzklappen

Man vermutet, dass die Morbus Fabry-assoziierten Klappenveränderungen durch Fettablagerungen und fibrotische Veränderungen des Klappengewebes zustande kommen⁶⁶. Der Mitralklappenprolaps wird mit einer Inzidenz von bis zu 55% angegeben^{67;68}, allerdings konnte diese hohe Zahl in neueren Berichten nicht bestätigt werden^{69;70}. Häufig finden sich jedoch kleinere Klappenveränderungen an Mitral- und Aortenklappe, wie sie bei allen lysosomalen Speicherkrankheiten generell vorkommen⁷¹. Altersabhängig sind die Klappen zudem unterschiedlich stark betroffen - so kommt der Mitralklappenprolaps eher bei Jüngeren vor und tritt zum Teil bereits in der Kindheit auf⁷²; bei Veränderungen an der Mitralklappe sind meist auch verdickte Papillarmuskeln vorhanden, die mit einer leichten Mitralinsuffizienz einhergehen. Aortenklappenverdickungen finden sich dagegen eher bei älteren Patienten⁷³. Bei fortschreitender Kardiomyopathie schließlich erweitert sich die Aortenwurzel zunehmend^{74;75;76}.

2.6.3. Veränderungen des Myokards

Die Fabry-assoziierte linksventrikuläre Hypertrophie ist die bedeutendste Veränderung am Myokard und wird durch Kernspintomographie oder Echokardiographie⁷⁷ nachgewiesen. Dabei korreliert eine schwere Kardiomyopathie mit koexistenter Klappenbeteiligung stark mit der Schwere der Erkrankung⁷⁸. Die Pathogenese der kardialen Hypertrophie scheint sich von anderen hypertrophen Formen zu unterscheiden; so finden sich bei kardialer Amyloidose interstitielle Ablagerungen, während das angesammelte Gb₃ bei Morbus Fabry in den Lysosomen, also intrazellulär, gespeichert wird⁷⁹. Im Herzen wurden im Vergleich zu anderen Organen wie Niere, Haut oder Leber die größten Mengen an Gb₃ nachgewiesen⁸⁰; dennoch machen die lysosomalen Ablagerungen von Gb₃ im Myokard insgesamt nur ca. 1% der gesamten linksventrikulären Muskelmasse (11mg/g nasses Herzgewicht) aus^{81;82}. Die Hypertrophie wird deshalb vermutlich nicht ausschließlich durch die Ansammlung von Gb₃ hervorgerufen, sondern zusätzlich durch eine vom Speicherprodukt initiierte Zunahme an kontraktile Proteinen bzw. Myozytenvolumen, die eine weitere Zunahme der Masse bedingen⁸³. Ein möglicher Mechanismus für diese trophische Reaktion des Myokards könnte eine durch Lipidablagerung bedingte Auflösung der Myokard-Architektur sein, die zu einem myokardialen Disarray und nachfolgend zu myokardialer Fibrose führt⁸⁴. Letztere konnte durch Kernspinuntersuchungen bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie nachgewiesen werden und scheint ein Zeichen des Spätstadiums der Fabry-Kardiomyopathie zu sein⁸⁵. Histologisch zeigt sich im Fabry-Myokard eine Disorganisation der Muskelfibrillen mit Entstehung unterschiedlich großer Vakuolen in der Mitte hypertrophierter Muskelfasern. Bei heterozygoten weiblichen Patienten findet man ein Nebeneinander hypertrophierter und normaler Myokardzellen in Form eines Mosaiks, entsprechend der Lyonhypothese⁸⁶ (siehe Abbildung 5). Elektronenmikroskopisch lassen sich in den betroffenen Myofibrillen viele lamelläre Körper (Gb₃) mit Fragmentation und Dissoziation der Fibrillen, autophagischen Vakuolen, Aggregation von Glykogengranula und geschrumpften Mitochondrien erkennen⁸⁷ (siehe Abbildung 6). Im Unterschied zu anderen myokardialen Erkrankungen ist hier ein periodischer Abstand der lamellären myelin-ähnlichen Körper von 6 bis 7 nm pathognomonisch für den Morbus Fabry⁸⁸.

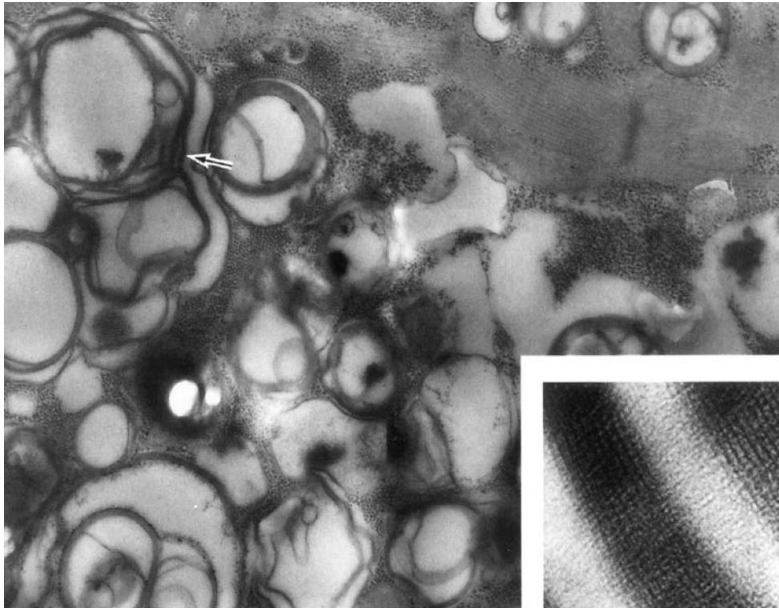


Abbildung 5: Elektronenmikroskopie des Herzmuskels einer 54jährigen heterozygoten Patientin mit multiplen lamellären ringförmigen Körperchen in der Mitte von Myofibrillen (x45650), daneben Darstellung der Periodizität bei höherer Vergrößerung (x268090).
 (Quelle: Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzyersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;17.)

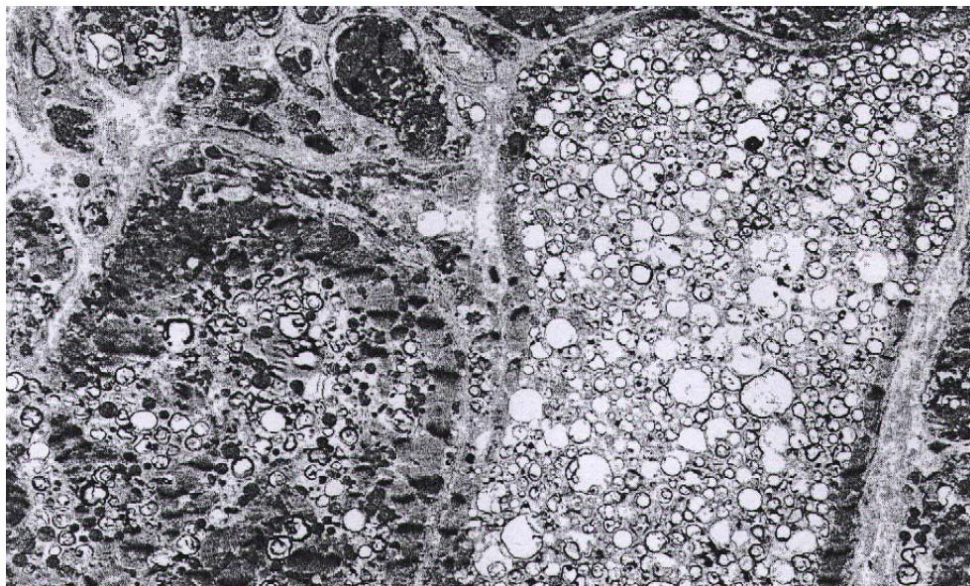


Abbildung 6: Elektronenmikroskopische Aufnahme des Herzens eines männlichen Patienten mit Morbus Fabry.
 (Quelle: Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzyersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;18.)

In einer Studie über die Herzbeteiligung bei Kindern wurde bei beiden Geschlechtern eine signifikante Erhöhung der linksventrikulären Masse im Vergleich zu gesunden Kindern gemessen⁸⁹. Weiterhin fand man in einer Follow-up-Untersuchung bei einem Teil der Kinder eine weitere Massenzunahme, was die Progressivität der Krankheit bereits im Kindesalter betont.

2.7. Therapeutische Optionen der ERT

Seit 2001 besteht mit der Einführung der Enzyersatztherapie eine Option zur Behandlung des Morbus Fabry. Wie bereits oben erwähnt, wurden zwei Präparate für die ERT entwickelt - das aus menschlichen Fibroblasten virusfrei genaktivierte Agalsidase alfa (Replagal®, Shire Human Therapies, USA) und das rekombinante, aus Hamsteroovarien synthetisierte Agalsidase beta (Fabrazyme®, Genzyme, MA, USA). Die vorliegende Untersuchung bezieht sich ausschließlich auf Daten und Ergebnisse mit Agalsidase alfa. Es wurde den Patienten das Enzympräparat in zweiwöchigem Abstand über ca. 40 Min. in einer Dosis von 0,2 mg/kg intravenös zugeführt⁹⁰. Eine Studie über die ERT-Anwendung bei Kindern zeigte, dass bei diesen im Vergleich zu Erwachsenen eine erhöhte Clearance des substituierten Enzyms vorliegt, die sich jedoch nicht nachteilig auf die Reduktion des Speichermaterials auszuwirken scheint⁹¹. Die Verträglichkeit der Agalsidase alfa ist insgesamt gut – eine Untersuchung zur Sicherheit der ERT zeigte bei 13% der Patienten meist transiente Reaktionen wie Flush, Kopfschmerzen oder Fieber; auch die Entwicklung von IgG-Antikörpern wurde beobachtet, die jedoch mit längerer Therapiedauer abnahm⁹².

3. Methodik

3.1. Patientenrekrutierung

Einschlusskriterium für die vorliegende Untersuchung war die genetische und enzymatische Sicherung des Morbus Fabry. Im Umkreis betroffener Frauen und Männer wurden mithilfe von Stammbaumanalysen alle in Frage kommenden männlichen und weiblichen Familienangehörigen im Einverständnis durch ein Screening getestet. Alle potentiellen Patienten, die sich zu einer weiteren Untersuchung bereit erklärten, wurden systematisch in Bezug auf Klinik, Enzymaktivität, Genetik und kardiologische Parameter untersucht. Die Diagnosestellung erfolgte nach ausführlicher klinischer Untersuchung hinsichtlich

klassischer Morbus Fabry assoziierter Symptome, Genanalyse und Bestimmung der α -Galaktosidase A-Aktivität im Leukozyten. Weiterhin wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der ersten Datenerhebung das 19. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten.

3.2. Bestimmung der α -Galaktosidase A Aktivität

Die Aktivität der α -Galaktosidase A wurde bei Leukozyten im Labor der Universitätskinderklinik Mainz (Leiter: Prof. Dr. med. M. Beck) untersucht. Die Durchführung des Assay wurde mit dem fluorogenen künstlichen Substrat der AGALA 4-Methylbelliferyl- α -D-galactopyranosid (Sigma Chemical, St. Louis, USA) unter Zusatz des N-acetyl-D-galactosamin zur Inhibition der α -N-acetyl-galactosaminidase vorgenommen⁹³.

3.3. Nachweis der genetischen Mutation

Zum Nachweis der genetischen Mutation wurden die sieben Exons des Gens für AGALA mittels SSCP nach Mutationen durchsucht und durch direkte Sequenzierung analysiert. Diese Analyse wurde vom Institut für Humangenetik der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (Leitung: Prof. Dr. med. A. Gal) durchgeführt⁹⁴.

3.4. Kardiologische Untersuchungen

Bei den Patienten mit genetisch nachgewiesenem Morbus Fabry wurde ergänzend eine Blutdruckmessung und eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Sie erfolgte unter Ruhebedingungen nach 15 Min. Liegen auf der Untersuchungsfläche und ohne äußere Störeinflüsse⁹⁵. Eine Sedierung der Patienten wurde nicht vorgenommen. Nur Patienten, von denen alle erforderlichen Datensätze zur Verfügung standen, wurden in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigt.

3.4.1. Demographische Basisparameter

Folgende Daten wurden von allen Patienten erhoben:

1. Alter bei Untersuchung (Jahre)
2. Geschlecht
3. Körpergewicht (Kg)
4. Körperlänge (cm)

Die Analyse dieser Parameter erfolgte in Bezug auf die Körperoberfläche um Vergleichbarkeit und Normierung der Daten zu erreichen. Die Berechnung der Körperoberfläche erfolgte nach der Formel von DuBois und DuBois⁹⁶:

$$BSA = KL^{0.722} * KG^{0.425} * 71.84$$

Formel 1: Berechnungsgrundlage der BSA (cm²); KL: Körperlänge (cm) und KG: Körpergewicht (kg)

Die Berechnung des Body Mass Index wurde durchgeführt, da der Anteil der Körpermasse auch die Höhe der linksventrikulären Muskelmasse beeinflusst:

$$BMI = \frac{KG}{KL^2}$$

Formel 2: Berechnung des BMI (kg/m²): KG (kg) und KL (m)

3.4.2. Bestimmung des arteriellen Blutdrucks

Die Blutdruckmessung wurde zweimalig während der echokardiographischen Untersuchung mittels eines Dinamap (Criticon, USA) durchgeführt, wobei eine jeweils altersentsprechende Manschette am rechten Arm zur Anwendung kam. Für die entsprechenden Berechnungen wurden die Mittelwerte der gemessenen systolischen und diastolischen Blutdrücke sowie die Mittelwerte der vom Dinamap errechneten Mitteldrücke verwendet⁹⁷. Eine arterielle Hypertension wurde bei einem systolischen Blutdruck ≥ 135 mmHg angenommen.

3.4.3. Echokardiographische Untersuchung

Die echokardiographische Untersuchung wurde bei allen Patienten in einer leichten Halbseitenlage mit Anhebung der rechten Körperhälfte durchgeführt. Altersentsprechend wurde entweder ein 2,5 MHz, ein 3,5 MHz oder ein 5 MHz Sektorscanner verwendet. Die Einstellung des Signal-Pre- and Postprocessings erfolgte einmalig und wurde bei allen Patienten entsprechend verwendet. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Tiefenkontrasteinstellungen wurde ein manueller Abgleich nach Kriterien der optimalen optischen Auswertbarkeit vorgenommen. Um die sog. „beat-to-beat“-Varianz zu minimieren, die atem- und vorlastabhängig entsteht, wurde

jede Messung und Auswertung mindestens drei Mal durchgeführt und jeweils der Mittelwert berechnet⁹⁸.

Während der Echokardiographie wurde bei allen Patienten ein Extremitäten-EKG angelegt und auf dem Monitor synchron zum 2D-, Doppler- und M-Mode-Bild aufgezeichnet. Die Registrierungsgeschwindigkeit betrug mindestens 50 mm/s bzw. 100 mm/s, so dass mindestens ein vollständiger Zyklus auf dem Monitorbild und dem Einzelbild auswertbar war⁹⁹.

3.4.4. Echokardiographische Parameter im M-Mode

Eine direkte Messung kardialer Strukturen ist durch eine Untersuchung entsprechend den Richtlinien der American Society of Echocardiography an standardisierten Stellen möglich¹⁰⁰.

Mit dem M-Mode-Verfahren wird jedoch nur ein sehr kleines Myokardareal beurteilt, sodass die Bestimmung von Funktionsparametern voraussetzt, dass die übrigen Anteile des linken Ventrikels gleiche systolische und diastolische Eigenschaften aufweisen wie das Messareal. Alle M-Mode-echokardiographischen Messungen wurden deshalb visuell aus der 2D-Darstellung überprüft.

Folgende Parameter wurden längs des M-Mode-Ultraschallstrahls aus der parasternalen langen Achse enddiastolisch und endsystolisch bestimmt¹⁰¹:

1.	enddiastolische Dicke des Interventricularseptums	IVSD
2.	endsystolische Dicke des Interventricularseptums	IVSS
3.	enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels	LVID
4.	endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels	LVIS
5.	enddiastolische Dicke der posterioren Wand des LV	PWD
6.	endsystolische Dicke der posterioren Wand des LV	PWS
7.	Durchmesser der Aortenklappe	AO
8.	Durchmesser des linken Vorhofs zum Zeitpunkt der atrialen Diastole	LA

Die Messungen wurden nach Überprüfung der M-Mode-Lage am synchron aufgezeichneten 2D-Bild durchgeführt (siehe Abbildung 7).

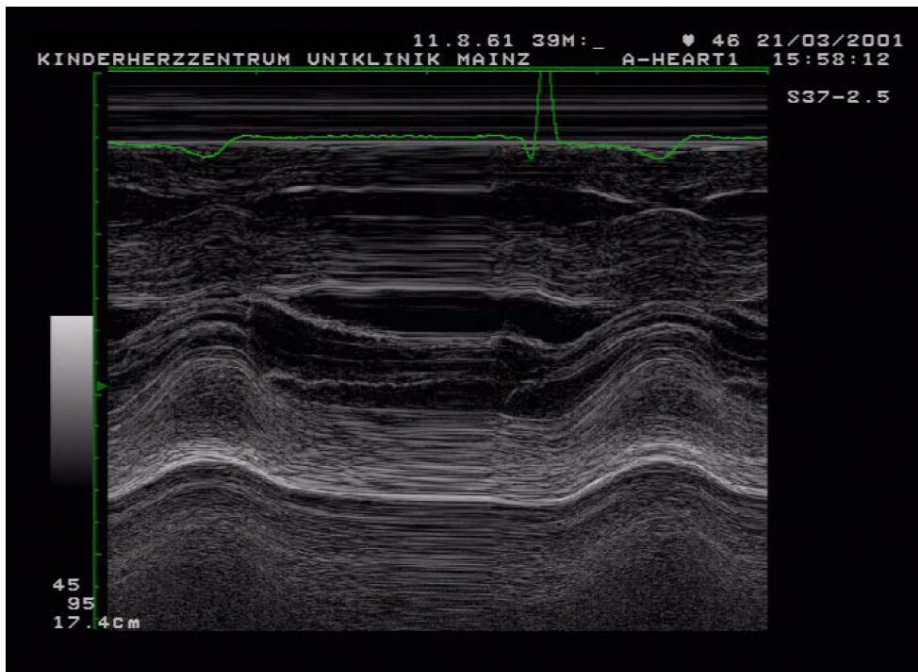


Abbildung 7: Digitale M-Mode Abbildung eines erwachsenen männlichen Patienten (39 Jahre) mit ausgeprägten rechts und linksventrikulären hypertrophen Veränderungen.
 (Quelle: Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;27.)

3.4.5. Linksventrikuläre Muskelmasse

Mithilfe der gewonnenen Messparameter konnte die linksventrikuläre Muskelmasse errechnet werden. Die Berechnung der LVM erfolgte nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE) und den entsprechenden Modifikationen nach Reichek¹⁰²:

$$LVM_{ase} = 1,04 * ([LVID + PWD + IVSD]^3 - [LVID]^3)$$

Formel 3: LVM_{ase}: linksventrikuläre Muskelmasse, entsprechend der ASE Norm. 1.04: spezifisches Gewicht des Herzmuskels (g)

$$LVM = 0.8 * (LVM_{ase}) + 0.6g$$

Formel 4: LVM (g): an explantierten Herzpräparaten korrelierte echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Muskelmasse

Zur besseren Vergleichbarkeit der linksventrikulären Masse erfolgte die Indizierung der Masse auf die Körperlänge.

$$\text{LVMH} = \frac{\text{LVM}}{\text{KL}^{2.7}}$$

Formel 5: LVMH ($\text{g/m}^{2.7}$): LVM (g) und KL (m)

3.4.6. Linksventrikuläre Volumina

Die linksventrikulären Volumina wurden näherungsweise nach einer Formel von Teichholz für End-Diastole und End-Systole berechnet¹⁰³:

$$\text{LV - Volumen} = \left(\frac{7}{2.4 + \text{LVID}} \right) * \text{LVID}^3$$

Formel 6: LV-Volumen (ml); zur Bestimmung des diastolischen Volumens erfolgt die Berechnung mittels end-diastolischem Durchmesser (LVID) und zur Bestimmung des end-systolischen Volumens durch Verwendung des end-systolischen Durchmessers (LVIS)

3.4.7. Kardiale Hypertrophie

Für die Definition einer hypertrophen Myokardveränderung bei Fabry-Patienten wurden die Kriterien der durch arterielle Hypertonie verursachten linksventrikulären Hypertrophie zugrundegelegt. Eine Zunahme der linksventrikulären Muskelmasse über 118 g/m^2 bei hemizygoten männlichen Patienten und über 104 g/m^2 bei heterozygoten Patienten^{104;105} wurde als hypertrophe Kardiomyopathie eingestuft. In Analogie zu Devereux erfolgte die Definition in Bezug auf die Körperlänge und den Body Mass Index¹⁰⁶:

Männer:

$$\text{BMI} \leq 26 \text{ kg/m}^2 \quad \rightarrow \text{LVM} > 51 \text{ g/m}^{2.7}$$

$$\text{BMI} > 26 \text{ kg/m}^2 \quad \rightarrow \text{LVM} > 53 \text{ g/m}^{2.7}$$

Frauen:

$$\text{BMI} \leq 26 \text{ kg/m}^2 \quad \rightarrow \text{LVM} > 48 \text{ g/m}^{2.7}$$

$$\text{BMI} > 26 \text{ kg/m}^2 \quad \rightarrow \text{LVM} > 60 \text{ g/m}^{2.7}$$

3.4.8. Einteilung hypertropher Myokardveränderungen

Anhand der linksventrikulären Masse und der im M-Mode gemessenen Parameter ließ sich eine Einteilung unterschiedlicher hypertropher Myokardveränderungen vornehmen. Zur Unterscheidung zwischen normaler Ventrikelgeometrie und konzentrischem Remodeling wurde zusätzlich die relative Wanddicke des linken Ventrikels benötigt. Sie errechnete sich nach folgender Formel:

$$RWT = \frac{(IVSD + PWD)}{LVID}$$

Formel 7: RWT; IVSD (mm), PWD (mm), LVID (mm)

Die Einteilung unterschiedlicher Geometrien linker Ventrikel wurde folgendermaßen vorgenommen^{107;108}:

Normal (N): normale LVM und relative Wanddicke im Verhältnis zum end-diastolischen Kammerdurchmesser < 0,45.

Concentrisches Remodeling (CR): normale LVM, relative Wanddicke im Verhältnis zum enddiastolischen Kammerdurchmesser ≥ 0,45.

Concentrische Hypertrophie (CH): erhöhte LVM, Relation zwischen end-diastolischer Septumdicke zu end-diastolischer Hinterwanddicke, bzw. Relation der Hinterwanddicke zur Septumdicke < 1,25.

Exzentrische Hypertrophie (EH): erhöhte LVM, Relation zwischen end-diastolischer Septumdicke und end-diastolischer Hinterwanddicke, bzw. Relation zwischen Hinterwanddicke und Septumdicke ≥ 1,25.

Information über das Ausmaß der kardialen Hypertrophie konnte auch die mittlere linksventrikuläre Wanddicke geben:

$$MWT = \frac{IVSD + PWD}{2}$$

Formel 8: Mittlere end-diastolische ventrikuläre Wanddicke MWT (mm)

Bei Erwachsenen lag eine schwere hypertrophe Myokardveränderung vor, wenn die MWT 15 mm überschritt¹⁰⁹. Bei Kindern existieren bisher keine Normwerte für die MWT.

3.4.9. Systolische Funktionsparameter

Die systolische Funktion des linken Ventrikels wurde anhand folgender Parameter beschrieben:

3.4.9.1. Fractional Shortening

Die „Shortening Fraction“ beschreibt die fraktionelle systolische Durchmesserverkleinerung des linken Ventrikels. Sie ist weitgehend herzfrequenzunabhängig¹¹⁰.

$$FS = \frac{LVID - LVIS}{LVID} * 100$$

Formel 9: FS: Shortening Fraction des LV (%)

3.4.9.2. Midwall related Fractional Shortening

Die auf die Wandmitte bezogene linksventrikuläre Verkürzungsfraction (FS_{mid}) zeigte sich vor allem bei hypertrophen Veränderungen des linken Ventrikels als ein wichtiger Messparameter^{111;112}. In der Berechnung wurden sowohl die enddiastolische als auch die endsystolische Wanddicke des Septums und der Hinterwand berücksichtigt:

$$FS_{mid} = \frac{\pi * \left(LVID + \frac{1}{2} IVSD + \frac{1}{2} PWD \right) - \pi * \left(LVIS + \frac{1}{2} IVSS + \frac{1}{2} PWS \right)}{\pi * \left(LVID + \frac{1}{2} IVSD + \frac{1}{2} PWD \right)} * 100$$

Formel 10: Auf die Wandmitte bezogene FS des linken Ventrikels (%)

3.4.9.3. Fraktionelle systolische Längsachsenverkürzung

Aus der fraktionellen Verdickung der Hinterwand lässt sich die systolische Längsachsenverkürzung abschätzen: Sie gibt einen umfassenden Überblick über die linksventrikuläre systolische Funktion und kann außerdem auf eine frühe diastolische Funktionsstörung hinweisen^{113;114}.

$$\text{LAX} = \left\{ \frac{1}{\left(1 + \frac{\frac{\text{LVID} + \text{PWD}}{2} - \frac{\text{LVIS} + \text{PWS}}{2}}{\frac{\text{LVID} + \text{PWD}}{2}} \right) * \left(1 + \frac{\text{PWS} - \text{PWD}}{\text{PWD}} \right)} - 1 \right\} * 100$$

Formel 11: Errechnete Längsachsenverkürzung des LV (%)

3.4.9.4. Ejektionsfraktion

Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels (EF) berechnet sich entsprechend der FS durch Einsetzen des enddiastolischen und endsystolischen Volumens:

$$\text{EF} = \frac{\text{LVIDV} - \text{LVISV}}{\text{LVIDV}} * 100$$

Formel 12: EF: Ejektionsfraktion (%)

3.5. Gruppenzuordnung

Bei der Auswertung der Daten wurden die demographischen und herzspezifischen Parameter der Erstuntersuchung von pädiatrischen Patienten mit Morbus Fabry analysiert und der Verlauf der kardialen Parameter über einen Zeitraum von ca. vier Jahren weiterverfolgt. Im Rahmen einer kontrollierten Studie zu Pharmakovigilanz und Verträglichkeit wurde eine Gruppe von Kindern bei ausgeprägter klinischer Symptomatik einer ERT zugeführt, während die übrigen pädiatrischen Patienten nur symptomatisch oder gar nicht krankheitsspezifisch behandelt wurden. Die Zuteilung

zu den Gruppen erfolgte hierbei nicht randomisiert, sondern ergab sich aus der unterschiedlich stark ausgeprägten klinischen Symptomatik und der Voraussetzung des Einverständnisses der Sorgeberechtigten. So erhielt ein Teil der symptomatisch auffälligen Kinder eine ERT, während die anderen als Kontrollgruppe fungierten. Patienten, die sich primär in der Kontrollgruppe befanden, jedoch später aufgrund des Krankheitsprogresses eine Therapie benötigten, wechselten dann in die Therapiegruppe. In der Baseline-Untersuchung gehören diese Patienten nur zur Kontrollgruppe, die Verlaufsdaten erscheinen bis zum Therapiebeginn in der Kontrollgruppe, danach in der Therapiegruppe.

3.6. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden mithilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms (Excel, Fa. Microsoft) erfasst. Die Berechnung der einzelnen kalkulierten Parameter erfolgte mittels der im Excel-Programm enthaltenen internen Routinen. Die Durchführung statistischer Analysen erfolgte nach Übertragung der Excel-Datenblätter in SPSS Version 17.02 für Windows. Zur zeitlichen Analyse der Untersuchungsparameter wurden die Daten mithilfe des Programms Visual Basic transformiert, wobei die Untersuchungsdaten bestimmten Zeiträumen mit regelmäßigen Abständen zugeordnet wurden, um den zeitlichen Verlauf relevanter Parameter zu veranschaulichen. Daten, die nicht in diese Zeiträume fielen, wurden nicht berücksichtigt, um zu vermeiden, dass Daten mit zu geringem Untersuchungsabstand die Datenmenge unnötig vergrößern.

Die Einteilung der Zeiträume wurde wie folgt durchgeführt: Bei Patienten mit ERT galt der Therapiebeginn als Baseline-Untersuchung; Untersuchungen 180 Tage vor bis 120 Tage nach ERT-Beginn fielen in diesen Zeitraum 0. Vorherige Untersuchungen wurden prinzipiell der Kontrollgruppe zugeordnet; jedoch war dies bei den vorliegenden Daten nur einmal der Fall. Bei Patienten der Kontrollgruppe wurde die Erstuntersuchung als Baseline-Untersuchung gewertet. In den Zeitraum 1 fielen Untersuchungen zum Zeitpunkt ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung einschließlich 120 Tage vor und nach dem genauen Einjahres-Zeitpunkt. Zeitraum 2 wurde definiert als Zwei-Jahresuntersuchung im Zeitraum 150 Tage vor und nach Zeitpunkt 2. Die Zeiträume 3 und 4 wurden als Drei- beziehungsweise Vier-Jahresuntersuchung definiert und schlossen Untersuchungen je 180 Tage vor und nach dem jeweiligen Zeitpunkt mit ein. Die Vergrößerung der Zeiträume wurde

vorgenommen, um genug Daten zu erfassen, und ergibt sich aus der Tatsache, dass zum Therapiebeginn meist zahlreiche Untersuchungen in kurzen Abständen erfolgten, während bei etablierter Therapie beziehungsweise stabilem Zustand nach einigen Monaten die Untersuchungsintervalle stark vergrößert wurden. Fielen zwei Untersuchungen in den gleichen Zeitraum, wurde diejenige Untersuchung gewertet, die dem genauen Zeitpunkt am nächsten lag. Bei Unvollständigkeit der Daten wurden diese mit Hilfe von Untersuchungen, die in denselben Zeitraum fielen, ergänzt.

3.6.1. Statistische Tests

Daten wurden entweder als native Zahlen, Prozentsatz oder in Mittelwert \pm Standardabweichung und, wenn sinnvoll, als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes angegeben. Zusätzlich erfolgte die Angabe des 95% Konfidenzintervalls des Mittelwertes. Ein Gruppenvergleich kontinuierlicher Variablen wurde bei Normalverteilung mittels Student-t-Test durchgeführt, sonst mittels Mann-Whitney-Test und Chi-Quadrat-Test für dichotome Variablen. Bei Letzteren erfolgte die Überprüfung mittels Wilcoxon Rangsummentest. Least Square Regressionsanalysen inklusive Varianzanalysen (ANOVA) wurden vorgenommen um Korrelationen zwischen Parametern zu ermitteln. Eine statistische Signifikanz wurde für alle Tests bei einem P-Wert <0.05 angenommen.

3.6.2. Graphische Darstellung

Die graphische Aufarbeitung der durchgeführten Analysen erfolgte mittels entsprechender Routinen des Graphikpaketes des SPSS-Programms. Die meisten Abbildungen wurden graphisch mit Hilfe von Boxplots dargestellt. Dabei ist der Median als Linie innerhalb des Boxplots eingezeichnet, Unter- und Oberseite bilden das erste beziehungsweise dritte Quartil, die Linien außerhalb des Boxplots zeigen Minimum und Maximum an. Weitere graphische Darstellungen erfolgten anhand von gruppierten Balkendiagrammen, wobei die Höhe der Balken durch den jeweiligen Mittelwert des Parameters bestimmt wurde. Zur Veranschaulichung der zeitlichen Entwicklung wurden fünf Zeiträume von null (entsprechend der Erstuntersuchung) bis vier Jahre eingeteilt. Sie befinden sich in der graphischen Darstellung in genau gleichem Abstand. Diese identischen Abstände konnten jedoch in der Praxis nicht verwirklicht werden, sodass Untersuchungen, die zum Beispiel nur einen

siebenmonatigen Abstand hatten, ebenso zwei verschiedenen Zeiträumen zugeordnet wurden wie andere, die genau einen einjährigen Abstand aufwiesen. Die markierten Zeiträume sind also zeitlich variabel und nicht, wie die Darstellung impliziert, genau an einem Zeitpunkt.

4. Ergebnisse

4.1. Teil I

4.1.1. Untersuchte Patienten

Insgesamt wurden im Zeitraum von 1998 bis 2009 193 Patienten untersucht. Einschlusskriterien für die vorliegende Untersuchung waren die molekulargenetisch gesicherte Diagnose des Morbus Fabry und die Nicht-Überschreitung des vollendeten 19. Lebensjahres. Von den Patienten, die eine ERT erhielten, wurden nur diejenigen eingeschlossen, die mit Agalsidase alfa (Replagal®) behandelt wurden. Im folgenden Teil werden die Daten der Erstuntersuchung hinsichtlich geschlechtlicher Unterschiede analysiert.

4.1.2. Demographische Daten

Tabelle 3 zeigt die demographischen Daten der untersuchten Patienten. Insgesamt wurden 54 Kinder untersucht, darunter 27 Jungen und 27 Mädchen. Letztere waren im Mittel ca. ein Jahr älter als die männlichen Patienten.

Unterschiede, wenn auch nicht signifikant, bestanden auch in der Körperlänge und dem Körpergewicht: Die Mädchen waren im Mittel 10 cm größer und fast 10 kg schwerer.

	Geschlecht		P
	männlich	weiblich	
N	27	27	
Alter (Jahre)	10,9±5,4 (8,8- 13,1) 0,5-18,3	11,8±4,8 (9,9-13,7) 2,6-18,4	NS
Gewicht (kg)	36,3±19,2 (28,8-43,9) 8-75	45,6±18,7 (38,2-53) 14-77	NS
Körperlänge (cm)	140,1±31,1 (127,8-152,4) 69-185	149,5±23,5 (140,1-158,9) 97-175	NS

Tabelle 3: Demographische Daten der untersuchten Kinder mit Morbus Fabry. Angabe der Mittelwerte ± SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.

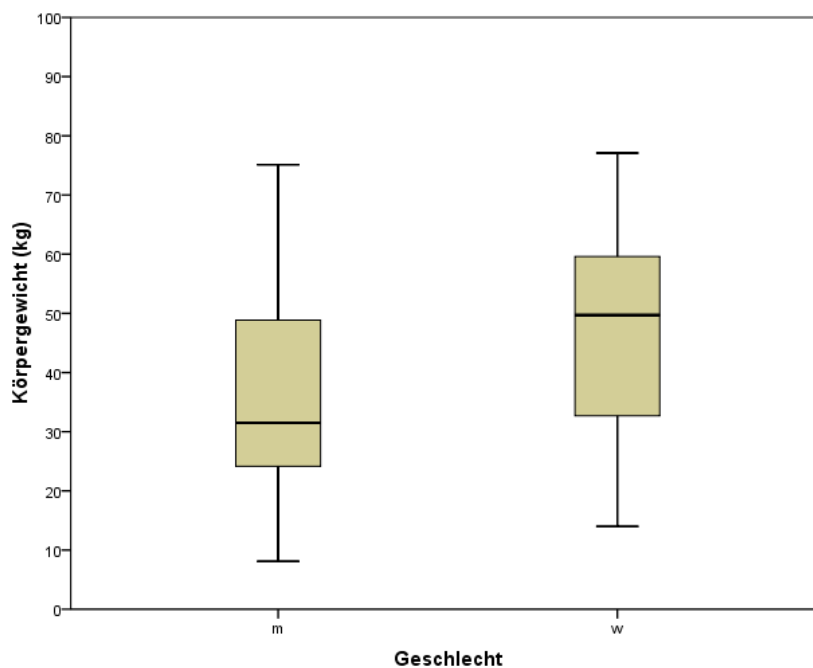


Abbildung 8: Körpergewicht der Patienten, aufgeteilt nach Geschlecht. m: männlich; w: weiblich.

Die Körperoberfläche ergab, entsprechend der Größe, bei den Mädchen im Mittel etwas höhere Werte. Als signifikant erwies sich der Unterschied im BMI, der bei den weiblichen Patienten im Vergleich zu den männlichen mehr als zwei Punkte höher ausfiel (siehe Tabelle 4 und Abbildung 9).

	Geschlecht		P
	männlich	weiblich	
N	27	27	
BSA (m²)	1,2±0,4 (1,0- 1,3) 0,4-1,9	1,3±0,4 (1,2- 1,5) 0,6-1,9	NS
BMI (kg/m²)	17,0±2,5 (16,0- 18,0) 13,5- 23,8	19,2±4,1 (17,6- 20,8) 9,7- 26,0	0,02

Tabelle 4: Demographische Daten der untersuchten Kinder mit Morbus Fabry. Angabe der Mittelwerte ± SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.

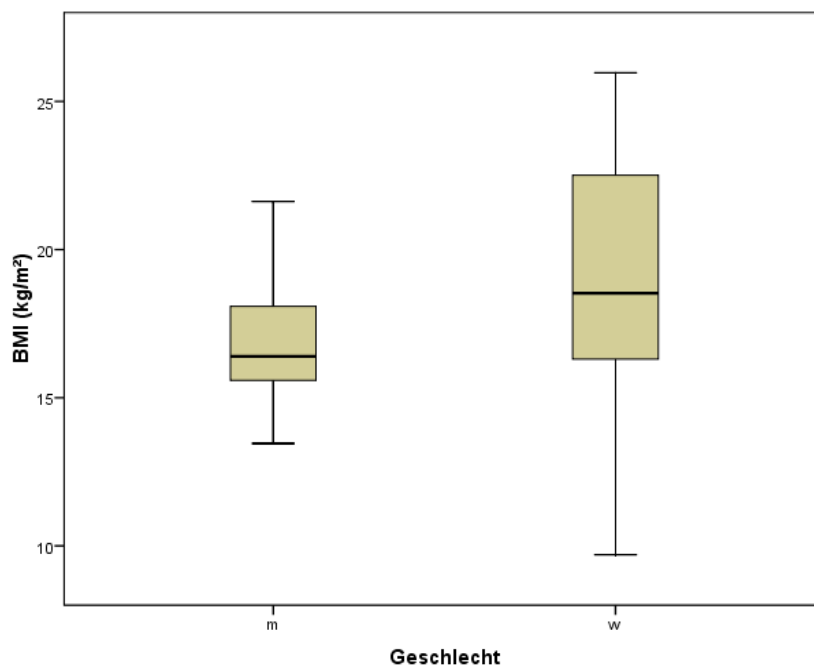


Abbildung 9: Body Mass Index (BMI) der Patienten, aufgeteilt nach Geschlecht. m: männlich; w: weiblich.

4.1.3. Kardiale Basisparameter

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Jungen und Mädchen bezogen auf die Herzfrequenz, den systolischen und diastolischen Blutdruck (siehe Tabelle 5).

	Geschlecht		P
	männlich	weiblich	
N	26	25	
Herzfrequenz (HF: /min)	86,4±22,2 (77,4- 95,4) 56-163	78,9±16,3 (72,2- 85,6) 53-124	NS
RRsys (mmHg)	111,6±12,0 (106,7- 116,4) 95-147	112,2±10,9 (107,7- 116,7) 88-139	NS
RRdias (mmHg)	63,9±6,5 (61,3-66,5) 52-75	62,9±9,7 (58,9-66,9) 51-87	NS
RRmid (mmHg)	80,7±7,4 (77,7-83,7) 63-96	81,6±8,7 (78,0-85,2) 67-103	NS

Tabelle 5: Demographische Daten der untersuchten Kinder mit Morbus Fabry. Angabe der Mittelwerte ± SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.

4.1.4. Native Messparameter

Es wurde die interventrikuläre Septumdicke während der Diastole, die diastolische Wanddicke des linken Ventrikels und die Hinterwand-Dicke in Diastole echokardiographisch vermessen und zwischen beiden Geschlechtern verglichen. Alle Parameter befanden sich im Normbereich und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Bei den weiblichen Patienten ist eine Tendenz zu höheren Werten der linksventrikulären Durchmesser zu erkennen (siehe Tabelle 6).

	Geschlecht		P
	männlich	weiblich	
N	26	27	
IVSD (mm)	8,0±2,0 (7,2-8,8) 4,6-11,9	7,8±1,7 (7,1-8,5) 4,5-12,5	NS
LVID (mm)	39,5±9,8 (35,6-43,5) 10,3-55,2	42,7±6,2 (40,3-45,2) 29,6-54,2	NS
PWD (mm)	7,7±1,8 (7,1-8,6) 5,0-11,0	7,8±1,8 (7,0-8,5) 3,0-11,0	NS

Tabelle 6: Linksventrikuläre Größenparameter. IVSD: enddiastolische interventrikuläre Septumdicke; LVID: enddiastolischer linksventrikulärer Durchmesser ; PWD: enddiastolische posteriore Wanddicke. Angabe der Mittelwerte ± SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.

Die Messung des Aorten- und LA-Durchmessers ergab folgende Werte:

	Geschlecht		P
	männlich	weiblich	
N	25	25	
AO (mm)	21,9±5,4 (19,7-24,1) 12,4-33,3	21,5±3,9 (19,9-23,1) 13,5-30,3	NS
LA (mm)	25,82±5,7 (23,4-28,2) 12,3-37,6	28±5,1 25,9-30,1 (18,7-35,8)	NS

Tabelle 7: AO: Aortendurchmesser; LA: Durchmesser des linken Vorhofs. Angabe der Mittelwerte ± SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.

Die in Tabelle 7 aufgeführten Messungen zeigen eine Tendenz der weiblichen Patienten zu größeren linken Vorhöfen, während die Aortendurchmesser identisch sind (siehe Abbildung 10 und 12).

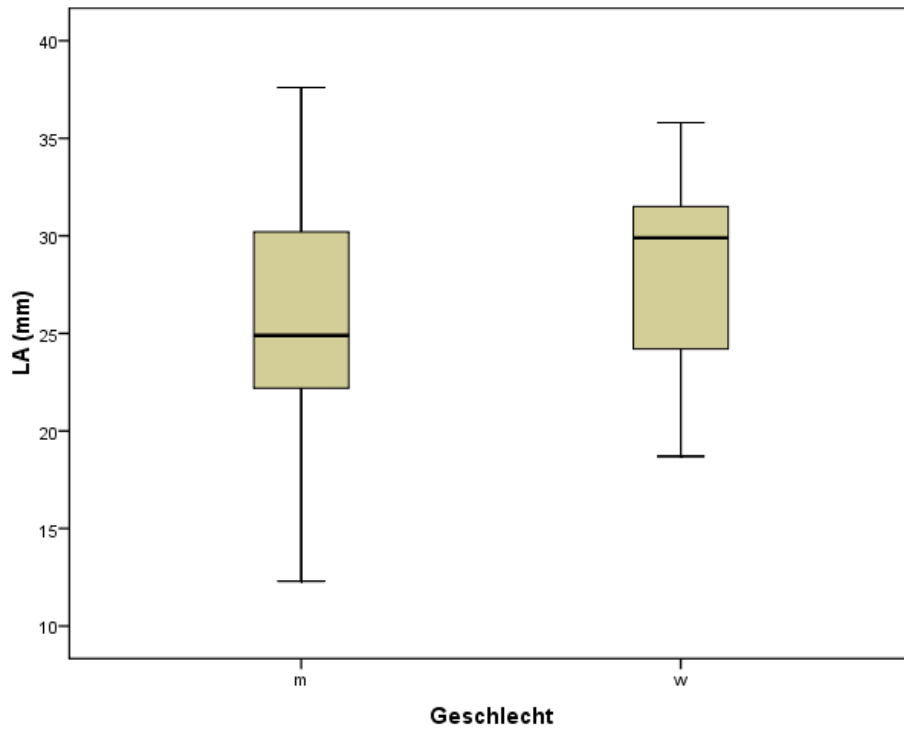


Abbildung 10: Durchmesser des linken Vorhofs, aufgeteilt nach Geschlecht. LA: Linker Vorhof. m: männlich; w: weiblich.

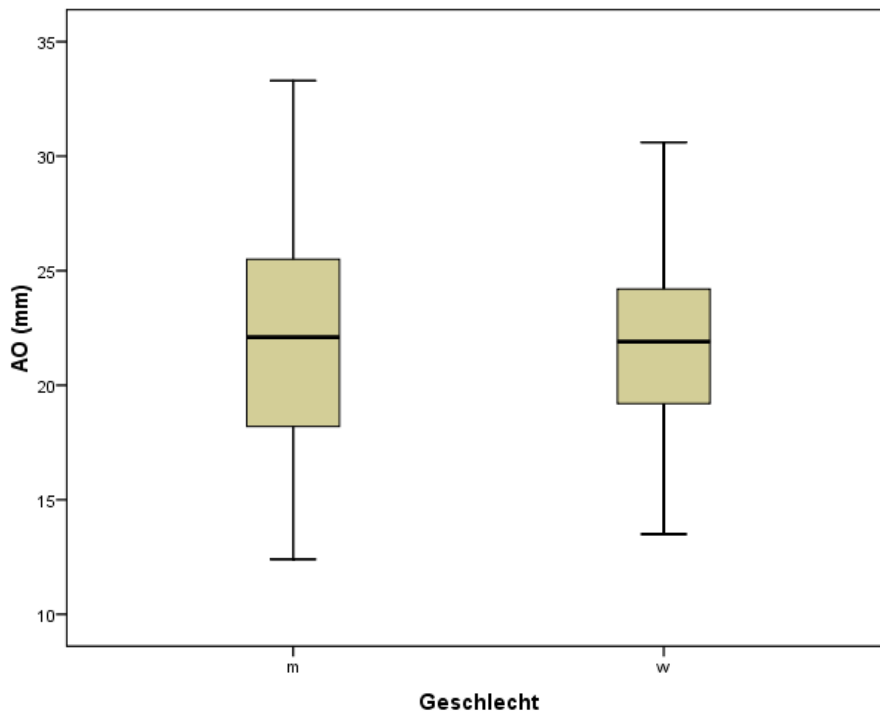


Abbildung 11: Durchmesser der Aorta, aufgeteilt nach Geschlecht. AO: Aorta. m: männlich; w: weiblich.

4.1.5. Berechnete Parameter

	Geschlecht		P
	männlich	weiblich	
N	26	27	
RWT (mm)	0,5±0,3 (0,3-0,6) 0,3-2,1	0,4±0,1 (0,3-0,4) 0,2-0,5	NS
MWT (mm)	7,9±1,9 (7,2-8,7) 4,7-11,2	7,8±1,6 (7,1-8,4) 4,0-10,9	NS
LVMH (g/m^{2,7})	48,9±14,7 (43,0-54,8) 8,2-77,2	42,8±9,7 (39,0-46,7) 27,0-71,6	NS

Tabelle 8: RWT: Relative Wanddicke des LV in Diastole. MWT: Mittlere linksventrikuläre Wanddicke. LVMH: Linksventrikuläre Masse, indiziert auf die Körpergröße. Angabe der Mittelwerte ± SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.

Beim Vergleich der relativen und mittleren Wanddicken ergaben sich nahezu identische Werte für beide Geschlechter. Die linksventrikuläre Masse hingegen zeigte bei den weiblichen im Mittel um 6 g/m^{2,7} niedrigere Werte als bei den männlichen Patienten (siehe Tabelle 8 und Abbildungen 12-14).

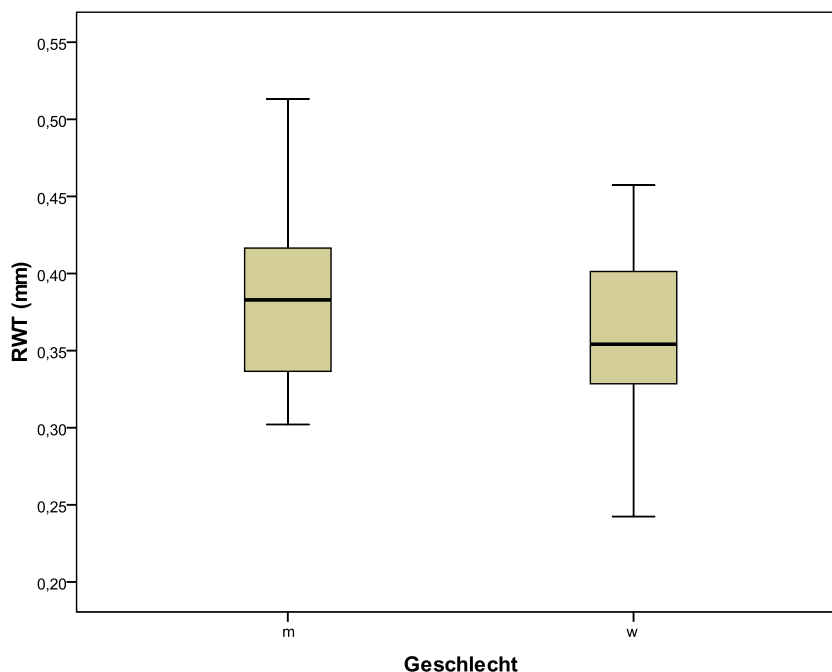


Abbildung 12: RWT: Relative Wanddicke, aufgeteilt nach Geschlecht. m: männlich; w: weiblich.

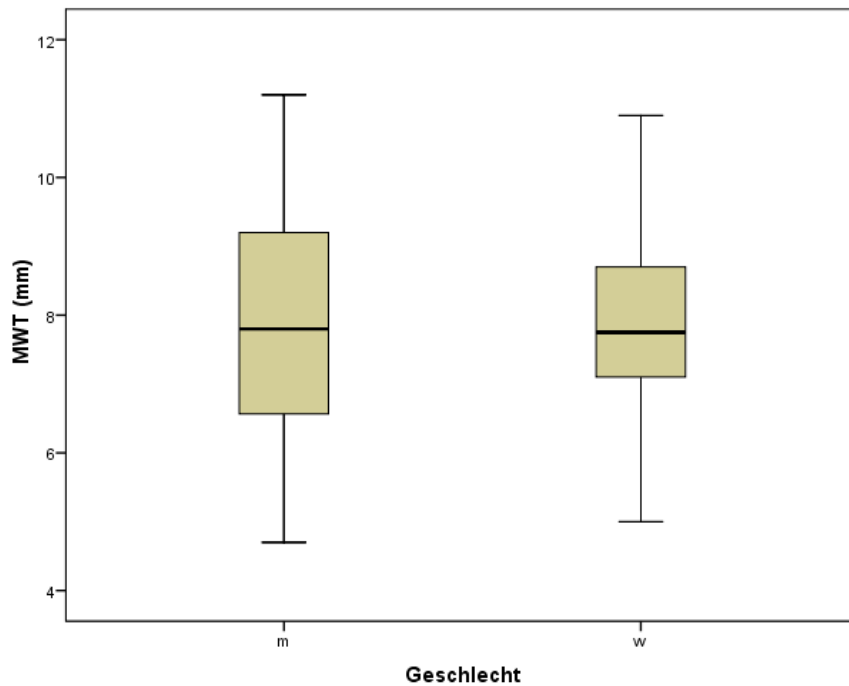


Abbildung 13: MWT: Mittlere Wanddicke in Diastole, aufgeteilt nach Geschlecht. m: männlich; w: weiblich

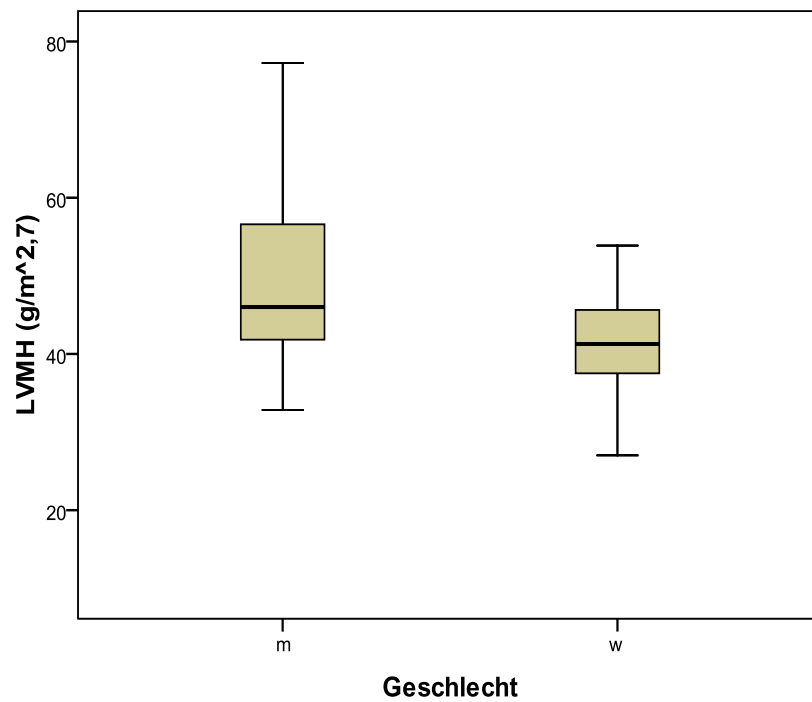


Abbildung 14: LVMH: Linksventrikuläre Masse, indiziert auf die Körperoberfläche, aufgeteilt nach Geschlecht. m: männlich; w: weiblich

4.1.6. Hypertrophe Veränderungen

Bei insgesamt 14 Patienten, darunter zehn Jungen und vier Mädchen, wurde eine manifeste Kardiomyopathie nachgewiesen. Damit waren 38% der männlichen und 14,8% der weiblichen Patienten betroffen ($P < 0,07$).

	Geschlecht		gesamt
	männlich	weiblich	
CM	10 (38,5%)	4 (14,8%)	14
keine CM	16 (61,5%)	23 (85%)	39
gesamt	26 (100%)	27 (100%)	53

Tabelle 9: Patienten mit und ohne Kardiomyopathie, aufgeteilt nach Geschlecht. CM: Kardiomyopathie.

Die Analyse der Art der Kardiomyopathie zeigte bei den männlichen Patienten eine Tendenz zur exzentrischen Hypertrophie. Zusätzlich konnte bei zwei Mädchen und einem Jungen eine Vorstufe der CM, ein konzentrisches Remodeling des linken Ventrikels, festgestellt werden.

Die Anzahl der unterschiedlichen linksventrikulären Erscheinungsformen ist in Tabelle 10 dargestellt.

	Geschlecht		gesamt
	männlich	weiblich	
Remodeling	1	2	3
Konzentrisch	3	1	4
Exzentrisch	7	3	10
Normal	15	21	36

Tabelle 10: Remodeling: Vorstufe der konzentrischen Kardiomyopathie. Manifeste konzentrische und exzentrische Kardiomyopathie. Normalwerte. Aufteilung nach Geschlecht.

Nur zwei Patienten, ein Mädchen und ein Junge, zeigten einen erhöhten Blutdruck mit systolischen Werten ≥ 135 mmHg (siehe Tabelle 11). Diese beiden wiesen jedoch keine Merkmale einer CM auf; bei den Patienten mit CM fanden sich keine erhöhten Blutdruckwerte.

		Arterielle Hypertension		
		nein	ja	gesamt
Konzentrische Hypertrophie	nein	42	2	44
	ja	10	0	10
gesamt		52	2	54

Tabelle 11: Hypertension aufgetragen gegen konzentrische Hypertrophie, jeweils unter Angabe der Zahlen von Betroffenen und Nicht-Betroffenen.

4.1.7. Beginn der hypertrophen Kardiomyopathie

Der jüngste männliche Patient mit Morbus Fabry war ein halbes Jahr alt, die jüngste weibliche Patientin 2,6 Jahre. Bei dem männlichen Säugling konnte bereits eine CM nachgewiesen werden. Die jüngste, bereits von einer CM betroffene weibliche Patientin war 2,8 Jahre alt. Bei beiden wurde eine exzentrische CM diagnostiziert. Im Mittel waren die männlichen CM-Patienten 9,8 Jahre, die weiblichen 7,7 Jahre alt. Insgesamt lag die auf die Körperlänge indizierte linksventrikuläre Muskelmasse bei den männlichen Patienten tendenziell etwas höher, war jedoch mit $48,9 \text{ g/m}^{2,7}$ noch im Normbereich. Bei einem BMI $\leq 26 \text{ kg/m}^2$ liegt der Grenzwert bei männlichen Patienten bei $51 \text{ g/m}^{2,7}$.

Die Messung der mittleren Wanddicke des linken Ventrikels ergab bei männlichen und weiblichen Patienten ähnliche Werte. Bezogen auf das Alter konnte bei den männlichen Patienten eine signifikante Regression ($P < 0,001$) zwischen der mittleren Wanddicke und dem Alter nachgewiesen werden, während die MWT bei den weiblichen Patienten nur schwach mit dem Alter korrelierte (siehe Abbildungen 15 und 16).

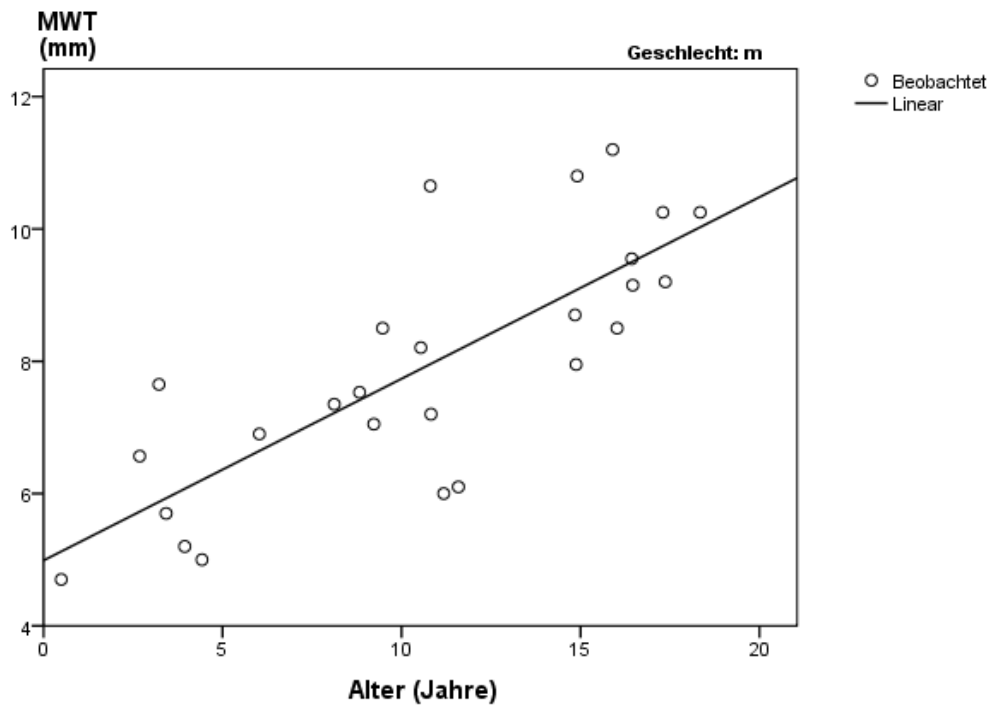


Abbildung 15: MWT: Mittlere Wanddicke des linken Ventrikels, aufgetragen gegen das Alter bei männlichen Patienten.

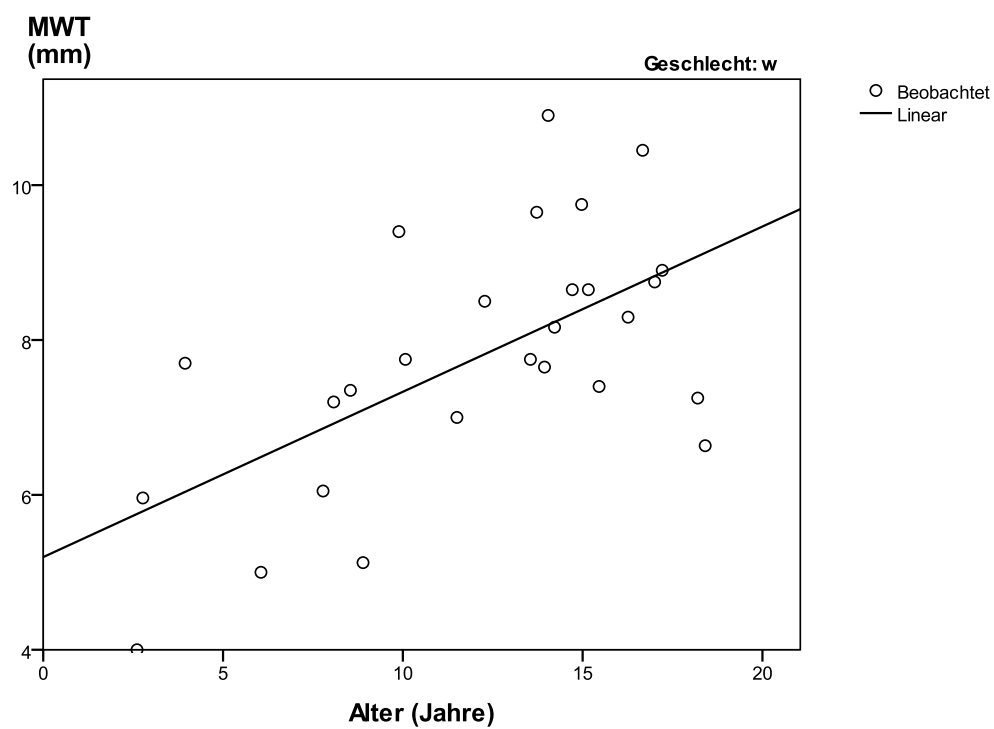


Abbildung 16: MWT: Mittlere Wanddicke des linken Ventrikels, aufgetragen gegen das Alter bei weiblichen Patienten.

Die Korrelation der relativen Wanddicke mit dem Alter ergab bei beiden Geschlechtern gleichermaßen einen leichten Anstieg des Parameters mit zunehmendem Alter, jedoch weitaus weniger ausgeprägt als bei der mittleren Wanddicke (siehe Abbildung 17).

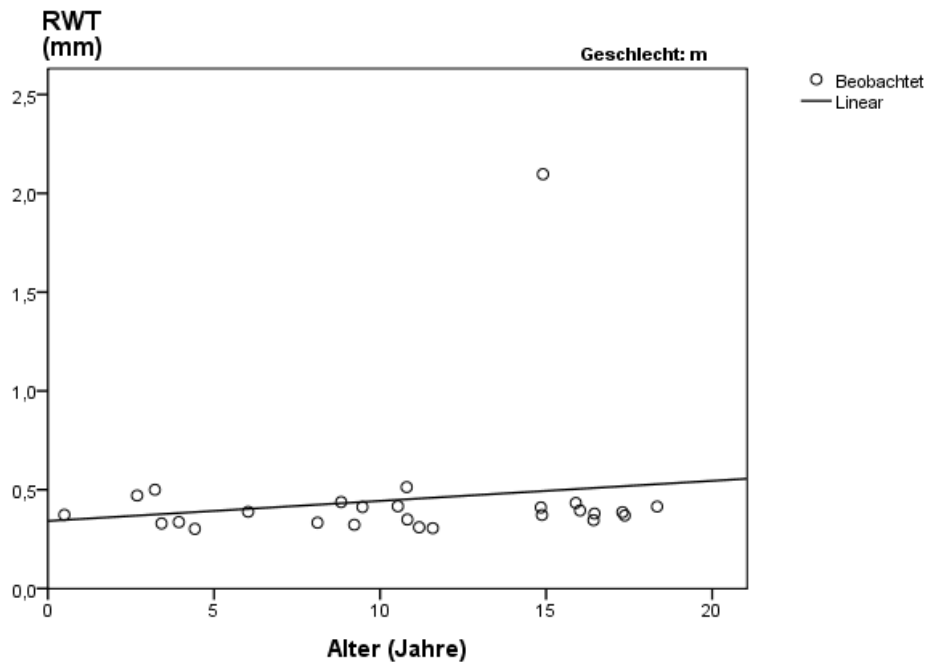


Abbildung 17: RWT: Relative Wanddicke des linken Ventrikels, aufgetragen gegen das Alter bei männlichen Patienten.

Weitere systolische Funktionsparameter des linken Ventrikels ergaben bei beiden Geschlechtern ähnliche Werte (siehe Tabelle 12 und 13).

	Geschlecht		P
	männlich	weiblich	
N	25	27	
Fse (%)	38,6±5,2 (36,4-40,7) (28,6-48,5)	38,5±4,9 (36,6-40,4) 29,4-48,2	NS
Fsmid (%)	24,4±2,7 (23,3-25,6) (20,0-28,8)	24,3±3,3 (23,0-25,6) 16,8-30,1	NS

Tabelle 12: Fse: Fraktionelle Verkürzungsgeschwindigkeit; Fsmid: mittlere Fse. Angabe der Mittelwerte ± SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.

	Geschlecht		P
	männlich	weiblich	
N	20	20	
LAX (%)	49,3±5,8 (46,6-52,0) 38,5-59,5	47,6±7,5 (44,1-51,2) 29,5-59,6	NS
EF (%)	68,8±6,4 (65,8-71,6) 56,3-78,0	69,6±6,6 (66,6-72,7) 56,1-79,6	NS

Tabelle 13: LAX: Systolische Längsachsenverkürzung; EF: Ejektionsfraktion. Angabe der Mittelwerte ± SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.

4.1.8. Zusammenfassung der Querschnittsdaten

Die folgenden Erläuterungen sollen einen kurzen Überblick über die bisher gewonnenen Ergebnisse geben: Insgesamt zeigten sich in den demographischen Daten bis auf Abweichungen im BMI keine relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Auch die echokardiographischen Untersuchungen wiesen kaum Abweichungen auf, jedoch konnte bei den männlichen Patienten eine deutlich höhere linksventrikuläre Masse nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis spiegelt sich in den nahezu signifikant höheren Raten von Kardiomyopathien beim männlichen Geschlecht wider.

4.2. Teil II

Im folgenden Teil wurden einige Parameter der kardialen Wanddicke in Bezug auf den zeitlichen Verlauf bei Therapie- und Kontrollgruppe analysiert. Es wurden fünf Zeiträume gebildet, die ungefähr einen Abstand von einem Jahr aufweisen. Als Referenz für die jeweiligen Jahresuntersuchungen wurde die Baseline-Untersuchung (BL, entspricht Zeitraum 0) herangezogen, die bereits im ersten Teil analysiert wurde.

Tabelle 14 zeigt einen Vergleich zwischen ERT- und Kontrollgruppe in verschiedenen Zeiträumen bei der relativen und mittleren Wanddicke und der auf die Größe bezogenen linksventrikulären Masse.

		Zeiträume (Jahre)				
		0 (BL)	1	2	3	4
RWT (N)	ERT	0,37±0,07 (22)	0,33±0,03 (16)	0,32±0,05 (15)	0,35±0,09 (15)	0,33±0,04 (12)
	Keine ERT	0,36±0,06 (33)	0,37±0,06 (19)	0,38±0,05 (12)	0,37±0,03 (11)	0,39±0,04 (11)
P		NS	<0,01	<0,002	NS	<0,005
MWT (N)	ERT	8,2±1,7 (22)	7,6±1,3 (15)	7,4±1,4 (15)	8,0±1,8 (15)	7,7±1,2 (12)
	Keine ERT	7,4±1,7 (33)	7,8±1,6 (19)	8,4±1,4 (12)	8,4±1,4 (11)	8,8±1,6 (11)
P		NS	NS	NS	NS	NS
LVMH (N)	ERT	47,0±12,8 (22)	42,0±8,8 (15)	40,5±9,8 (15)	39,5±8,3 (15)	37,9±7,5 (12)
	Keine ERT	44,0±10,2 (33)	42,5±5,4 (19)	41,2±8,0 (12)	46,3±6,5 (11)	43,5±10,8 (11)
P		NS	NS	NS	<0,04	NS

Tabelle 14: Relative Wanddicke (RWT), mittlere Wanddicke (MWT) und linksventrikuläre größenbezogene Masse (LVMH). Angabe der Mittelwerte ± SD, Patientenzahl in Klammern.

4.2.1. Relative Wanddicke

Bei der Betrachtung der relativen Wanddicke zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen ERT- und Kontrollgruppe nach ein, zwei und vier Jahren, wobei im Mittel eine leichte Zunahme der Wanddicke um 0,03 mm bei der Kontrollgruppe und eine Abnahme um 0,04 mm bei der behandelten Gruppe vorlag.

4.2.2. Mittlere Wanddicke

Der Vergleich der mittleren Wanddicke führte zu keinen signifikanten Unterschieden, jedoch fanden sich ähnliche Tendenzen beider Gruppen: Bei den Kontrollpatienten stieg die mittlere Wanddicke bis zum vierten Zeitraum durchschnittlich um 1,4 mm, bei den therapierten Patienten hingegen sank sie im Mittel um 0,5 mm.

4.2.3. Linksventrikuläre Masse

Die linksventrikuläre Masse (LVMH) zeigte sich nur in der Drei-Jahres-Untersuchung signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen. Im Verlauf der Untersuchungen sank die LVMH in der ERT-Gruppe um rund $10 \text{ g/m}^{2,7}$, während die Werte der Kontrollgruppe nach einigen Schwankungen nahezu unverändert blieben.

4.2.4. Differenzenanalyse

Zur Veranschaulichung der Veränderung eines Parameters im zeitlichen Verlauf wurden für beide Gruppen jeweils die Differenzen zwischen den einzelnen Untersuchungen und dem Ausgangswert gebildet und diese mit Hilfe von Balkendiagrammen abgebildet. Dabei zeigt ein Balken den Mittelwert der Differenzen, die Ausrichtung des Balkens nach oben oder unten ergibt sich aus dem Verlauf der Einzelwerte. Bei Zunahme ist der Balken nach oben, bei Abnahme nach unten ausgerichtet.

4.2.4.1. Relative Wanddicke

Mit Blick auf die relative Wanddicke zeigte sich bei der Kontrollgruppe im Vergleich zur Erstuntersuchung eine deutliche, jedoch nicht signifikante Zunahme in den einzelnen Untersuchungen. In der ERT-Gruppe hingegen war eine Abnahme der Werte zu beobachten, die Differenzen zur Baseline-Untersuchung waren insgesamt kleiner.

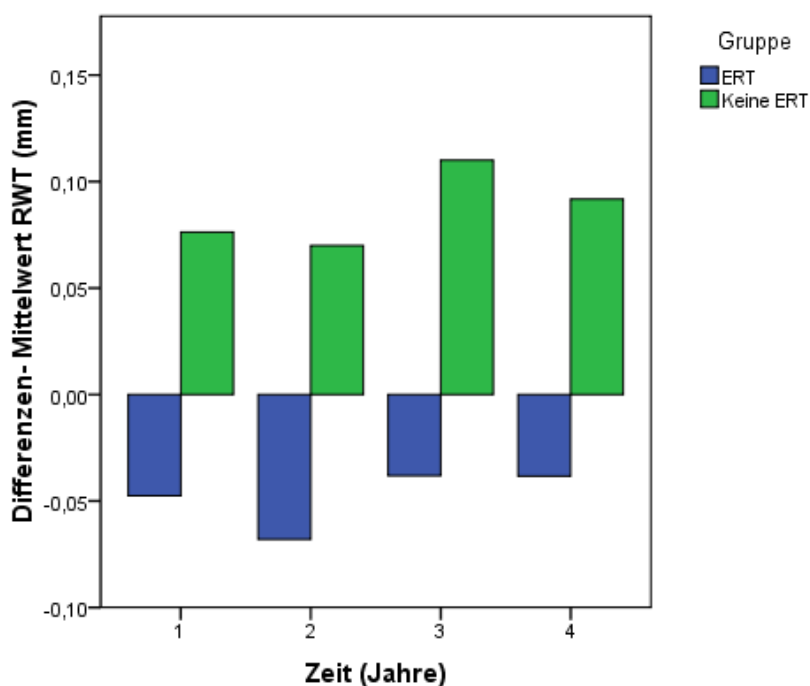


Abbildung 18: Mittelwerte der Differenzen der relativen Wanddicke (RWT), bezogen auf vier Zeiträume. Aufteilung in ERT- und Kontrollgruppe.

4.2.4.2. Mittlere Wanddicke

Wie bei der relativen Wanddicke zeigte auch die Differenzenbildung bei der mittleren Wanddicke eine Zunahme in der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 19). Bei der ERT-Gruppe fand sich die größte Differenz zwischen Baseline- und Ein-Jahres-Untersuchung, im Verlauf sanken die Unterschiede leicht ab. Keiner der Differenzenwerte erwies sich als signifikant.

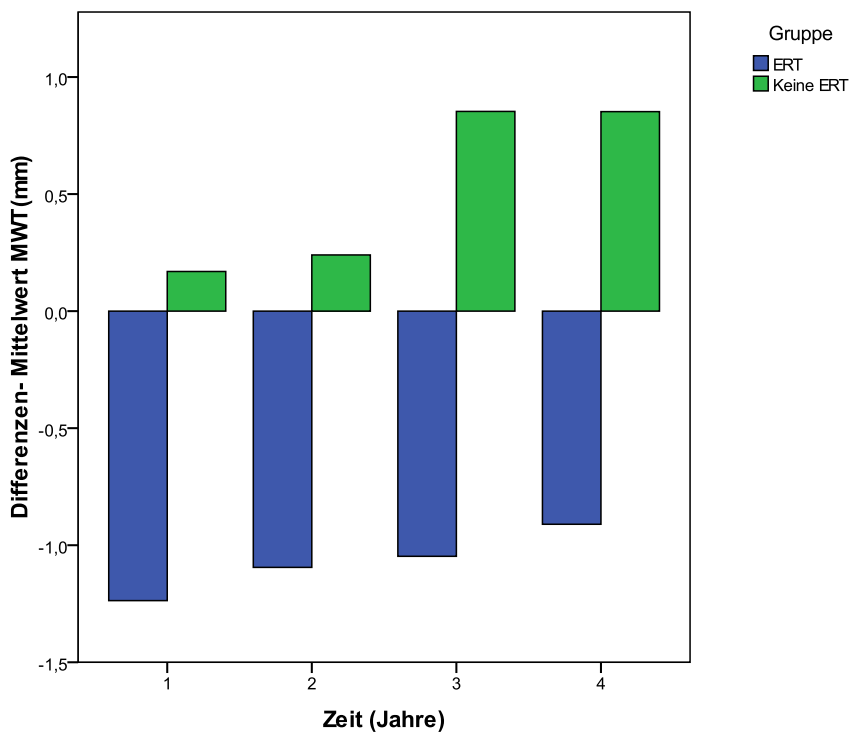


Abbildung 19: Mittelwerte der Differenzen der mittleren Wanddicke (MWT), bezogen auf vier Zeiträume. Aufteilung in ERT- und Kontrollgruppe.

4.2.4.3. Linksventrikuläre Masse

Die Entwicklung der linksventrikulären Masse zeigte in der Kontrollgruppe eine kleine Abnahme der Masse im ersten, zweiten und vierten Jahr, nach drei Jahren jedoch eine Zunahme. Die ERT-Gruppe wies einen stetigen Abfall des Parameters auf (siehe Abbildung 20).

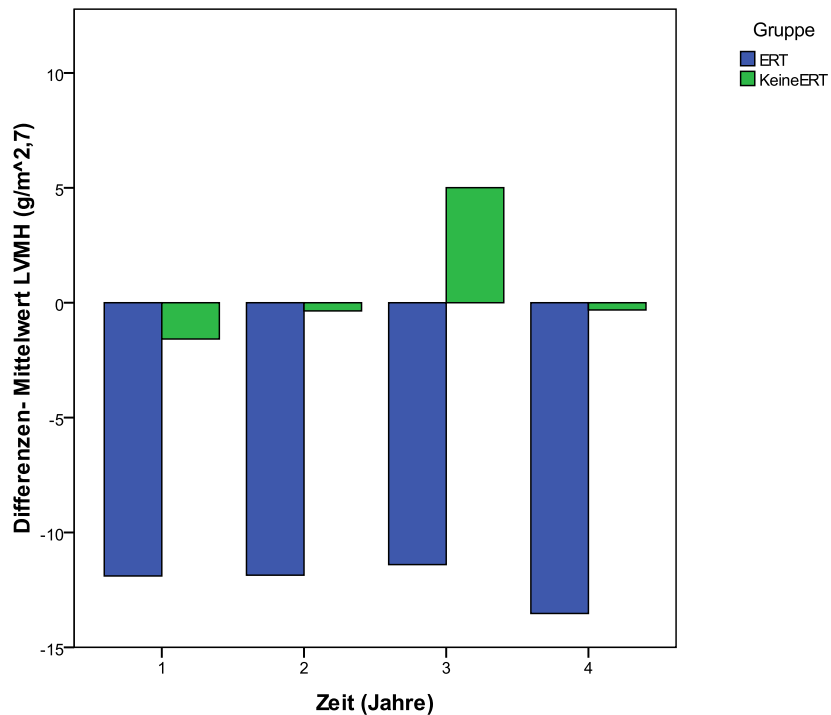


Abbildung 20: Mittelwerte der Differenzen der größenbezogenen linksventrikulären Masse (LVMH), bezogen auf vier Zeiträume. Aufteilung in ERT- und Kontrollgruppe.

4.2.5. Entwicklung der Kardiomyopathie

In der folgenden Abbildung ist die prozentuale Häufigkeit einer Kardiomyopathie im jeweiligen Untersuchungszeitraum bei beiden Gruppen veranschaulicht. Insgesamt zeigte sich hier in der ERT-Gruppe ein deutlicher Abfall der CM-Betroffenen von anfangs ca. 37 % auf ca. 8 % bis zum vierten Jahr. Der Verlauf der Kontrollgruppe ist uneinheitlicher: Bei zu Beginn ca. 24 % CM-Betroffenen kam es vorerst zum Absinken der CM-Häufigkeit, jedoch nach drei Jahren wieder zum massiven Anstieg, wobei im vierten Jahr gleich hohe Werte wie bei der Baseline-Untersuchung der ERT-Gruppe erreicht wurden (siehe Abbildung 21). Während die ersten Untersuchungen nur Tendenzen zu Differenzen zwischen den Gruppen zeigten, ergab sich nach vier Jahren ein signifikanter Unterschied ($P < 0,05$).

Die Differenzenbildung zwischen den Zahlen des CM-Auftretens ergab dementsprechend bei beiden Gruppen vorerst eine negative Bilanz, also ein Absinken der CM. Nach drei Jahren sank die CM-Anzahl in der ERT-Gruppe stärker, während sie auch in der Kontrollgruppe zwar noch abnahm, jedoch nur geringfügig und dann bis zur Vier-Jahres-Untersuchung sogar deutlich anstieg, also eine positive Bilanz zeigte (siehe Abbildung 22).

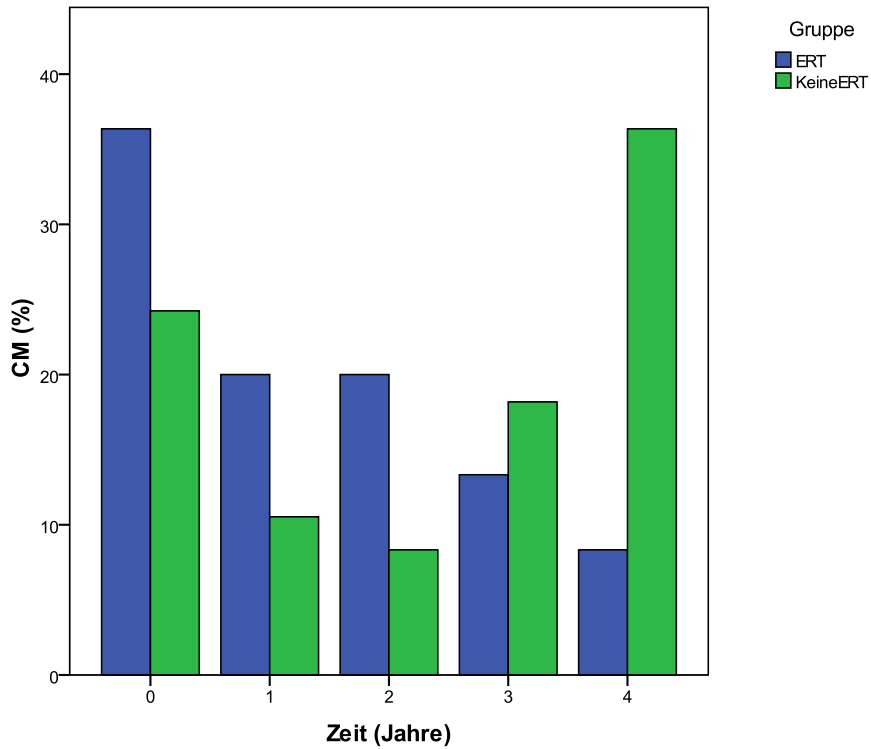


Abbildung 21: Prozentuale Häufigkeit einer Kardiomyopathie (CM), bezogen auf vier Zeiträume. Aufteilung in ERT- und Kontrollgruppe.

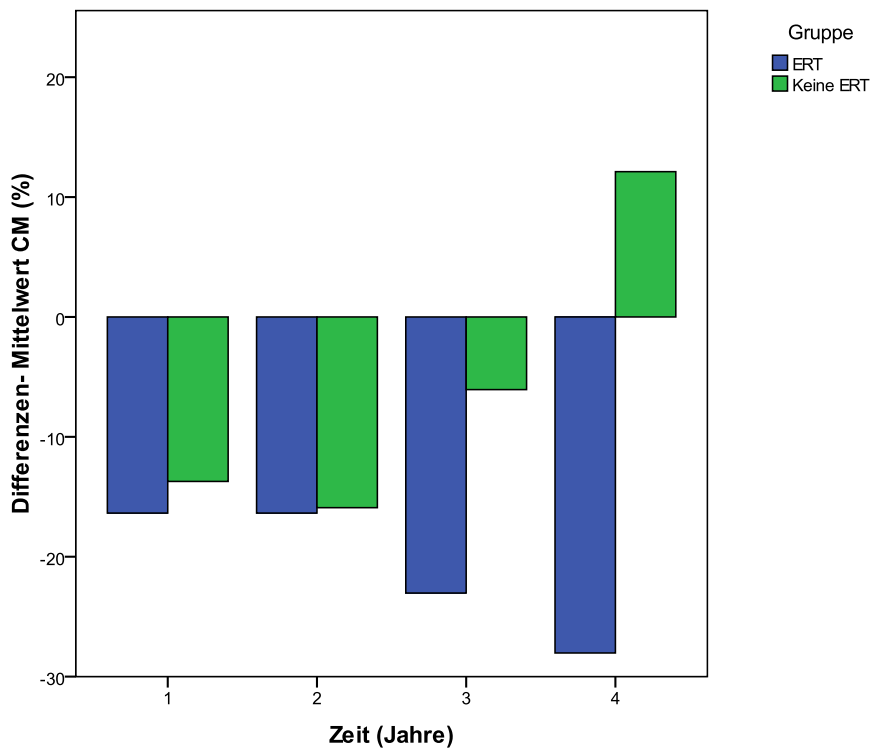


Abbildung 22: Mittelwerte der Differenzen der prozentualen Kardiomyopathie (CM), bezogen auf vier Zeiträume. Aufteilung in ERT- und Kontrollgruppe.

5. Diskussion

Morbus Fabry ist eine seltene X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, bei der man bis vor wenigen Jahren davon ausging, dass nur das männliche Geschlecht davon betroffen sei^{115;116}); dies bedeutet, dass Männer als Merkmalsträger der Krankheit angesehen wurden und Frauen nur als Konduktorinnen galten. Inzwischen wurde diese These durch zahlreiche Studien widerlegt, in denen gezeigt werden konnte, dass Morbus Fabry bei beiden Geschlechtern auftreten kann¹¹⁷. Bei betroffenen Frauen kommt es aufgrund ihrer Heterozygotie mit genetischer Mosaikbildung jedoch häufig zu einer späteren und mildereren Manifestation der Symptome¹¹⁸. Die Zeitspanne vom Auftreten der ersten Symptome bis zur Diagnose, die bereits bei den Männern $12,2 \pm 13$ Jahre beträgt, ist daher bei Frauen eher noch länger¹¹⁹.

5.1. Erstsymptome

Typischerweise zeigen sich die ersten Symptome des Morbus Fabry bereits in der Kindheit. Insbesondere sind dies Akroparästhesien, Schweißreduktion und gastrointestinale Beschwerden; Auch kardiale Veränderungen wie eine Erhöhung der linksventrikulären Masse sind bereits früh zu verzeichnen¹²⁰. Im Gegensatz zu Erwachsenen, bei denen die kardiale Beteiligung klinische Symptome wie Atemnot und Angina pectoris hervorrufen kann¹²¹ sind Kinder trotz erhöhter linksventrikulärer Masse von kardialer Seite her asymptomatisch. Dies erklärt sich durch die bei Kindern noch intakte systolische und diastolische Ventrikelfunktion, die bei Erwachsenen oft schon beeinträchtigt ist¹²².

Die Option einer Enzymersatztherapie führt zu der Frage, wann der optimale Startpunkt der Therapie ist und ob ein frühzeitiger Einsatz der Enzymersatztherapie bei Kindern trotz der relativen Symptomarmut sinnvoll sein könnte, weil schwere Organmanifestationen hinausgezögert oder abgemildert werden.

5.2. Problematik der Diagnosefindung

Die oft nur moderaten und uncharakteristischen Krankheitszeichen beziehungsweise das Fehlen klassischer und richtungsweisender Symptome bei Kindern erschweren eine zeitige Diagnosestellung. Während bei Kindern mit Verdacht auf Morbus Fabry die Diagnose aufgrund der Familienanamnese rasch und zielgerichtet abgeklärt

werden kann, verzögert sich die Diagnosestellung bei Patienten ohne solche führenden anamnestischen Hinweise oft sehr lange, sodass eine frühzeitige Therapie nicht mehr möglich ist. Dieser Sachverhalt soll vorab verdeutlichen, dass der frühe Einsatz der Enzyersatztherapie oft nicht möglich ist und die Frage nach dem optimalen Zeitpunkt des Therapiebeginns eben nur für diejenigen Patienten gestellt werden kann, bei denen die Diagnosesicherung rasch erfolgte.

Um auch bei Kindern ohne positive Familienanamnese zielgerichtet zur richtigen Diagnose zu kommen, ist zuallererst die klinische Symptomatik von Bedeutung: Typische Erscheinungen im Kindesalter sind Akroparästhesien, abdominale Schmerzen und Diarrhoe, reduzierte Schweißfunktion und das Auftreten von Angiokeratomen¹²³. Eine Kombination dieser Symptome sollte den Verdacht auf Morbus Fabry lenken. Weiterhin können auch Screeningverfahren zur frühzeitigen Diagnosesicherung in Frage kommen: Seit mit der Enzyersatztherapie eine relevante Behandlungsoption für den Morbus Fabry besteht, rückt die Krankheit in Bezug auf ein mögliches Screening zunehmend in den Vordergrund¹²⁴. Die Analyse der Enzymaktivität der α -Galactosidase A aus getrocknetem Filterblut führte bei heterozygoten Patienten jedoch nur in zwei Drittel der Fälle zu positiven Ergebnissen, da diese häufig normale Enzymaktivitäten aufweisen¹²⁵. Deutlich bessere Ergebnisse mit einer Sensitivität und Spezifität von nahezu 100% konnten mit Hilfe von so genannten immun quantification assays und der Tandem Massenspektrometrie erzielt werden¹²⁶, sodass prinzipiell ein zuverlässiger Screeningtest zur Verfügung steht.

5.3. Fragestellungen

Ziele der vorliegenden Arbeit waren die Darstellung kardialer Veränderungen im Kindesalter und die Analyse kardialer Effekte einer Enzyersatztherapie bei heterozygoten und hemizygoten Kindern in einem Zeitrahmen von vier Jahren. In den folgenden Kapiteln soll zusammenfassend auf die myokardiale Pathologie und speziell die Veränderungen bei Kindern eingegangen werden. Nachfolgend wird die Frage nach der Wirksamkeit der Enzyersatztherapie anhand eines Vergleichs echokardiographischer Parameter zwischen behandelten und unbehandelten Kindern zu erörtern sein.

5.3.1. Morbus Fabry assoziierte myokardiale Veränderungen

Es wurde bereits erwähnt, dass es im Verlauf des Morbus Fabry zur Ausbildung einer Kardiomyopathie kommen kann. Sie kann rein hypertropher oder infiltrativer Art mit assoziierten hypertrophen Veränderungen sein. Die hypertrophe Kardiomyopathie umfasst eine Gruppe familiärer, autosomal vererbter Krankheiten, die durch eine Mutation des Gens für das kardiale β -Myosin, das α -Tropomyosin, das kardiale Troponin T oder I oder für das Myosin-bindendes Protein C hervorgerufen werden^{127;128;129;130;131;132}. Beim Morbus Fabry ist mit der α -Galaktosidase A ein nicht nur kardial, sondern auch systemisch wirkendes Enzym durch Mutation geschädigt, was am Herzen - ähnlich wie eine kardiale Amyloidose - zu einer infiltrativen Kardiomyopathie führt. Als bedeutender Unterschied ist hier jedoch der Ort der Substratablagerungen zu nennen, der bei der Amyloidose interstitiell ist, bei Morbus Fabry hingegen lysosomal, also intrazellulär¹³³. Während bei der Amyloidose eine Niedervoltage im EKG pathognomonisch ist, findet man bei der Fabry-assozierten Hypertrophie Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie, die gut mit der erhöhten Muskelmasse korrelieren¹³⁴. Das histologische Bild dieser infiltrativen Kardiomyopathie ist variabel: Während bei hemizygoten männlichen Patienten alle Zellen Substrateinschlüsse aufweisen, zeigen heterozygote weibliche Patientinnen ein Nebeneinander infiltrierter und normaler Zellen gemäß der Lyonhypothese (siehe Abbildung 23).

In der Autopsie eines Fabry-Patienten mit schwerster Hypertrophie wurde die Menge des abgelagerten Gb₃ untersucht und ergab einen Anteil an der Herzmasse von 1-2 %. Diese geringe Menge konnte jedoch nicht die massive Hypertrophie erklären, sodass man davon ausging, dass die abgelagerten Produkte ihrerseits am Herzen über lysosomale und zelluläre Funktionsstörungen zu einer Induktion von Hypertrophie, Apoptose, Nekrose und Fibrose führten¹³⁵. Bei schweren zellulären Einlagerungen durch Gb₃ kann klinisch beziehungsweise echokardiographisch das Bild einer typischen hypertrophen Kardiomyopathie entstehen. Diese Patienten haben wie alle Patienten mit kardialer Hypertrophie ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod.

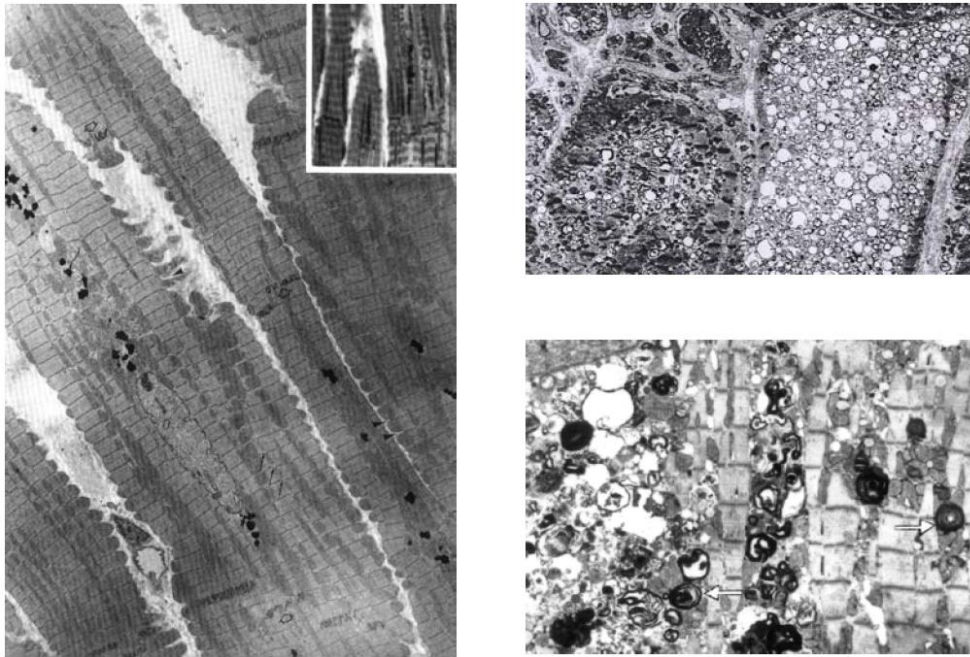


Abbildung 23: Elektronenmikroskopische Aufnahmen: li: normales menschliches Herz (x1500); rechts oben: Schwere Fabry-Kardiomyopathie bei einem hemizygoten Patienten (x1000); rechts unten: Schwere Fabry-Kardiomyopathie bei einer heterozygoten Patientin (x2000). (Quelle: Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;125.)

5.3.2. Kardiale Veränderungen bei Kindern

Zur Darstellung der kardialen Veränderungen speziell im Kindesalter sollen im Folgenden die Ergebnisse der Erstuntersuchung bei Kindern mit Morbus Fabry erläutert und erörtert werden.

Jeweils 27 Mädchen und Jungen wurden untersucht, wobei erstere im Schnitt ein Jahr älter und 10 cm größer waren und 10 kg mehr wogen; die divergierenden Daten in Größe und Gewicht sind vermutlich durch den Altersunterschied erklärbar. Dementsprechend wurde bei den Mädchen eine größere Körperoberfläche und ein signifikant höherer BMI verzeichnet ($P < 0,03$). Hier scheint ursächlich vor allem die kleinere Körpergröße bei Frauen, der höhere Anteil des Körperfetts und die weibliche Fettverteilung eine Rolle zu spielen. Kardiale Basisparameter wie Herzfrequenz und Blutdruck waren bei den Geschlechtern annähernd gleich. Beim Vergleich echokardiographischer Messparameter zeigten die Mädchen Tendenzen zu größeren Vorhöfen und Ventrikeln des linken Herzens; allerdings kann aufgrund der geringen Differenzen nicht von einem relevanten Unterschied ausgegangen werden. Bei den berechneten Parametern entsprachen sich die mittleren Wanddicken mit einem Wert von ca. 7,8 mm bei beiden Geschlechtern, ebenso fielen die Werte der

relativen Wanddicke nahezu identisch aus. In Bezug auf das Patientenalter zeigte sich bei den männlichen Patienten jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Höhe der mittleren Wanddicke, also ein rascher Anstieg der Wanddicke mit zunehmendem Alter ($P < 0,001$). Auch bei den weiblichen Patienten fand sich hier eine Korrelation, jedoch deutlich weniger ausgeprägt. Dieser Unterschied ist ein Hinweis auf den schnelleren Krankheitsprogress beim männlichen Geschlecht.

Die relative Wanddicke des linken Ventrikels zeigte sich bei den Mädchen ca. 0,1 mm dünner als bei den männlichen Patienten – diese minimale Abweichung kann jedoch allenfalls als Varianz des Messfehlers angesehen werden.

Ein stärkerer Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten zeigte sich in der auf die Körpergröße bezogenen linksventrikulären Masse, die Hinweise auf das Ausmaß der myokardialen Beteiligung geben kann. Sie ergab bei den weiblichen Patienten einen ca. $6 \text{ g/m}^{2,7}$ niedrigeren Wert. Dieser Abweichung entsprechend zeigten sich auch im Bestehen einer Kardiomyopathie deutliche Unterschiede zwischen den Geschlechtern: Während bei 38 % der Jungen eine Kardiomyopathie nachgewiesen wurde, waren nur 14,85 % der Mädchen davon betroffen, was ein fast signifikantes Ergebnis darstellt ($P < 0,07$). Es ist zu vermuten, dass sich hier der mildere Verlauf bei weiblichen Patienten mit genetischer Mosaikbildung bereits abzeichnet.

Die Analyse der Kardiomyopathieform ergab bei den männlichen Patienten eine Tendenz zur exzentrischen Hypertrophie. Zusätzlich ließen sich Vorstufen der Kardiomyopathie erkennen: Von diesem Remodeling waren ein Junge und zwei Mädchen betroffen. Es gab keinen Hinweis auf andere Ursachen für die Entstehung der Kardiomyopathie. Ein erhöhter Blutdruck als Risikofaktor für eine konzentrische Hypertrophie lag bei keinem der Betroffenen vor. Allerdings wurde eine arterielle Hypertension unabhängig vom Patientenalter bei einem systolischen Blutdruck $> 135 \text{ mmHg}$ angenommen. Die Auswertung mit den jeweils altersentsprechenden Normwerten wäre richtiger gewesen, hätte jedoch die Anwendung von Z-Scores erfordert, was die Untersuchung unverhältnismäßig kompliziert gemacht hätte. Damit ist die Aussagekraft des Untersuchungsergebnisses limitiert. Aufgrund dieser Einschränkung kann nur vermutet werden, dass der Morbus Fabry direkt eine infiltrative Kardiomyopathie mit hypertrophischen Veränderungen induziert.

Die männlichen Patienten, bei denen eine kardiale Hypertrophie diagnostiziert wurde, waren im Mittel 9,8 Jahre alt, während das mittlere Alter bei den betroffenen Mädchen bei 7,7 Jahren lag. Der jüngere Altersdurchschnitt der weiblichen Patienten

scheint überraschend und nicht konform mit der Aussage, dass Mädchen Krankheitszeichen in der Regel später entwickeln; allerdings waren insgesamt nur vier Patientinnen von einer erhöhten linksventrikulären Masse betroffen, von denen zwei sehr jung waren, wodurch sich der niedrige Altersdurchschnitt erklärt. Dieses kleine Patientenkollektiv zeigte eine sehr heterogene Altersstruktur. Die Aussage zahlreicher Studien über die später eintretende Symptomatik bei Frauen soll daher nicht in Frage gestellt werden. Im Gesamtkollektiv waren die jüngsten von einer Kardiomyopathie betroffenen Patienten zwischen einem halben und zweieinhalb Jahren alt.

5.3.3. Vergleich zwischen Therapie- und Kontrollgruppe

Bei der Analyse ausgewählter kardialer Parameter im zeitlichen Verlauf wurde die Gruppe unter Enzyersatztherapie mit einer Kontrollgruppe von unbehandelten Fabry-Patienten verglichen. Dieser Vergleich soll Nutzen und Effizienz der Enzyersatztherapie prüfen.

5.3.3.1. Mittlere Wanddicke

Im Verlauf von vier Jahren zeigte sich in der Gruppe der unbehandelten Patienten eine kontinuierliche Zunahme der Wanddicken von 7,4 mm auf 8,8 mm, wohingegen bei den behandelten Patienten ein Abfall der Wanddicken über den Beobachtungszeitraum zu konstatieren ist. Von anfangs 8,8 mm nahm die Wanddicke bis auf 7,4 mm ab und schien sich dann auf einen etwas höheren altersspezifischen Normwert einzupendeln. So war auch die Differenz im Vergleich zur Anfangsuntersuchung nach einem Jahr am größten und nahm danach wieder ab. Damit zeigte sich zu Therapiebeginn der größte Effekt der Enzymsubstitution.

5.3.3.2. Relative Wanddicke

Bei Betrachtung der relativen Wanddicke zeigten sich zu Beobachtungsbeginn annähernd gleiche Werte in beiden Gruppen. Bereits in der Folgeuntersuchung war bei den behandelten Patienten eine signifikante Absenkung von 0,37 mm auf 0,33 mm zu verzeichnen, während der Parameter in der Gruppe unbehandelter Patienten im Verlauf von 0,36 mm auf 0,39 mm anstieg. Dies ist ein Zeichen für eine konzentrische Deformierung bei den unbehandelten Patienten, während die

Abnahme der relativen Wanddicke in der Therapiegruppe auf einen Rückgang konzentrischer Veränderungen hinweist.

5.3.3.3. Linksventrikuläre Masse

Zu Beginn betrug der Mittelwert der linksventrikulären Masse bei der Therapiegruppe $47 \text{ g/m}^{2,7}$, ein an die obere Norm grenzender Wert. In den Folgeuntersuchungen sanken die Werte bis zum Endwert von $37,9 \text{ g/m}^{2,7}$, also um nahezu $10 \text{ g/m}^{2,7}$ ab. Nach drei Jahren konnte eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Masse in der Therapiegruppe nachgewiesen werden. In der Gruppe der unbehandelten Patienten zeigten sich niedrigere Anfangswerte mit $44 \text{ g/m}^{2,7}$, im Verlauf unterlag der Wert einigen Schwankungen, hielt sich jedoch insgesamt auf gleichem Niveau. Diese Beobachtung ist dadurch erklärbar, dass Patienten aus der Kontrollgruppe bei Krankheitsprogression in die Therapiegruppe wechselten und ihre erhöhten Werte der linksventrikulären Masse folglich nicht mehr in die Statistik der unbehandelten Patienten eingingen.

Die Senkung der linksventrikulären Masse brachte auch die Rückbildung einer zuvor manifesten Kardiomyopathie mit sich: Beim Vergleich des Kardiomyopathie-Auftretens zwischen behandelten und unbehandelten Patienten ließ sich in der Therapiegruppe ein stetiger Abfall der Betroffenen von anfangs 37% auf 8% nach vier Jahren nachweisen. In der Gruppe der unbehandelten Patienten zeigte sich zunächst eine leichte Senkung der Kardiomyopathiezahlen, ab dem dritten Jahr kam es jedoch zu einem rapiden Anstieg der Zahl der Betroffenen. Nach vier Jahren zeigte sich eine signifikant niedrigere Manifestation einer Kardiomyopathie in der Therapiegruppe ($P < 0,05$).

Die Vermeidung bzw. Rückbildung einer manifesten Kardiomyopathie ist ein wichtiges Maß für den Erfolg der Enzyersatztherapie. Der stetige Abfall der Zahl der Betroffenen in der Therapiegruppe kann den positiven Effekt der Enzyersatztherapie bestätigen. Trotz des progressiven Charakters der Grundkrankheit scheint eine Verbesserung der kardialen Auswirkungen, messbar anhand einer Reduktion der Wanddicke und der linksventrikulären Masse, möglich zu sein. Diese Reduktion ließ sich nur in der Therapiegruppe nachweisen, während in der Kontrollgruppe die Werte stabil blieben oder anstiegen. Dies ist als ein klarer Hinweis auf den Effekt der Enzyersatztherapie zu sehen, wenn auch nur teilweise signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen erzielt wurden. Gleichzeitig zeigt

sich in der Gruppe der unbehandelten Patienten, dass auch bei besseren, also niedrigeren Ausgangsparametern und somit günstigeren Grundvoraussetzungen die Krankheit unbehandelt im Verlauf weniger Jahre progredient wird und sich echokardiographische Veränderungen zeigen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung pädiatrischer Patienten lassen darauf schließen, dass der frühzeitige Einsatz einer Enzyersatztherapie trotz der im Kindesalter noch sehr gering ausgeprägten kardialen Manifestationen die bereits beginnende Schädigung abmildern und ihren weiteren Progress deutlich verzögern kann.

5.4. Ausblick

5.4.1. Grenzen der Enzyersatztherapie

Seit wenigen Jahren ist die Enzyersatztherapie mit den zwei Präparaten Replagal® und Fabrazyme® eine Option zur „kausalen“ Behandlung des Morbus Fabry. In der vorliegenden Arbeit kam jedoch nur das aus menschlichen Fibroblasten gewonnene Replagal® zum Einsatz. Es konnte gezeigt werden, dass damit sowohl die für den Patienten spürbaren Krankheitseffekte als auch objektivierbare Größen- und Dickeparameter am Herzen deutlich reduziert werden konnten. Man kann jedoch nicht davon ausgehen, dass es durch den Einsatz der Enzyersatztherapie zum restlosen Verschwinden der Ablagerungsprodukte kommt¹³⁶. Das intravenös verabreichte Enzympräparat wird vorwiegend von Endothelzellen der Gefäße aufgenommen, wirkt dort und wird dann abgebaut, ohne alle anderen Organsysteme, in denen genauso Substratablagerungen stattfinden, erreichen zu können¹³⁷. Die Komplexität einer erfolgreichen Therapie liegt in der im ganzen Organismus verbreiteten Ablagerung von Speichermaterial bzw. in der nahezu ubiquitären Wirkung der α -Galactosidase A. Während beispielsweise beim Morbus Gaucher das infundierte Ersatzenzym direkt zu den Makrophagen gelangt, deren Enzymmangel für die Hauptsymptomatik der Krankheit verantwortlich ist, muss das substituierte Enzym beim Morbus Fabry nicht nur in der Blutbahn, sondern in vielen Organen ihre Wirkung entfalten¹³⁸. Hier zeigen sich die pharmakologischen Grenzen der aktuell möglichen Therapie. Zur Optimierung der Enzym-Wirkung gibt es daher einige neue Ansätze:

5.4.2. Enzymstabilisierung

Es wurde herausgefunden, dass Galactose als stabilisierendes Agens (Chaperon) für das fehlfunktionierende Genprodukt der α -Galactosidase A mit Restfunktion wirken kann; Galactose wurde bei einem Patienten mit einer residuellen α -Galactosidase A-Aktivität zur Stabilisierung der Restfunktion eingesetzt und zeigte klinisch eine Verbesserung der Symptomatik¹³⁹; jedoch verstarb der betroffene Patient bald nach der Therapie. Zudem bleibt der Einsatz von Galactose bei Patienten mit völlig fehlender Enzymfunktion wirkungslos, da eine Restfunktion der α -Galactosidase A Voraussetzung ist.

5.4.3. Substratreduktion

Ein bedeutender therapeutischer Aspekt könnte in Zukunft eine Substratreduktionstherapie sein: Der Einsatz von Ceramidanaloga zur (kompetitiven) Blockierung der Glycosylceramid-Synthetase, die zur Bildung von Gb₃ und anderen Speicherprodukten führt, zeigte eine Reduktion der Gb₃-Bildung. Im Tierversuch konnte ein signifikanter Abfall des akkumulierten Gb₃ in Niere, Leber und Herz nachgewiesen werden¹⁴⁰.

5.4.4. Gentherapie

Auf dem Gebiet der Gentherapie konnte die Induktion der α -Galactosidase A-Produktion über den Einsatz retroviraler Vektoren in hämatopoietische Stammzellen von Fabry-Patienten erreicht werden. Bei Fabry-Mäusen führte die Infusion dieser Zellen zu einer Reduktion des akkumulierten Gb₃. Spezielle adeno-assoziierte virale Vektoren zeigten sogar eine lang andauernde Normalisierung der Enzymlevel und Enzymfunktion in vielen Organen der Mäuse¹⁴¹.

5.4.5. Gene editing

Bei der Technik des „Gene editing“ wird versucht, die korrekte Nukleotidabfolge des mutierten Gens wiederherzustellen. Mit Hilfe von Aminoglykosiden konnte man bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie oder zystischer Fibrose, deren Gendefekt durch ein vorzeitiges Stopcodon hervorgerufen wurde, diese Stopcodons übergehen. Dieser Ansatz könnte auch bei Fabry-Patienten, die von einer Mutation mit vorzeitigem Stopcodon betroffen sind, interessant sein. Jedoch wurden bisher mit dieser Methode keine durchschlagenden Erfolge erzielt, und es zeigte sich, dass das Ansprechen auf die Aminoglykoside je nach Art der Stopcodon-Mutation stark variierte¹⁴².

5.4.6. Optimierung der Pharmakokinetik

Da die aktuell vorhandene Enzyersatztherapie bereits erfolgreich eingesetzt wird, ist schließlich eine Optimierung dieser Therapie, zum Beispiel durch eine verbesserte Pharmakokinetik, naheliegend. Wie bereits erwähnt, liegt die Problematik der Wirkung der Enzyersatztherapie in der Notwendigkeit der weitreichenden Verteilung im gesamten Organismus und der Enzymwirkung an sehr unterschiedlichen Zelltypen. Um die verschiedenen Zelltypen in der Niere enzymatisch zu erreichen, wird die Entwicklung mehrerer Glykoformen der α -Galactosidase A diskutiert¹⁴³. Ein anderer Ansatz ist eine Modifikation des Enzyms durch Hinzufügen einer TAT-Protein-Transduktionsdomäne, die eine rezeptorunabhängige Enzymaufnahme in verschiedene Zelltypen möglich machen würde¹⁴⁴.

Insgesamt lassen die genannten Therapieansätze und -modifikationen durchaus auf eine weitere Optimierung der Therapie in Zukunft hoffen. Sicher wird jedoch die aktuell etablierte Form der Enzyersatztherapie vorerst den wichtigsten Stellenwert behalten und bei zusätzlichen therapeutischen Möglichkeiten gegebenenfalls durch diese ergänzt und modifiziert, jedoch nicht ersetzt werden.

6. Zusammenfassung

Im Zeitraum von 1998 bis 2009 wurden insgesamt 54 Kinder mit enzymatisch nachgewiesenem Morbus Fabry kardiologisch untersucht. Dabei sollten folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie sieht die kardiale Manifestation des Morbus Fabry bei Kindern aus?

Es zeigte sich, dass bei den untersuchten Kindern nahezu alle kardialen Basisparameter wie Blutdruck, Herzfrequenz, Durchmesser von linkem Ventrikel, linkem Vorhof und Aorta im Normbereich waren. Es fanden sich minimale Unterschiede zwischen den Geschlechtern, die jedoch auf eine Altersdivergenz von etwa einem Jahr und die unterschiedliche Größenentwicklung bei Jungen und Mädchen zurückzuführen sind. Zu beobachten war allerdings eine im Durchschnitt grenzwertig hohe linksventrikuläre Masse, besonders beim männlichen Geschlecht. So wurde bei 38 % der männlichen und 14,8 % der weiblichen Patienten die Diagnose einer manifesten Kardiomyopathie gestellt, ein Remodeling als deren

Vorstufe bei drei weiteren Patienten. In der gesunden pädiatrischen Normalbevölkerung liegt die Inzidenz einer Kardiomyopathie bei Null. Es zeigt sich also, dass trotz der ansonsten unauffälligen kardialen Größenparameter bereits im Kindesalter eine Organmanifestation am Herzen mit allen Folgen auf die Gesamtprognose vorliegen kann.

2. Gibt es messbare kardiale Effekte durch Einsatz der Enzyersatztherapie?

Zum Nachweis von Effekten der Enzyersatztherapie wurden zwei Patientengruppen verglichen, wobei die eine regelmäßig eine Enzyersatztherapie und die andere keine Therapie erhielt. Es konnte gezeigt werden, dass diejenigen Parameter, die mit der Herzwanddicke und der kardialen Masse korrelieren, unter der Enzyersatztherapie nachweislich gesenkt werden konnten. Als wichtigster Parameter für die kardiale Schädigung gilt die Manifestation einer Kardiomyopathie: Diese konnte im Verlauf bei den Patienten unter Enzyersatztherapie von 37 % auf 8 % gesenkt werden.

3. Wie verläuft die Entwicklung bezogen auf kardiale Parameter bei Patienten mit Therapie im Vergleich zu unbehandelten Patienten?

Beim Vergleich der Therapiegruppe mit der Gruppe unbehandelter Patienten zeigten sich divergierende Verläufe bei folgenden Parametern: Die relative und mittlere Wanddicke des linken Ventrikels nahm bei der Therapiegruppe stetig ab, während bei der Kontrollgruppe eine deutliche Zunahme erkennbar ist. Auch die linksventrikuläre Masse sank bei den Patienten unter Enzyersatztherapie im Verlauf, so dass insgesamt ein Abfall von nahezu $10 \text{ g/m}^{2,7}$ zu verzeichnen war. Bei der Patientengruppe ohne Therapie schwankten die Werte und blieben insgesamt stabil auf Höhe des Ausgangswertes.

Die Häufigkeit einer Kardiomyopathie als manifeste Schädigung des Herzens konnte bei den Patienten unter Enzyersatztherapie nachweislich gesenkt werden; wie bereits erwähnt, sank die Prozentzahl der Kardiomyopathie von anfangs 37 % auf 8 % bei der letzten Untersuchung. Bei der Kontrollgruppe hingegen stieg die Prozentzahl der Kardiomyopathie-Betroffenen von 24 % zu Beginn auf 37 % nach vier Jahren.

Aufgrund der vorangehenden Ausführungen kann davon ausgegangen werden, dass der Einsatz der Enzyersatztherapie bereits im Kindesalter zur Verhinderung bzw. Verzögerung manifester Organschäden durchaus sinnvoll ist; wie von einigen Autoren bereits angenommen^{145;146}, scheint sich die frühe Therapie auf beginnende und sogar auf manifeste Schäden am Herzen im Sinne einer Kardiomyopathie, günstig auszuwirken. Zusammen mit den renalen und cerebrovaskulären Organmanifestationen sind die kardialen Schädigungen Prognose bestimmend¹⁴⁷ und tragen zu der verkürzten Lebenserwartung bei Fabry-Patienten bei. Die nachweisliche Verzögerung des Krankheitsprogresses durch die Enzyersatztherapie gibt Anlass zu der Hoffnung, dass der frühzeitige und konsequente Einsatz dieser Therapie auch einen lebensverlängernden Effekt zeigen könnte und damit zu einer Verbesserung der Gesamtprognose des Morbus Fabry beitragen würde. Es muss jedoch betont werden, dass sich ein Patient mit Morbus Fabry insgesamt in einer Palliativsituation befindet, die auch durch eine vollständige Ausschöpfung der aktuellen Therapiemöglichkeiten nicht aufgehoben werden kann.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Unterschiedliche lysosomale Speicherkrankheiten, verursacht durch unterschiedliche Defekte in nur einem Stoffwechselsystem	9
Abbildung 2: Klassischer X-chromosomaler Erbgang.....	11
Abbildung 3: Graphische Darstellung der Lyon-Hypothese	12
Abbildung 4: (a)- Idiogramm des menschlichen G-Bandes des X-Chromosoms mit Lokalisation des Xq22 Bandes. (b)- Exon Struktur des α -Galactosidase A Gens (vgl. Bishop et al 1988)	13
Abbildung 5: Elektronenmikroskopie des Herzmuskels einer 54jährigen heterozygoten Patientin mit multiplen lamellären ringförmigen Körperchen in der Mitte von Myofibrillen (x45650), daneben Darstellung der Periodizität bei höherer Vergrößerung (x268090).	18
Abbildung 6: Elektronenmikroskopische Aufnahme des Herzens eines männlichen Patienten mit Morbus Fabry (Courtesy of Prof. Dr. med Kuhn).....	18
Abbildung 7: digitale M-Mode Abbildung eines Patienten mit ausgeprägten rechts und linksventrikulären hypertrophen Veränderungen.....	23
Abbildung 8: Körpergewicht der Patienten, aufgeteilt nach Geschlecht. m: männlich; w: weiblich	31
Abbildung 9: Bodymass Index (BMI) der Patienten aufgeteilt nach Geschlecht. m: männlich; w: weiblich	32
Abbildung 10: Durchmesser des linken Vorhofs, aufgeteilt nach Geschlecht. LA: Linker Vorhof. M:männlich; w: weiblich	35
Abbildung 11: Durchmesser der Aorta, aufgeteilt nach Geschlecht. AO: Aorta. m: männlich; w: weiblich	35
Abbildung 12: RWT: Relative Wanddicke, aufgeteilt nach Geschlecht. m: männlich; w: weiblich	36
Abbildung 13: MWT: Mittlere Wanddicke in Diastole, aufgeteilt nach Geschlecht. m: männlich; w: weiblich	37
Abbildung 14: LVMH: Linksventrikuläre Masse, indiziert auf die Körperoberfläche, aufgeteilt nach Geschlecht. m: männlich; w: weiblich.....	37
Abbildung 15: MWT: Mittlere Wanddicke des linken Ventrikels, aufgetragen gegen das Alter bei männlichen Patienten.	40
Abbildung 16: MWT: Mittlere Wanddicke des linken Ventrikels, aufgetragen gegen das Alter bei weiblichen Patienten.....	40
Abbildung 17: RWT: Relative Wanddicke des linken Ventrikels, aufgetragen gegen das Alter bei männlichen Patienten.	41
Abbildung 18: Mittelwerte der Differenzen der relativen Wanddicke (RWT) bezogen auf 4 Zeiträume. Aufteilung in ERT- und Kontrollgruppe.....	44
Abbildung 19: Mittelwerte der Differenzen der mittleren Wanddicke (MWT) bezogen auf 4 Zeiträume. Aufteilung in ERT- und Kontrollgruppe.....	45
Abbildung 20: Mittelwerte der Differenzen der großenbezogenen linksventrikulären Masse (LVMH) bezogen auf 4 Zeiträume. Aufteilung in ERT- und Kontrollgruppe.....	46
Abbildung 21: Prozentuale Häufigkeit einer Kardiomyopathie (CM) bezogen auf 4 Zeiträume. Aufteilung in ERT- und Kontrollgruppe.....	47
Abbildung 22: Mittelwerte der Differenzen der prozentualen Kardiomyopahtie (CM) bezogen auf 4 Zeiträume. Aufteilung in ERT- und Kontrollgruppe.....	47
Abbildung 23: Elektronenmikroskopische Aufnahmen: li: normales menschliches Herz (x1500); rechts oben: Schwere Fabry Kardiomyopathie bei einem hemizygoten Patienten (x1000); rechts unten: Schwere Fabry Kardiomyopathie bei einer heterozygoten Patientin (x2000).....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Extrakardiale Manifestationen und klinische Symptome bezogen auf die unterschiedlichen Organsysteme bei Morbus Fabry.....	14
Tabelle 2: Häufigkeitsangaben (%) der Hauptsymptome bei Kindern mit M. Fabry, aufgeteilt nach Geschlecht.	15
Tabelle 3: Demographische Daten der untersuchten Kinder mit Morbus Fabry. Angabe der Mittelwerte \pm SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.	31
Tabelle 4: Demographische Daten der untersuchten Kinder mit Morbus Fabry. Angabe der Mittelwerte \pm SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.	32
Tabelle 5: Demographische Daten der untersuchten Kinder mit Morbus Fabry. Angabe der Mittelwerte \pm SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.	33
Tabelle 6: Linksventrikuläre Größenparameter. Angabe der Mittelwerte \pm SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum und Maximumwertes.....	34
Tabelle 7: AO: Aortendurchmesser; LA: Durchmesser des linken Vorhofs. Angabe der Mittelwerte \pm SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.	34
Tabelle 8: RWT: Relative Wanddicke des LV in Diastole. MWT: Mittlere linksventrikuläre Wanddicke. LVMH: Linksventrikuläre Masse, indiziert auf die Körpergröße. Angabe der Mittelwerte \pm SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.	36
Tabelle 9: Patienten mit und ohne Kardiomyopathie, aufgeteilt nach Geschlecht. CM: Kardiomyopathie.....	38
Tabelle 10: Remodeling: Vorstufe der konzentrischen Kardiomyopathie. Manifeste konzentrische und exzentrische Kardiomyopathie. Normalwerte. Aufteilung nach Geschlecht.	38
Tabelle 11: Hypertension aufgetragen gegen konzentrische Hypertrophie, jeweils unter Angabe der Zahlen von Betroffenen und Nicht- Betroffenen.	39
Tabelle 12: FS: Fraktionelle Verkürzungsgeschwindigkeit; Fsmid: mittlere FS. Angabe der Mittelwerte \pm SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.	41
Tabelle 13: LAX: Systolische Längsachsenverkürzung; EF: Ejektionsfraktion. Angabe der Mittelwerte \pm SD, des (95% Konfidenzintervalls des Mittelwerts), des Minimum- und des Maximumwerts.	42
Tabelle 14: Relative Wanddicke (RWT), mittlere Wanddicke (MWT) und linksventrikuläre größenbezogene Masse (LVMH) . Angabe der Mittelwerte \pm SD, Patientenanzahl in Klammern.....	43

7. Literaturverzeichnis

- ¹ Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. a-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Scriver CH, Beaudet A.L., Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill, 2001; 3733-3774.
- ² MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygoten males. *J Med Genet* 2001; 38:750-760.
- ³ MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38:769-807.
- ⁴ Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckermann J, Coghlin G, Brookes J, Mehta AB. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart* 2008; 94: 153-58.
- ⁵ Kampmann C. Enzyme replacement therapy and the heart. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. Fabry disease- Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006; 357-62.
- ⁶ Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. a-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Scriver CH, Beaudet A.L., Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill, 2001; 3733-3774.
- ⁷ Ries M, Clarke JT, Whybra C, Mehta A, Loveday KS, Brady RO, Beck M, Schiffmann R. Enzyme Replacement in Fabry Disease: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Agalsidase Alfa in Children and Adolescents. *J Clin Pharmacology* 2007; 47 (10):1222-30.
- ⁸ Fabry J. Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Derm Syph* 1898; 43:187-200.
- ⁹ Stetter C. In vivo Untersuchung des kardialen Stoffwechsels bei Morbus Fabry mittels ³¹Phosphor-MR-Spektroskopie [Dissertation]. Würzburg: Bayerische Julius-Maximilians-Universität; 2007.
- ¹⁰ Pompen A, Ruiters M, Wyers HJ. Angiokeratoma corporis diffusum (universale) fabry, as a sign of unknown internal disease, two autopsy reports. *Acta Medica Scandinavica* 1947;128:234-255.
- ¹¹ Scriba K. Zur Pathogenese des Angiokeratoma corporis diffusum Fabry mit cardio-vasorenalem Symptomkomplex. *Verh Deutsch Ges Pathol* 1950; 34:221-224.
- ¹² Hornbostel H, Scriba K. Zur Diagnostik des Angiokeratoma corporis Fabry mit kardiovasorenalem Symptomkomplex als Phosphatidspeicherungs Krankheit durch Probeexcision der Haut. *Klin Wochenschr* 1953; 31:68-73.
- ¹³ Colley JR, Miller DL, Hutt MS; Wallace HJ, De Wardener HE. The renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum. *Br Med J* 1 1958; 5028: 1266-88.
- ¹⁴ Opitz JM, Stiles FC, Wise D, von Gemmingen G, Race RR, Sander R. The genetics of angiokeratoma corporis diffusum (Fabry's disease), and its linkage with Xg(a) locus. *Am J Hum Genet* 1965; 17:325-330.
- ¹⁵ Brady RO, Gal AE, Bradley RM, Martensson E, Warshaw AL, Laster L. Enzymatic defect in fabry disease: ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med* 1967; 276: 1163-1167.
- ¹⁶ Dean KJ, Sung SS, Sweeley CC. The identification of a-galactosidase B from human liver as an a-N-acetylgalactosaminidase. *Biochem Biophys Res Commun* 1977; 77:1411-1417.
- ¹⁷ Schindler D, Bishop DF, Wolfe DE, Wang AM, Egge H, Lemieux RU. Neuroaxonal dystrophy due to lysosomal alpha-Nacetylgalactosaminidase deficiency. *N Engl J Med* 1989; 320:1735- 1740.

-
- ¹⁸ Schram AW, Hamers MN, Tager JM. The identity of α -galactosidase B from the human liver. *Biochim Biophys Acta* 1977; 482:138-144.
- ¹⁹ Colley JR, Miller DL, Hutt MS; Wallace HJ, De Wardener HE. The renal lesion in angiokeratoma corporis diffusum. *Br Med J* 1958; 5028: 1266-88
- ²⁰ Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human α -galactosidase A gene. *Nucleic Acids Res* 1989; 17:3301- 3302.
- ²¹ Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281:249-254.
- ²² Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ, de Jong JG, van Weely S. The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 1999; 105:151-156.
- ²³ Spada M, Pagliardini S, Yasuda M et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am Hum Genet* 2006; 79: 31-40.
- ²⁴ Beer G, Reinecke P, Gabbert HE, Hort W, Kuhn H. Fabry disease in patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *Z Kardiologie* 2002; 91 (12): 992-1002.
- ²⁵ Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002; 287(10):1308-1320.
- ²⁶ Whybra C, Kampmann C, Willers I, Davis J , Winchester B, Kriegsmann J et al. Anderson-Fabry disease: Clinical manifestations of disease in female heterozygotes. *J Inher Metab Dis* 2001; 24:715-724.
- ²⁷ Lyon MF. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*mus musculus* L.). *Nature* 1961; 190:372-373.
- ²⁸ Lyon MF. X-chromosome inactivation: a repeat hypothesis. *Cytogenet Cell Genet* 1998; 80:133-137.
- ²⁹ Kornreich R, Desnick RJ, Bishop DF. Nucleotide sequence of the human α -galactosidase A gene. *Nucleic Acids Res* 1989; 17:3301- 3302.
- ³⁰ Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, Kampmann C. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genetics in Medicine* 2009; 11 (6):1-9.
- ³¹ Bishop DF, Kornreich R, Desnick RJ. Structural organization of the human α -galactosidase A gene: further evidence for the absence of a 3' untranslated region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:3903- 3907.
- ³² Lemansky P, Bishop DF, Desnick RJ, Hasilik A, von Figura K. Synthesis and processing of α -galactosidase A in human fibroblasts. Evidence of different mutations in Fabry disease. *J Biol Chem* 1987; 262:2062-2065.
- ³³ Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Scriver CH, Beaudet A.L., Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 2001; 3733-3774.
- ³⁴ Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Scriver CH, Beaudet A.L., Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 2001; 3733-3774.
- ³⁵ Ishii S, Nakao S, Minamikawa-Tachino R, Desnick RJ, Fan JQ. Alternative Splicing in the α -galactosidase A gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac phenotype. *Am J Hum Genet* 2002; 70:994-1002.

-
- ³⁶ Eng CM, Resnick-Silverman LA, Niehaus DJ, Astrin KH, Desnick RJ. Nature and frequency of mutations in the alpha-galactosidase A gene that cause Fabry disease. *Am J Hum Genet* 1993; 53(6):1186-1197.
- ³⁷ Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, Enriquez AL, D'Souza M, Desnick RJ. Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. *Mol Med* 1997; 3(3):174-182.
- ³⁸ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;11-12.
- ³⁹ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;13ff.
- ⁴⁰ Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. a-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Scriver CH, Beaudet A.L., Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 2001; 3733-3774.
- ⁴¹ Saftig P. Physiology of the lysosome. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006; 9-31.
- ⁴² Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. a-Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Scriver CH, Beaudet A.L., Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 2001; 3733-3774.
- ⁴³ Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G. Natural history and effects of enzyme replacement therapy in children and adolescents with Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006; 305-13.
- ⁴⁴ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;13-14.
- ⁴⁵ MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygoten males. *J Med Genet* 2001; 38:750-760.
- ⁴⁶ MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38:769-807.
- ⁴⁷ Ishii S, Nakao S, Minamikawa-Tachino R, Desnick RJ, Fan JQ. Alternative Splicing in the a-galactosidase A gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac phenotype. *Am J Hum Genet* 2002; 70:994-1002.
- ⁴⁸ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;15-16.
- ⁴⁹ Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M. Cardiac Involvement in Anderson-Fabry Disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:S147-S149.
- ⁵⁰ Sakuraba H, Yanagawa Y, Igarashi T, Suzuki Y, Suzuki K, Watanabe K et al. Cardiovascular manifestations in Fabry's disease. *Clinical Genetics* 1986; 29:276-283.
- ⁵¹ Bannwart F. [Fabry's disease. Light and electron microscopic cardiac findings 12 years after successful kidney transplantation]. *Schweiz Med Wochenschr* 1982; 112(48):1742-1747.
- ⁵² Ferrans VJ, Hibbs RG, Burda CD. The heart in Fabry's disease. A histochemical and electron microscopic study. *Am J Cardiol* 1969; 24(1):95-110.

-
- ⁵³ Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992; 68(3):323-25.
- ⁵⁴ Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ. Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J* 1977; 93(6):699-705.
- ⁵⁵ Nakayama Y, Tsumura K, Yamashita N, Yoshimaru K. Dynamic left ventricular arterial pressure gradient and sick sinus syndrome with heterozygous Fabry's disease improved following implantation of a dual chamber pacemaker. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999; 22(7):1114-1115.
- ⁵⁶ Elhadad S, Melet V, Domniez T, Cosson S, Chollet D, Vedel J. [Complete atrioventricular block disclosing Fabry's disease]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90(3):393-397.
- ⁵⁷ Cohen IS, Fluri-Lundeen J, Wharton TP. Two dimensional echocardiographic similarity of Fabry's disease to cardiac amyloidosis: a function of ultrastructural analogy? *J Clin Ultrasound* 1983; 11(8):437-441.
- ⁵⁸ Ramaswami U, Parini R, Pintos-Morell G. Natural history and effects of enzyme replacement therapy in children and adolescents with Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006; 305-13.
- ⁵⁹ Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994; 74(2):203-204.
- ⁶⁰ Roudebush CP, Foerster JM, Bing OH. The abbreviated PR interval of Fabry's disease. *N Engl J Med* 1973; 289(7):357-358.
- ⁶¹ Becker AE, School R, Balk AG, van der Heide RM. Cardiac manifestations of Fabry's disease. Report of a case with mitral insufficiency and electrocardiographic evidence of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1975; 36(6):829-835.
- ⁶² Suzuki M, Goto T, Kato R, Yamauchi K, Hayashi H. Combined atrioventricular block and sinus node dysfunction in Fabry's disease. *Am Heart J* 1990; 120(2):438-440.
- ⁶³ Yokoyama A, Yamazoe M, Shibata A. A case of heterozygous Fabry's disease with a short PR interval and giant negative T waves. *Br Heart J* 1987; 57(3):296-299.
- ⁶⁴ Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. *Acta paediatrica* 2008; 97: 463-69.
- ⁶⁵ Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992; 68(3):323-25.
- ⁶⁶ Sakuraba H, Yanagawa Y, Igarashi T, Suzuki Y, Suzuki K, Watanabe K et al. Cardiovascular manifestations in Fabry's disease. *Clinical Genetics* 1986; 29:276-283.
- ⁶⁷ Eng CM, Ashley GA, Burgert TS, Enriquez AL, D'Souza M, Desnick RJ. Fabry disease: thirty-five mutations in the alpha-galactosidase A gene in patients with classic and variant phenotypes. *Mol Med* 1997; 3(3):174-182.
- ⁶⁸ Goldman ME, Cantor R, Schwartz MF, Baker M, Desnick RJ. Echocardiographic abnormalities and disease severity in Fabry's disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7(5):1157-1161.
- ⁶⁹ Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M et al. Cardiac manifestation of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(9):1668-74.
- ⁷⁰ Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000; 139(6):1101-1108.

-
- ⁷¹ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;15-16.
- ⁷² Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992; 68(3):323-25.
- ⁷³ Kampmann C, Wiethoff CM, Perrot A, Beck M, Dietz R, Osterziel KJ. The heart in Anderson Fabry disease. *Z Kardiol* 2002; 91(10):786-95.
- ⁷⁴ Mehta J, Tuna N, Moller JH, Desnick RJ . Electrocardiographic and vectorcardiographic abnormalities in Fabry's disease. *Am Heart J* 1977; 93(6):699-705.
- ⁷⁵ Elhadad S, Melet V, Domniesz T, Cosson S, Chollet D, Vedel J. [Complete atrioventricular block disclosing Fabry's disease]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90(3):393-397.
- ⁷⁶ Bass JL, Shrivastava S, Grabowski GA, Desnick RJ, Moller JH. The Mmode echocardiogram in Fabry's disease. *Am Heart J* 1980; 100(6 Pt 1):807-812.
- ⁷⁷ Linhart A. The heart in Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. *Fabry disease- Perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006; 189-201.
- ⁷⁸ Elhadad S, Melet V, Domniesz T, Cosson S, Chollet D, Vedel J. [Complete atrioventricular block disclosing Fabry's disease]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90(3):393-397.
- ⁷⁹ MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. *J Med Genet* 2001; 38:769-807.
- ⁸⁰ Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994; 74(2):203-204.
- ⁸¹ Elleder M, Bradova V, Smid F, Budesinsky M, Harzer K, Kustermann- Kuhn B et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1990; 417(5):449-455.
- ⁸² von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hübner G, Olsen EGJ et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. *N Engl J Med* 1991; 324(6):395-399.
- ⁸³ Ishii S, Nakao S, Minamikawa-Tachino R, Desnick RJ, Fan JQ. Alternative Splicing in the α -galactosidase A gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac phenotype. *Am J Hum Genet* 2002; 70:994-1002.
- ⁸⁴ Varnava AM, Elliott PM, McKenna WJ, Davis MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart* 2000; 84:476-482.
- ⁸⁵ Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994; 74(2):203-204.
- ⁸⁶ Ishii S, Nakao S, Minamikawa-Tachino R, Desnick RJ, Fan JQ. Alternative Splicing in the α -galactosidase A gene: increased exon inclusion results in the Fabry cardiac phenotype. *Am J Hum Genet* 2002; 70:994-1002.
- ⁸⁷ Uchino M, Uyama E, Kawano H, Hokamaki J, Kugiyama K, Murakami Y et al. A histochemical and electron microscopic study of skeletal and cardiac muscle from a Fabry disease patient and carrier. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995; 90(3):334-338.
- ⁸⁸ Yokoyama A, Yamazoe M, Shibata A. A case of heterozygous Fabry's disease with a short PR interval and giant negative T waves. *Br Heart J* 1987; 57(3):296-299.

-
- ⁸⁹ Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992; 68(3):323-25.
- ⁹⁰ Schiffmann R, Brady RO. Development of enzyme replacement therapy for Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006; 345-356.
- ⁹¹ Ries M, Clarke JT, Whybra C, Mehta A, Loveday KS, Brady RO, Beck M, Schiffmann R. Enzyme Replacement in Fabry Disease: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Agalsidase Alfa in Children and Adolescents. *J Clin Pharmacology* 2007; 47 (10):1222-30.
- ⁹² Barbey F, Livio F. Safety of enzyme replacement therapy. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. *Fabry disease - Perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006; 395-404.
- ⁹³ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzyersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;23.
- ⁹⁴ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzyersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;23.
- ⁹⁵ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzyersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;24.
- ⁹⁶ DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916; 17:863- 871.
- ⁹⁷ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzyersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;24.
- ⁹⁸ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzyersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;25ff
- ⁹⁹ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzyersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;25ff.
- ¹⁰⁰ Roelandt J, Gibson DG. Recommendations for standardization of measurements from M-mode echocardiograms. *Eur Heart J* 1980; 1:375-378.
- ¹⁰¹ Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58(6):1072-1083.
- ¹⁰² Reichek N. Standardization in the measurement of left ventricular wall mass. M-mode echocardiography. *Hypertension* 1987; 9:II27-II29.
- ¹⁰³ Teichholz LE, Kreulen TH, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echo-angiographic correlations. *Circulation* 1972; 46(II):75-77.
- ¹⁰⁴ Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation* 1987; 75:565-572.
- ¹⁰⁵ Reichek N, Devereux RB. Left ventricular Hypertrophy: Relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63:1391-1398.

-
- ¹⁰⁶ Devereux RB, Koren MJ, de Simone G, Roman MJ, Laragh JH. Left ventricular hypertrophy as a measure of preclinical hypertensive disease. *Am J Hypertens* 1992; 5:175S-181S.
- ¹⁰⁷ Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudova J, Karetova D et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. *Am Heart J* 2000; 139(6):1101-1108.
- ¹⁰⁸ Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering T, Saba PS et al. patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodelling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1550-1558.
- ¹⁰⁹ Klein AL, Tajik AJ. Doppler Assessment of Diastolic Function in Cardiac Amyloidosis. *Echocardiography* 1991; 8(2):233-251.
- ¹¹⁰ Kampmann C. Kardiale Manifestation des Morbus Anderson-Fabry bei hemi- und heterozygoten Patienten und Einfluss der Enzymersatzbehandlung auf die assoziierte Kardiomyopathie. [Habilitation]. Mainz: Johannes Gutenberg-Universität; 2001;31ff.
- ¹¹¹ de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Gangan A, Saba PS. Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/ end systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1441-1451.
- ¹¹² Jobin J, Henk MK, Martin J, Wyatt HL, Lee PL. Clinical evaluation of left ventricular function using the cardiac helical fiber model: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1985; 110:1226-1233.
- ¹¹³ Henein MY, Gibson DG. Normal long axis function. *Heart* 1999; 81:111-113.
- ¹¹⁴ Henein MY, Gibson DG. Long axis function in disease. *Heart* 1999; 81:229-231.
- ¹¹⁵ Desnick RJ, Astrin KH, Bishop DF. Fabry disease: molecular genetics of the inherited nephropathy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1989; 18:113- 127.
- ¹¹⁶ Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Scriver CH, Beaudet A.L., Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 2001; 3733-3774.
- ¹¹⁷ Baehner F, Kampmann C, Whybra C, Miebach E, Wiethoff AM, Beck M. Enzyme replacement therapy in heterozygous females with Fabry disease: Results of a phase IIIB study. *J. Inherit. Metab. Dis.* 2003; 26: 617-627.
- ¹¹⁸ Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, Kampmann C. A 4year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. *Genetics in Medicine* 2009; 11(6):1-9.
- ¹¹⁹ Beck M. Demographics of FOS- the Fabry outcome survey. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. *Fabry disease- Perspectives from 5 years of FOS*. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006; 155-68.
- ¹²⁰ Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992; 68(3):323-25.
- ¹²¹ Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994; 74(2):203-204.
- ¹²² Spada M, Pagliardini S, Yasuda M et al. High incidence of later-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am Hum Genet* 2006; 79: 31-40.
- ¹²³ Yokoyama A, Yamazoe M, Shibata A. A case of heterozygous Fabry's disease with a short PR interval and giant negative T waves. *Br Heart J* 1987; 57(3):296-299.

-
- ¹²⁴ Sunder-Plassmann G, Födinger M. Diagnosis of Fabry disease: the role of screening and case-finding studies. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. Fabry disease- Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006; 163-168.
- ¹²⁵ Uchino M, Uyama E, Kawano H, Hokamaki J, Kugiyama K, Murakami Y et al. A histochemical and electron microscopic study of skeletal and cardiac muscle from a Fabry disease patient and carrier. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995; 90(3):334-338.
- ¹²⁶ Uchino M, Uyama E, Kawano H, Hokamaki J, Kugiyama K, Murakami Y et al. A histochemical and electron microscopic study of skeletal and cardiac muscle from a Fabry disease patient and carrier. *Acta Neuropathol (Berl)* 1995; 90(3):334-338.
- ¹²⁷ Towbin JA. Molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2(2):134-140.
- ¹²⁸ McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997; 77(2):130-132.
- ¹²⁹ Koga Y, Toshima H, Kimura A, Harada H, Koyanagi T, Nishi H et al. Clinical manifestations of hypertrophic cardiomyopathy with mutations in the cardiac beta-myosin heavy chain gene or cardiac troponin T gene. *J Card Fail* 1996; 2(4 Suppl):S97-103.
- ¹³⁰ Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92(5):1336-1347.
- ¹³¹ Nishi H, Kimura A, Harada H, Koga Y, Adachi K, Matsuyama K et al. A myosin missense mutation, not a null allele, causes familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 91(12):2911-2915.
- ¹³² Watkins H, McKenna WJ, Thierfelder L, Suk HJ, Anan R, O'Donoghue A et al. Mutations in the genes for cardiac troponin T and alphan-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 1995; 332(16):1058-1064.
- ¹³³ Cohen IS, Fluri-Lundeen J, Wharton TP. Two dimensional echocardiographic similarity of Fabry's disease to cardiac amyloidosis: a function of ultrastructural analogy? *J Clin Ultrasound* 1983; 11(8):437-441.
- ¹³⁴ Lubanda JC, Linhart A, Palecek T, Bultas J, Karetova D, Elleder M et al. ECG correlates of left ventricular hypertrophy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis* 2001; 24:134-135.
- ¹³⁵ Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994; 74(2):203-204.
- ¹³⁶ Kampmann C. Enzyme replacement therapy and the heart. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. Fabry disease- Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006; 357-62.
- ¹³⁷ Brady RO, Schiffmann R. Possible future therapies for Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. Fabry disease- Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006: 411-16.
- ¹³⁸ Reichek N. Standardization in the measurement of left ventricular wall mass. M-mode echocardiography. *Hypertension* 1987; 9:II27-II29.
- ¹³⁹⁻¹⁴⁴ Brady RO, Schiffmann R. Possible future therapies for Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, Hrsg. Fabry disease- Perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis™ Ltd 2006: 411-16.

¹⁴⁵ Desnick RJ, Ioannou YA, Eng CM. α -Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. In: Scriver CH, Beaudet A.L., Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw Hill, 2001; 3733-3774.

¹⁴⁶ Ikari Y, Kuwako K, Yamaguchi T. Fabry's disease with complete atrioventricular block: histological evidence of involvement of the conduction system. *Br Heart J* 1992; 68(3):323-25.

¹⁴⁷ Pochis WT, Litzow JT, King BG, Kenny D. Electrophysiologic findings in Fabry's disease with a short PR interval. *Am J Cardiol* 1994; 74(2):203-204.