

Aus der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Kardiale Manifestation der Mukopolysaccharidose VI-Erkrankung und die
Auswirkungen einer Enzymersatztherapie auf die kardiale Symptomatik**

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

vorgelegt von

Maximilian Nikolaus Kreuser
aus München

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 28. November 2024

Meiner geliebten Familie

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	4
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	6
TABELLENVERZEICHNIS.....	8
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	10
FORMELVERZEICHNIS	11
GRAPHIKVERZEICHNIS	12
1 EINLEITUNG.....	13
2 LITERATURDISKUSSION.....	14
2.1 GESCHICHTE	14
2.2 EPIDEMIOLOGIE	14
2.3 ÄTIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE.....	16
2.4 KLINISCHE MANIFESTATION.....	19
2.4.1 <i>Skelettmanifestationen</i>	19
2.4.2 <i>Kardiale Manifestationen</i>	21
2.4.3 <i>Okuläre Manifestationen</i>	22
2.4.4 <i>ZNS-Manifestationen</i>	23
2.4.5 <i>Manifestationen des HNO- und Respirationstrakts</i>	24
2.4.6 <i>Weitere klinische Manifestationen</i>	25
2.4.7 <i>Krankheitsverlauf</i>	25
2.5 DIAGNOSTIK	26
2.6 THERAPIE.....	27
2.6.1 <i>Enzymersatztherapie</i>	27
2.6.2 <i>Stammzelltransplantation</i>	29
3 MATERIAL UND METHODEN.....	31
3.1 PATIENTENAKQUISITION	31
3.2 ENZYMERSTHERAPIE.....	31
3.3 DEMOGRAPHISCHE MESSDATEN.....	31
3.4 KARDIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG.....	32
3.4.1 <i>Messung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz</i>	32
3.4.2 <i>Echokardiographische Untersuchung</i>	32
3.4.2.1 <i>Parameter im M-Mode</i>	33
3.4.2.2 <i>Linksventrikuläre Masse</i>	33
3.4.2.3 <i>Hypertrophe Myokardveränderungen</i>	34
3.4.2.4 <i>Systolische Funktionsparameter</i>	34

3.4.2.5	Herzklappenmanifestationen.....	35
3.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	36
4	ERGEBNISSE	38
4.1	GESAMTKOLLEKTIVAUSWERTUNG	38
4.1.1	<i>Demographische Daten</i>	38
4.1.2	<i>Kardiologische Parameter</i>	40
4.1.2.1	Blutdruck.....	40
4.1.2.2	Herzfrequenz.....	41
4.1.2.3	Native Echoparameter	42
4.1.2.4	Berechnete Echoparameter	44
4.1.2.5	Systolische Funktionsparameter.....	46
4.1.2.6	Ventrikuläres Volumen	46
4.1.2.7	Herzklappenmanifestationen.....	47
4.2	LONGITUDINALBEOBACHTUNG	50
4.2.1	<i>Demographische Daten</i>	50
4.2.2	<i>Kardiale Parameter</i>	52
4.2.2.1	Blutdruck und Herzfrequenz.....	52
4.2.2.2	Hypertrophe Myokardveränderungen	55
4.2.2.3	Aortenwurzeldurchmesser und linksatrialer Durchmesser	58
4.2.2.4	Systolische Funktionsparameter.....	60
4.2.2.5	Herzklappenveränderungen	62
5	DISKUSSION	65
5.1	AUSWERTUNG DER DEMOGRAPHISCHEN DATEN	65
5.2	AUSWERTUNG DER KARDIALEN PARAMETER	66
5.2.1	<i>Blutdruck und Herzfrequenz</i>	66
5.2.2	<i>Echokardiographische Parameter</i>	67
5.2.3	<i>Herzklappenveränderungen</i>	69
5.2.4	<i>Veränderung der kardialen Manifestationen unter Enzyersatztherapie</i>	71
6	ZUSAMMENFASSUNG	75
	LITERATURVERZEICHNIS	77
	DANKSAGUNG.....	85
	LEBENS LAUF.....	86

Abkürzungsverzeichnis

Häufig verwendete Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge.

AI	Aortenklappeninsuffizienz
Ao	Durchmesser der Aortenwurzel
ARSB	Arylsulfatase B
BMI	Body Mass index
BSA	Körperoberfläche (engl. body surface area)
CT	Computertomographie
EF	Ejection Fraction
EKG	Elektrokardiogramm
ERT	Enzymersatztherapie (engl. enzyme replacement therapy)
Et al.	und andere (lat. et alii/-ae/-a)
FS	Fractional Shortening
GAG	Glykosaminoglykane
HSCT	Stammzelltherapie (engl. hematopoietic stem cell transplantation)
ICP	intrakranieller Druck (engl. intracranial pressure)
IOP	intraokulärer Druck (engl. intraocular pressure)
IVSd	Enddiastolische Dicke des Interventrikularseptums
IVSs	Endsystolische Dicke des Interventrikularseptums
KG	Körpergewicht
KL	Körperlänge
LA	Durchmesser des linken Vorhofs in der atrialen Diastole
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVID	Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVIS	Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVM	linksventrikuläre Muskelmasse mit Modifikation nach Reichek
LVM _{ase}	linksventrikuläre Muskelmasse
LVMI	linksventrikuläre Muskelmasse normiert auf Körperoberfläche
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MPS	Mukopolysaccharidose
MRT	Magnetresonanztomographie
MVWT	mittlere enddiastolische ventrikuläre Wanddicke
n	Anzahl

NA	not aplicable
NS	statistisch nicht signifikant
P	p-Wert
PI	Pulmonalklappeninsuffizienz
PWd	Enddiastolische Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels
PWs	Endsystolische Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels
rhARSB	rekombinante humane Arylsulfatase B
RWT	relative Wanddicke des linken Ventrikels
S	statistisch signifikant
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
uGAG	GAG im Urin (engl. urinary glycosaminoglycans)
ZNS	zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische Daten des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum.....	38
Tabelle 2: Alter der Patienten bei Diagnose aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum.....	39
Tabelle 3: Systolischer und diastolischer Blutdruck des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum.....	40
Tabelle 4: Systolischer und diastolischer Blutdruck der pädiatrischen Patienten bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum.....	40
Tabelle 5: Systolischer und diastolischer Blutdruck der erwachsenen Patienten bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum.....	41
Tabelle 6: Herzfrequenz bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum	41
Tabelle 7: Native M-Mode Parameter aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum.....	42
Tabelle 8: Errechnete Werte für LVM, LVMI, MVWT und RWT aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum.....	44
Tabelle 9: FS [%] und EF [%] aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum.....	46
Tabelle 10: LVEDV [ml] aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum	46
Tabelle 11: Häufigkeit aller Herzklappeninsuffizienzen bei weiblichen Patienten	47
Tabelle 12: Häufigkeit aller Herzklappeninsuffizienzen bei männlichen Patienten	47
Tabelle 13: Häufigkeit einer Aortenklappenstenose bei weiblichen Patienten	49
Tabelle 14: Häufigkeit einer Aortenklappenstenose bei männlichen Patienten	49
Tabelle 15: Longitudinalauswertung der BSA [m ²] unter ERT über 15 Jahre	50
Tabelle 16: Longitudinalauswertung des BMI [kg/m ²] unter ERT über 15 Jahre.....	51
Tabelle 17: Longitudinalauswertung des systolischen Blutdrucks [mmHg] unter ERT über 15 Jahre.....	52

Tabelle 18: Longitudinalauswertung des diastolischen Blutdrucks [mmHg] unter ERT über 15 Jahre	53
Tabelle 19: Longitudinalauswertung der Herzfrequenz [/min] unter ERT über 15 Jahre	54
Tabelle 20: Longitudinalauswertung der LVM [g] unter ERT über 15 Jahre.....	55
Tabelle 21: Longitudinalauswertung der MVWT [mm] unter ERT über 15 Jahre	56
Tabelle 22: Longitudinalauswertung der RWT [mm] unter ERT über 15 Jahre.....	57
Tabelle 23: Longitudinalauswertung des Aortenwurzeldurchmessers [mm] unter ERT über 15 Jahre	58
Tabelle 24: Longitudinalauswertung des linksatrialen Durchmessers [mm] unter ERT über 15 Jahre	59
Tabelle 25: Longitudinalauswertung des Fractional Shortening [%] unter ERT über 15 Jahre	60
Tabelle 26: Longitudinalauswertung des Ejection Fraction [%] unter ERT über 15 Jahre	61
Tabelle 27: Veränderungen der Aortenklappeninsuffizienz unter ERT in Prozent (Anzahl in Klammern dahinter)	62
Tabelle 28: Veränderungen der Mitralklappeninsuffizienz unter ERT in Prozent (Anzahl in Klammern dahinter)	63
Tabelle 29: Veränderungen der Aortenklappenstenose unter ERT in Prozent (Anzahl in Klammern dahinter)	64

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Autosomal-rezessiver Erbgang (18)	16
Abbildung 2: Abbau von Dermatansulfat mit den beteiligten Enzymen. Korrespondierend zu der jeweiligen Nummer liegt folgender Enzymdefekt vor: 1 MPS II; 2 MPS I; 3 MPS VI; 4 Morbus Sandhoff; 5 MPS VII. (19)	17
Abbildung 3: Chemische Struktur von Dermatansulfat (21)	17
Abbildung 4: Chemische Struktur von Chondroitinsulfat (22)	17
Abbildung 5: Darstellung der Genloci häufiger Mutationen auf dem ARSB-Gen (3)..	18
Abbildung 6: Lysosomen bei MPS; oben: große Vakuolen (V) in einem Hepatozyten; unten: Einschlusskörperchen (Pfeil) in mit GAG gefüllten Lysosomen. Linien unten im Bild repräsentieren jeweils 1µm. (19).....	19
Abbildung 7: links: Röntgenbild der Wirbelsäule eines 8-jährigen Patienten mit schwerer MPS VI; zu sehen sind dysplastische Wirbelkörper sowie eine Skoliose. Rechts: Röntgenbild des Beckens einer 8-jährigen Patientin mit schwerer MPS VI; zu sehen ist eine beidseitige Femurkopfdysplasie sowie eine schwere Hüft dysplasie.(15)	20
Abbildung 8: Echokardiographisches Bild in parasternal-langer Achse eines MPS VI-Patienten. Links: Verdickung des anterioren (aml) und posterioren (pml) Mitralklappensegels mit verminderter Öffnung. Das linke Atrium (LA) ist leicht vergrößert. Rechts: Verminderte Öffnung der verdickten Aortenklappe. (34)	21
Abbildung 9: Hornhauttrübung bei einem 30-jährigen männlichen MPS VI-Patienten. (15)	23
Abbildung 10: Herz einer 2-jährigen Hurler-Patientin (121)	68
Abbildung 11: Echokardiographische und dopplersonographische Darstellung einer verdickten und insuffizienten Mitralklappe (a) und einer stenosierten Aortenklappe (b) eines 50-jährigen männlichen MPS-6 Patienten. (41).....	70
Abbildung 12: Lichtmikroskopische Darstellung der Mitralklappe einer 14-jährigen weiblichen MPS-6 Patientin. Die Pfeile markieren vergrößerte und schaumig erscheinende Fibroblasten. (Hematoxylin und Eosin Färbung in 20-facher Vergrößerung) (41)	71

Formelverzeichnis

Formel 1: Body Mass Index: BMI [kg/m^2]; KG [kg]; KL [m].....	31
Formel 2: Body Surface Area: BSA [m^2]; KL [cm]; KG [kg]	32
Formel 3: Linksventrikuläre Muskelmasse nach American Society of Echocardiography; LVM_{ase} [g], LVID [mm], PWD [mm], IVSd [mm]	33
Formel 4: Linksventrikuläre Muskelmasse nach Reichek an nekroptischen Herzpräparaten korrelierte, echokardiographisch gemessen; LVM [g], LVM_{ase} [g]	33
Formel 5: Linksventrikuläre Muskelmasse normiert auf Körperoberfläche; LVMI [g/m^2], LVM [g], BSA [m^2]	34
Formel 6: Mittlere enddiastolische ventrikuläre Wanddicke; MVWT [mm], IVSd [mm], PWD [mm]	34
Formel 7: Relative Wanddicke des linken Ventrikels; RWT [mm], IVSd [mm], PWD [mm], LVID [mm]	34
Formel 8: Fractional Shortening; FS [%], LVID [mm], LVIS [mm]	35
Formel 9: Ejection Fraction; EF [%], LVEDV [ml], LVESV [ml]	35

Graphikverzeichnis

Graphik 1: Inzidenzen für MPS und MPS VI nach Ländern	15
Graphik 2: GAG-Konzentration bei Diagnose aufgeteilt nach Geschlecht	39
Graphik 3: LVID [mm] bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht.....	43
Graphik 4: Ao [mm] bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht	43
Graphik 5: MVWT aufgetragen gegen das Alter bei weiblichen Patienten; • beobachtet, — linear ($r = 0,452$).....	45
Graphik 6: MVWT aufgetragen gegen das Alter bei männlichen Patienten; • beobachtet, — linear ($r = 0,710$)	45
Graphik 7: Häufigkeit der Schweregrade für Aortenklappeninsuffizienz (links oben), Mitralklappeninsuffizienz (rechts oben), Pulmonalklappeninsuffizienz (links unten), Trikuspidalklappeninsuffizienz (rechts unten).....	48
Graphik 8: Häufigkeit der Schweregrade für Aortenklappenstenosen.....	49
Graphik 9: Entwicklung der BSA [m ²] unter ERT über 15 Jahre; x-Achse = Beobachtungszeitpunkt	51
Graphik 10: Entwicklung des BMI [kg/m ²] unter ERT über 15 Jahre; x-Achse = Beobachtungszeitpunkt	52
Graphik 11: Entwicklung des systolischen Blutdrucks [mmHg] unter ERT über 15 Jahre	53
Graphik 12 Entwicklung der Herzfrequenz [/min] unter ERT über 15 Jahre.....	54
Graphik 13: Entwicklung des LVMI [g/m ²] unter ERT über 15 Jahre	55
Graphik 14: Entwicklung der MVWT [mm] unter ERT über 15 Jahre	56
Graphik 15: Entwicklung der RWT [mm] unter ERT über 15 Jahre	57
Graphik 16: Entwicklung des Aortenwurzeldurchmessers [mm] unter ERT über 15 Jahre	58
Graphik 17: Entwicklung des Fractional Shortening [%] unter ERT über 15 Jahre....	60
Graphik 18: Entwicklung der Ejection Fraction [%] unter ERT über 15 Jahre	61

1 Einleitung

Diese Dissertation beschäftigt sich mit dem Spektrum der kardialen Manifestation der Mukopolysaccharidose VI-Erkrankung und den Auswirkungen einer Enzymersatztherapie auf die kardiale Symptomatik.

Mukopolysaccharidosen (MPS) sind eine Gruppe lysosomaler Speicherkrankheiten, bei denen es durch einen genetischen Defekt zu einer Störung von Enzymen kommt, die den Abbau von Glykosaminoglykanen (GAG, auch Mukopolysaccharide genannt), wie Heparan-, Dermatan-, Keratan- und Chondroitinsulfat oder Hyaluron, katalysieren. Die dadurch nicht oder unvollständig abgebauten Glykosaminoglykane werden mit dem Urin ausgeschieden oder lagern sich in Lysosomen der Organ- und Skelettzellen ab. Diese Akkumulation führt zu einem breiten Spektrum an Symptomen (1). Abhängig vom jeweiligem Enzymdefekt werden die Typen I-IV, VI, VII und IX unterschieden, wobei der Abbau von einem oder mehreren Glykosaminoglykanen fehlerhaft sein kann (2). MPS VI (auch Maroteaux-Lamy-Syndrom genannt) wird, wie die meisten Mukopolysaccharidosen, autosomal-rezessiv vererbt. Ein Defekt in der N-Acetylgalactosamin 4-Sulfatase (Arylsulfatase B; ARSB) führt zu einem gestörten Abbau von Dermatan- und Chondroitinsulfat. Die Diagnose erfolgt meist im Alter von 12 Monaten bis fünf Jahren durch den typischen klinischen Befund, den Nachweis einer erhöhten Glykosaminoglykan-Ausscheidung über den Urin, sowie den laborchemischen Nachweis eines Arylsulfatase B-Mangels (3). Seit dem 24. Januar 2006 ist eine Enzymersatztherapie (engl. enzyme replacement therapy; ERT) mittels einer rekombinanten humanen Arylsulfatase B (rhASB) durch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) zugelassen und auf dem deutschen Markt unter dem Namen Naglazyme® von BioMarin Pharmaceutical erhältlich (4). Die Mehrzahl der Studien zur Enzymersatztherapie beobachten primär die Auswirkungen auf die Skelettveränderungen, welche zu wesentlichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität der betroffenen Patienten führen. Studien über die kardialen Auswirkungen der Enzymersatztherapie sind bisher nur in geringem Umfang erfolgt. Die Arbeit hat daher das Ziel, zunächst in einem deskriptiven Teil das Spektrum der kardialen Manifestationen zu beschreiben. Im zweiten Teil soll mittels einer Studie, bei der 50 MPS VI-Patienten in einem Zeitraum von 19 Jahren an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz kardiologisch untersucht wurden, der Effekt der Enzymersatztherapie auf die kardiale Symptomatik mittels echo- sowie elektrokardiographischer Messparameter dargestellt werden.

Die zentralen Fragestellungen dieser Arbeit lauten somit:

1. Welche kardialen Manifestationen liegen bei MPS VI Patienten vor?
2. Hat die Enzyersatztherapie einen Effekt auf die kardialen Veränderungen bei MPS VI Patienten?

2 Literaturdiskussion

2.1 Geschichte

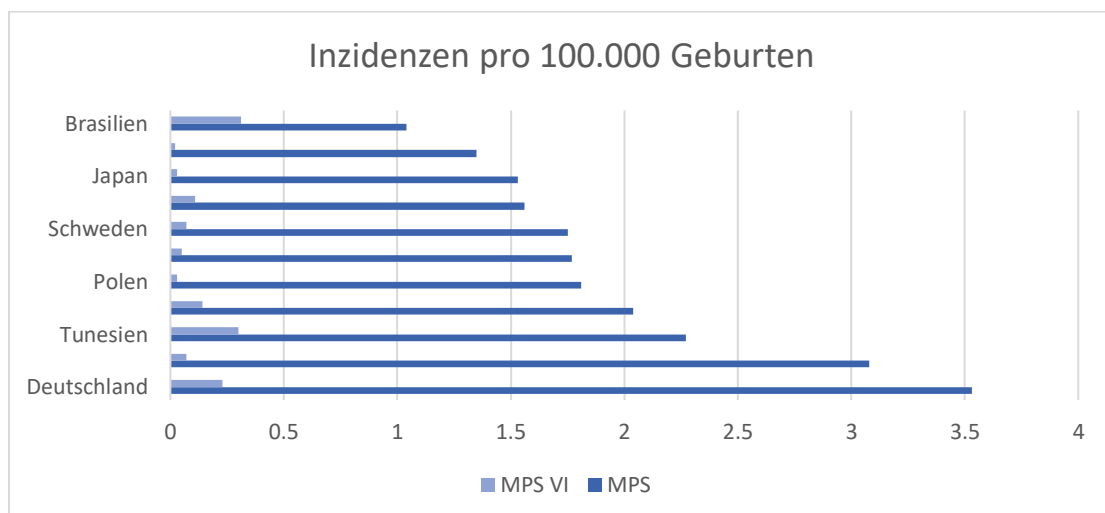
Der erste Fall von MPS wurde 1917 von Charles Hunter gemeldet (5). Zwei Jahre später beschrieb die deutsche Kinderärztin Gertrud Hurler erstmals das Krankheitsbild MPS I (6). MPS VI wurde erstmalig 1963 von den beiden französischen Ärzten P. Maroteaux und M. Lamy als eines dem Morbus Hurler (MPS I) ähnlichen Syndroms beschrieben. Die Erkrankung wird daher auch Maroteaux-Lamy-Syndrom genannt. Bei der Beschreibung eines Patienten mit klinischem Verdacht auf MPS I fiel, neben der erhöhten Ausscheidung von Dermatansulfat im Urin, eine normale Intelligenz sowie eine fehlende Erhöhung der Ausscheidung von Heparansulfat im Urin auf. Dies ließ auf eine neue Form der MPS schließen (7). 1972 gelang der biochemische Nachweis des defekten Enzyms N-Acetylgalactosamin 4-Sulfatase als Ursache für die Erkrankung. Folgend konnten diverse Mutationen im betreffenden Gen festgestellt werden, die einen solchen Enzymdefekt hervorrufen können (8).

2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz und Inzidenz für MPS und die Verteilung der Subtypen variieren weltweit sehr stark, was eine Assoziation des Auftretens der Krankheit zu regionalen und ethnischen Aspekten nahelegt (9).

In einer in Deutschland durchgeführten retrospektiven epidemiologischen Studie wurden über einen Zeitraum von 15 Jahren (1980-1995) 474 neu aufgetretene MPS-Fälle identifiziert und in eine Datenbank aufgenommen. Die hieraus errechnete Inzidenz für alle MPS-Subtypen lag bei 3,53 pro 100.000 Geburten. Für MPS VI konnte eine Inzidenz von 0,23 pro 100.000 Geburten festgestellt werden. Damit ergibt sich für MPS VI ein Anteil von 6,5 % aller MPS-Erkrankungen. Über 50% der in diesem Zeitraum beschriebenen MPS VI-Fälle waren türkischer Abstammung. Ursächlich hierfür könnte u.a. Konsanguinität sein (10). In einer vergleichbaren Studie aus dem Jahr 2009 von Lien et al. wurde in einem Zeitraum von 1984 bis 2004 eine Inzidenz von 2,04 pro 100.000 Geburten für alle MPS Subtypen und eine Inzidenz von 0,14 pro

100.000 Geburten in Taiwan beschrieben (11). In Polen wurden in einer retrospektiven Studie alle MPS-Patienten, die zwischen 1970 und 2010 geboren sind, registriert. Insgesamt wurden in der Zeit fünf verschiedene MPS-Typen diagnostiziert und die Prävalenzen sowie die Inzidenzen derer mit anderen europäischen Ländern verglichen. Die Gesamtprävalenz in der polnischen Bevölkerung für alle MPS-Erkrankungen lag mit 1,81 pro 100.000 Einwohnern unter der von Deutschland gemeldeten Prävalenz. Die Inzidenz für MPS VI lag bei 0,03 pro 100.000 Geburten (12). In einer 2017 publizierte Studie von Khan et al. wurden die epidemiologischen Daten der MPS-Typen aus Japan und der Schweiz bestimmt und mit denen anderer Länder verglichen. In Japan wurden zwischen 1982 und 1999 sowie zwischen 2003 und 2009 insgesamt 467 MPS-Fälle beschrieben und eine Inzidenz von 1,53 pro 100.000 Geburten errechnet. Der Anteil von MPS VI lag bei 1,7 %. In der Schweiz wurden zwischen 1975 und 2008 51 Fälle von MPS gemeldet und 41 dieser Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Inzidenz lag bei 1,56 pro 100.000 Geburten und der Anteil von MPS VI bei 7,3 %. Vergleichbare Werte für die Inzidenz aller MPS-Typen zeigten sich u.a. in Südkorea (1,35/100.000), Brasilien (1,04/100.000) und Tunesien (2,27/100.000) (13). Die Inzidenzen für Norwegen, Dänemark und Schweden wurden 2007 in einer Studie von Malm et al. publiziert. Die Inzidenz für alle MPS-Typen lag in Norwegen bei 3,08 pro 100.000 Geburten, in Dänemark bei 1,77 pro 100.000 Geburten und in Schweden bei 1,75 pro 100.000 Geburten. Die Inzidenz für MPS VI lag in allen drei Ländern zwischen 0,05 und 0,07 pro 100.000 Geburten (14). Zusammenfassend zeigt sich in den hier aufgeführten Ländern eine Inzidenz von 1,04-3,53 pro 100.000 Geburten für alle MPS-Typen und eine Inzidenz von 0,02-0,31 pro 100.000 Geburten für MPS VI.



Graphik 1: Inzidenzen für MPS und MPS VI nach Ländern

2.3 Ätiologie und Pathophysiologie

MPS VI ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die durch eine verminderte Aktivität bzw. das Fehlen von N-Acetylgalactosamin 4-Sulfatase zu einem gestörten Abbau von Dermatan- und Chondroitinsulfat führt (15, 16).

Bei einem autosomal-rezessiven Erbgang tritt das Merkmal nur bei zweifachem Vorhandensein (= Homozygotie) des auslösenden Allels auf. Sind beide Eltern genotypisch heterozygot und phänotypisch gesund, also Träger eines dominanten gesunden und eines rezessiven defekten Allels, wird mit einer Wahrscheinlichkeit von 25 % jeweils das betroffene Allel von Mutter und Vater vererbt. Bei einem Nachkommen liegt das defekte Allel dann homozygot vor und es kommt zur Ausprägung der Erkrankung. Mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ist ein Nachkomme selbst heterozygoter Allelträger (= Konduktor), mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% werden ausschließlich die gesunden Allele vererbt (siehe Abbildung 1) (17).

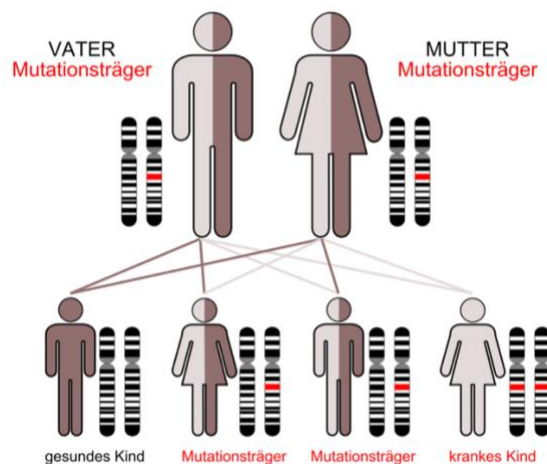


Abbildung 1: Autosomal-rezessiver Erbgang (18)

MPS VI wird durch einen Defekt im Enzym N-Acetylgalactosamin 4-Sulfatase (ARSB) verursacht. Bei gesunden Menschen ist ARSB am Abbau von Dermatan- und Chondroitinsulfat beteiligt, in dem es die C4-Sulfatgruppe des nichtreduzierenden Endes des N-Acetylgalaktosamin hydrolytisch abspaltet, wie in Abbildung 2 dargestellt (19).

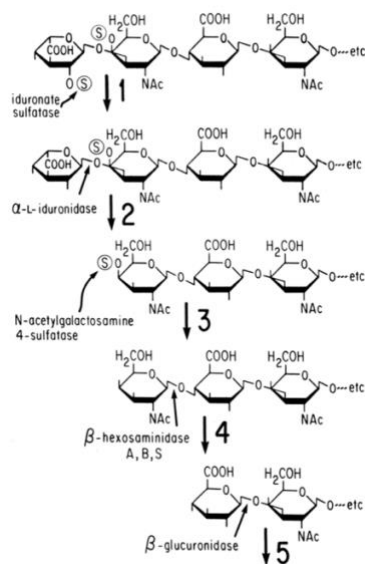


Abbildung 2: Abbau von Dermatansulfat mit den beteiligten Enzymen. Korrespondierend zu der jeweiligen Nummer liegt folgender Enzymdefekt vor: 1 MPS II; 2 MPS I; 3 MPS VI; 4 Morbus Sandhoff; 5 MPS VII. (19)

Glykosaminoglykane, wie Chondroitin- oder Dermatansulfat, sind langkettige Polysaccharide, die aus einem Aminozucker (z.B. N-Acetylgalaktosamin) und einer mit diesem 1,3-glykosidisch verknüpften Uronsäure bestehen. In den Abbildungen 3 und 4 sind die chemischen Strukturen von Chondroitin- und Dermatansulfat dargestellt. Teilweise liegen die Kohlenhydratreste mit einer Carboxyl- oder Sulfatgruppe substituiert vor, woraus die hohe negative Ladung der GAG resultiert. Sind die GAG kovalent mit einem Protein verbunden, so spricht man von Proteoglykanen. Diese sind ein wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix und weisen durch ihre Hydrophilie eine hohe Elastizität auf (20).

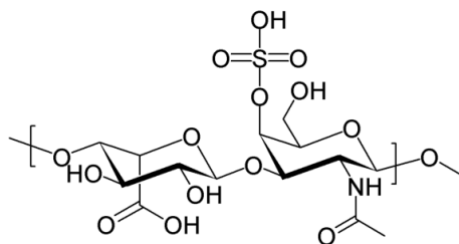


Abbildung 3: Chemische Struktur von Dermatansulfat (21)

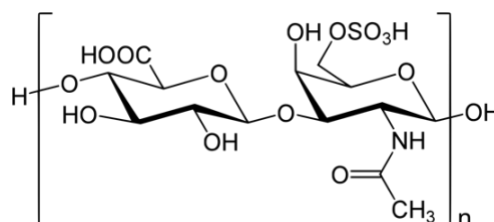


Abbildung 4: Chemische Struktur von Chondroitinsulfat (22)

Das ARSB-Gen liegt auf dem langen Arm (q-Arm) des Chromosom 5 bei 5q13-q14 (16, 19). Es besteht aus einer großen N-terminalen und einer kleineren C-terminalen Domäne und umfasst eine Region aus 8 Exons, die eine Größe von 206 kb (Kilobasenpaare) aufweisen. Das mRNA-Transkript kodiert für 2228 Basenpaare und ein Protein mit 533 Aminosäuren mit einem Signalpeptid am N-terminalen Ende. Mutationen auf diesem Gen können zu einem teilweisen oder vollständigen Funktionsverlust der ARSB führen (3).

In einer Metaanalyse von Tomain et. al. von 2018 wurden bei 478 Patienten mit MPS VI insgesamt 908 Allele gefunden, die bei einem Defekt MPS VI auslösen können. In Abbildung 5 sind die häufigsten Mutationen und deren Lokalisierung auf dem ARSB-Gen dargestellt (3). Von den 12 am häufigsten beschriebenen Allelen weisen 7 eine missense Mutation, 3 eine nonsense Mutation und 2 eine splice site Mutation auf. Die große Variabilität der Mutationen ist eine Erklärung für die unterschiedliche Ausprägung der Symptome und des klinischen Verlaufs. Des Weiteren konnten ethnogeographische Häufungen bestimmter Mutationen nachgewiesen werden. Bei 45,5% der Patienten, die aus der Türkei stammen, konnte man eine missense Mutation nachweisen, die zu einem fälschlichen Austausch der Aminosäure Leucin zu Prolin im Exon 5 (p.(Leu321Pro)) führt. Weitere Häufungen bestimmter Mutationen konnten z.B. in China (30,6% p.(Phe399Leu)), Russland (30,6% p.(Arg152Trp)), Brasilien (28,4% p.(His178Leu)) und Indien (19% p.(Trp450Cys)) gefunden werden (3).

Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation herzustellen, erweist sich allerdings als schwierig, da bei den Patienten häufig eine Kombination aus mehreren Mutationen vorliegt. Bei Patienten mit homozygoten Mutationen liegen allerdings meist schwerere und schneller progrediente Verlaufsformen als bei Patienten mit heterozygoten Mutationen vor (23).

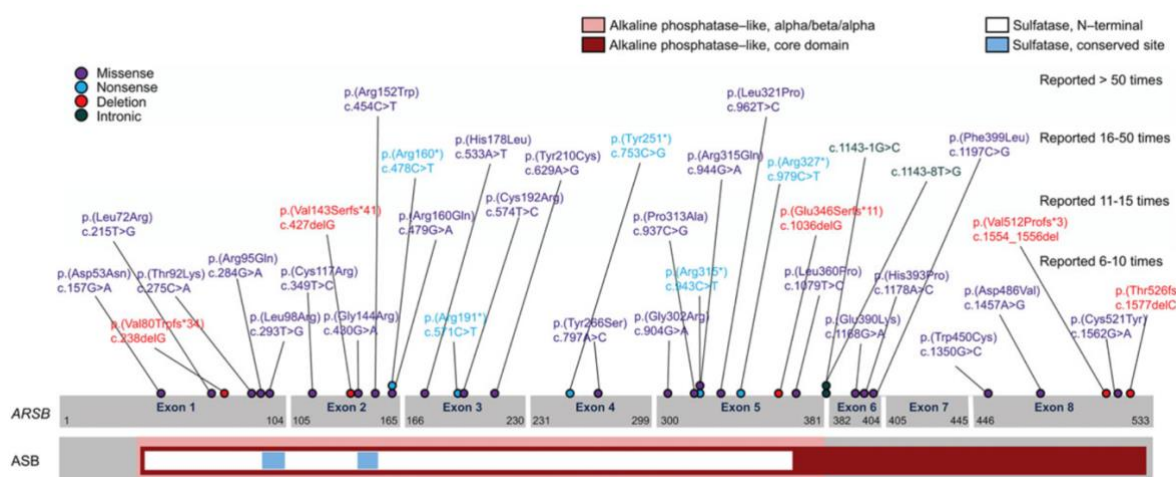


Abbildung 5: Darstellung der Genloci häufiger Mutationen auf dem ARSB-Gen (3)

Der Funktionsverlust der ARSB führt zu einer Akkumulation und Speicherung der nicht vollständig abgebauten GAG in Lysosomen, wie in Abbildung 6 zu sehen ist (19). Diese Akkumulation wird als direkte Ursache für MPS VI verantwortlich gemacht und kann in den Lysosomen sekundär zu mitochondrialen Dysfunktionen, Autophagie und Apoptose führen (9).

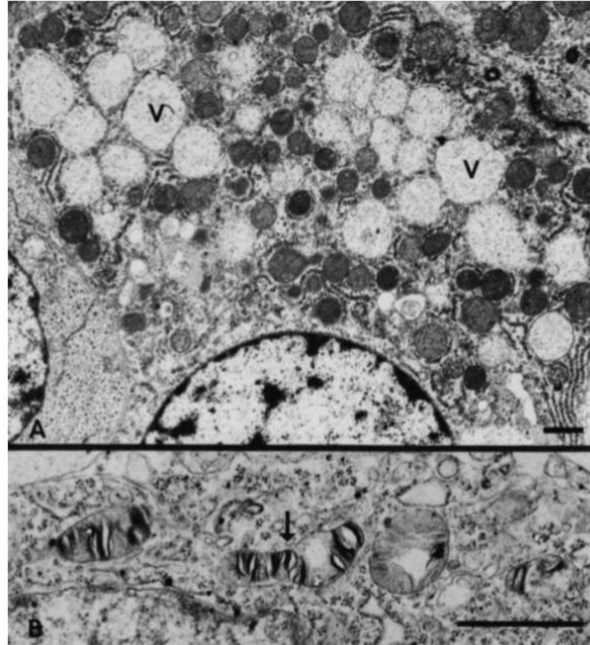


Abbildung 6: Lysosomen bei MPS; oben: große Vakuolen (V) in einem Hepatozyten; unten: Einschlusskörperchen (Pfeil) in mit GAG gefüllten Lysosomen. Linien unten im Bild repräsentieren jeweils 1µm. (19)

2.4 Klinische Manifestation

MPS VI ist eine systemische Erkrankung, die sich in mehreren Organsystemen wie dem Skelett, dem Herz, den Augen, dem zentralen Nervensystem (ZNS), den Atemwegen und den viszerale Organen manifestiert. Die klinische Ausprägung, das Erkrankungsalter und der Krankheitsverlauf variieren interindividuell sehr stark. Es wird aber generell zwischen schnell und langsam progredienten Phänotypen unterschieden (9).

2.4.1 Skelettmanifestationen

Skelettveränderungen gehören zu den typischen Symptomen bei MPS VI. Sie sind meist von schwerer Ausprägung und haben daher einen maßgeblichen Einfluss auf die Lebensqualität. Der typische radiologische Befund bei MPS VI, sowie auch bei anderen MPS-Typen und Speicherkrankheiten, wird unter dem Begriff „dysostosis

multiplex“ zusammengefasst. Hierzu gehören kurze und verdickte Metakarpalknochen, hypoplastische Karpalknochen, irregulär geformte Tarsalknochen, Hypoplasie der distalen Ulna und des distalen Radius, Femurkopf- und Hüftdysplasie (oft begleitet von Epiphyseolyse des proximalen Femurs, verlängertem Schenkelhals in Valgusstellung und verkleinerten Darmbeinflügeln), abnormale Entwicklung der Wirbelkörper, paddelförmige und erweiterte Rippen, dicke Claviculae, sowie kraniale Dysplasien, wie teilweise in Abbildung 7 zu sehen (15).



Abbildung 7: links: Röntgenbild der Wirbelsäule eines 8-jährigen Patienten mit schwerer MPS VI; zu sehen sind dysplastische Wirbelkörper sowie eine Skoliose. Rechts: Röntgenbild des Beckens einer 8-jährigen Patientin mit schwerer MPS VI; zu sehen ist eine beidseitige Femurkopfdysplasie sowie eine schwere Hüftdysplasie.(15)

Unmittelbar postnatal fällt häufig eine Makrozephalie sowie eine Thoraxdeformität auf. Das Körperwachstum kann zunächst noch im Normbereich liegen, verlangsamt sich dann frühzeitig und sistiert meist schon zwischen dem 6. und 8. Lebensjahr. Die durchschnittliche Körpergröße bei schweren Verläufen liegt zwischen 120 und 140 cm. Gelenkkontrakturen, vor allem in Knie-, Hüft- und Ellenbogengelenk, entwickeln sich schon oft in den ersten Lebensjahren und führen zu einer geduckten Haltung. Die dysplastischen Hand- und Unterarm Knochen führen klinisch oft zu Klauenhänden und Nervenkompressionssyndromen wie dem Karpaltunnel Syndrom. Typisch für MPS VI-Patienten am Ende der ersten Lebensdekade sind ein verkürzter Körperstamm mit prominenter Lumballdose (19). Spinalkanalstenosen sowie Kompression der Spinalnerven aufgrund dysplastischer Wirbelkörper und verdickter Dura werden häufig

bei milden Formen der MPS VI beobachtet, und können zu Lähmungserscheinungen bis hin zu Tetraparesen führen (24).

2.4.2 Kardiale Manifestationen

Kardiale Manifestationen treten häufig bei MPS VI-Patienten auf und sind ein wesentlicher Faktor für die Morbidität und Mortalität. Da Dermatan-, Chondroitin- und Heparansulfat physiologische Bestandteile der Herzklappen und Blutgefäße sind, kommt es auch hier zu Ablagerungen von GAG, welche für die pathophysiologischen Veränderungen verantwortlich sind (25, 26). Führend sind hier eine Vermehrung von Kollagenfasern bei einer gleichzeitigen Verminderung von elastischen Fasern (27-29). Selbst bei milden Krankheitsverläufen können sich progressive Stenosen und Insuffizienzen an allen Herzklappen entwickeln (30-32). Häufig liegt eine ventrikuläre Hypertrophie, sowie eine progressive Verdickung der Mitral- und Aortenklappe vor, was zu Bewegungsstörungen der Klappen, Regurgitationen und Stenosen führen kann (33). In Abbildung 8 ist die Verdickung von Mitral- und Aortenklappe echokardiographisch dargestellt (34). In einer Studie von Azevedo et al. (2004) wurden bei 96% der Patienten Veränderungen an der Mitralklappe, bei 71% an der Trikuspidalklappe und bei 43% an der Aortenklappe gefunden (31). In einer Studie von Leal et al. (2010) fanden sich bei 60% der Patienten eine Verdickung und Dysfunktion der Mitralklappe und bei 43% eine Dysfunktion der Aortenklappe. Zusätzlich konnte bei 30% der Betroffenen eine pulmonale Hypertonie nachgewiesen werden (25).

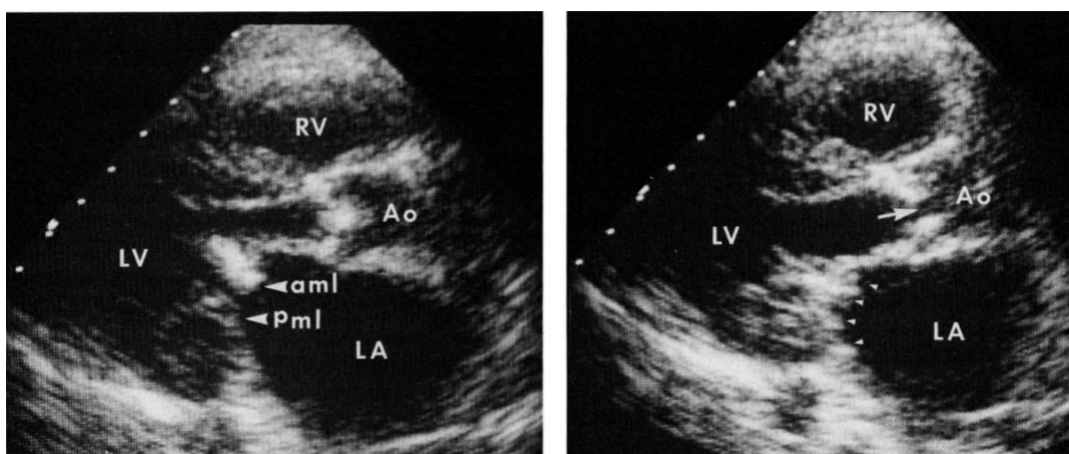


Abbildung 8: Echokardiographisches Bild in parasternal-langer Achse eines MPS VI-Patienten. Links: Verdickung des anterioren (aml) und posterioren (pml) Mitralklappenblättern mit vermindertem Öffnung. Das linke Atrium (LA) ist leicht vergrößert. Rechts: Verminderte Öffnung der verdickten Aortenklappe. (34)

Des Weiteren wurden Fälle mit Kardiomyopathien, Ventrikelseptumhypertrophie, Intima-Verdickung der Koronararterien, Herzinsuffizienzen und endokardialer Fibroelastose in Zusammenhang mit MPS VI beschrieben (26, 29, 35, 36).

Auch Endokarditiden sind häufig bei MPS VI-Patienten zu finden, was auf die vermehrte Anlage von zentralen Venenkathetern zurückzuführen sein könnte, die zur Durchführung der ERT benötigt werden (34). Bei etwa 20% der MPS I-Patienten wird eine systemische Hypertonie beschrieben und sollte deshalb auch bei MPS VI-Patienten in Betracht gezogen werden. Ursächlich hierfür könnten Aorten- oder renale Stenosen sowie eine chronisch intermittierende Hypoxie sein (37). In Studien von Strauch et al. (2003) und Sleeper et al. (2008) konnten die beobachteten kardialen Veränderungen in Tierversuchen bestätigt werden (38, 39). Zudem wurden bei MPS VI-Patienten elektrokardiographische Veränderungen, wie Sinustachykardien und -arrhythmien, AV-Blockierungen und Schenkelblöcke, gefunden. Ursächlich für die Störung der Reizweiterleitung wird eine Akkumulation von GAG mit daraus resultierendem Untergang von Parenchymzellen und Vermehrung von Kollagenfasern im Sinusknoten vermutet (31). Auch im His-Bündel konnte eine Kollagenvermehrung nachgewiesen werden (40).

Auf Grund des breiten Spektrums an kardialen Manifestationen sind bei allen MPS VI-Patienten ein- bis zweijährliche kardiale Untersuchungen indiziert. Diese sollte eine körperliche Untersuchung, eine Messung des Blutdrucks und eine elektro- sowie echokardiographische Untersuchung beinhalten, um Veränderungen der kardialen Funktion und Struktur frühzeitig zu erkennen (37, 41).

2.4.3 Okuläre Manifestationen

Veränderungen an den Augen kommen bei MPS häufig vor und sind ebenfalls maßgeblich für die Lebensqualität der Patienten. In einem Review von Ashworth et al. (2006) werden als häufigste okuläre Veränderungen bei MPS VI Hornhauttrübungen (95%) und Glaukome (50%) beschrieben. Die Hornhauttrübung, welche in Abbildung 9 dargestellt ist (15), wird oft von einer Verdickung der Kornea begleitet. Die führt zu einer Erhöhung des intraokulären Drucks (engl. intraocular pressure; IOP). Therapeutisch gilt hierfür die Hornhauttransplantation als Ultima Ratio. Zusätzlich können iridoziliäre Zysten die vordere Augenkammer verengen und den IOP weiter erhöhen. Die Folge dieser Veränderungen kann ein Engwinkelglaukom sein. (42, 43). Die Akkumulation der GAG in den Trabekeln kann im Verlauf wiederum zu einem Offenwinkelglaukom führen (44). Des Weiteren kann es durch GAG-Akkumulation in

Ganglienzellen, Kompression durch Duraverdickungen und dem erhöhten IOP zu einer Atrophie des Nervus opticus kommen. Bei etwa 50% der Patienten sind Schwellungen im Bereich der Papillen zu finden, die zu einer Stauungspapille führen können (45). Retinopathien kommen bei MPS VI im Gegensatz zu den MPS-Typen I, II, III und IV nur selten vor (42, 46). Auch eine Verdickung der Sklera und der Nervenscheide des Sehnervs konnte sonographisch festgestellt werden (47).

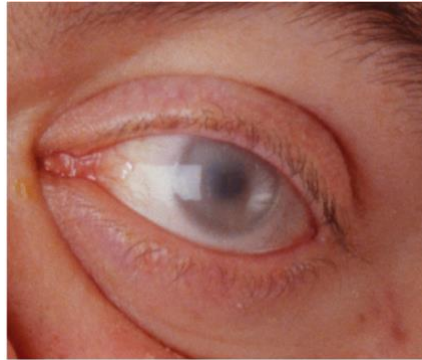


Abbildung 9: Hornhauttrübung bei einem 30-jährigen männlichen MPS VI-Patienten. (15)

Die ERT scheint keinen Einfluss auf die Hornhauttrübung, Sehschärfe oder Hypertrophie von Sklera und Sehnervenscheide zu haben. Es konnte allerdings ein protektiver Effekt auf die Entstehung einer Stauungspapille gefunden werden (48). Diesbezüglich ist anzumerken, dass zu den Effekten der ERT auf okuläre Manifestationen keine eindeutige Datenlage vorliegt. Da Naglazyme® die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren kann, ist allerdings nur von einem eingeschränkten Effekt auszugehen (42, 43, 45).

2.4.4 ZNS-Manifestationen

Die mentale Entwicklung ist bei MPS VI-Patienten normalerweise nicht beeinträchtigt. Bisher wurde in zwei Familien mit diagnostizierter MPS VI eine mentale Retardierung beschrieben, wobei nicht klar ist, ob diese durch die MPS VI-Erkrankung verursacht wurde (49).. Dennoch können visuelle und körperliche Beeinträchtigungen zur Störung der psychomotorischen Entwicklung führen. In einer Studie von Vedolin et al. (2007), die 17 MPS VI-Patienten umfasst, konnte bei MPS VI-Patienten ein größeres Zerebrallvolumen als bei Patienten mit anderen MPS-Typen gefunden werden. Zusätzlich wurden bei einigen Patienten Läsionen der weißen Substanz sowie ein vergrößertes Ventrikelsystem gefunden (50). Darüber hinaus sind Ausbildung eines Hydrozephalus sowie erhöhter intrakranieller Druck (engl. intracranial pressure; ICP)

beobachtet worden (51). Ursächlich hierfür scheint der Verschluss des subarachnoidalen Resorptionsapparats durch GAG-Ablagerungen zu sein. Typische Symptome wie morgendliche Kopfschmerzen und Erbrechen bleiben oft aus, was die Diagnose erschwert. Einige Patienten stellten sich initial jedoch mit rasch fortschreitender Sehverschlechterung vor. Bei Verdacht eignen sich Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) oder die direkte ICP-Messung als diagnostisches Mittel. Bei erhöhtem ICP kann die Anlage eines ventriculoperitonealen Shunts bei einigen Patienten die Atrophie des Sehnervs und die Sehverschlechterung verhindern. Zudem besteht die Gefahr der Einklemmung und Verletzung des Rückenmarks durch Wirbelkörperdeformierungen und Duraverdickungen (52), was zu diversen neurologischen Ausfällen bis hin zur Tetraparese führen kann (53).

2.4.5 Manifestationen des HNO- und Respirationstrakts

Der Respirationstrakt sowie der HNO-Bereich sind weitere Manifestationsgebiete der MPS VI. Durch GAG-Ablagerungen in den Schleimhäuten, den Bronchien und dem Gehör ergeben sich diverse Symptome.

Aufgrund der vergrößerten Adenoiden, Tonsillen und der großen Zunge kann es zur Entwicklung von Atemwegobstruktionen kommen. Diese können zu obstruktiver Schlafapnoe oder bei Notfällen bzw. geplanten Eingriffen zu peri- und intraoperativen Komplikationen, bis hin zum Tod führen. Viele Patienten leiden zusätzlich an chronischen Rhinitiden und Sinusitiden sowie rezidivierender Otitis media. Ursächlich hierfür werden die verengten Atemwege und eine verdickt muköse Sekretion angenommen. Eine zusätzlich vorliegende mechanische und neurosensorische Schwerhörigkeit kann zu Lernschwierigkeiten mit verminderter Schulleistung führen. (15, 54-57).

Patienten mit MPS VI können Merkmale von obstruktiven und restriktiven Lungenerkrankungen aufweisen. Die obstruktiven Symptome sind auf die verengten Atemwege sowie auf eine zusätzlich vorliegende Tracheo- und/oder Bronchomalazie zurückzuführen. Die restriktiven Veränderungen der Lunge sind Folge des kleinen versteiften knöchernen Brustkorbs und des ausladenden Abdomens in Kombination mit Skoliose sowie gesteigerter Kyphose und Lumballordose. Als häufige Komplikation der pulmonalen Veränderungen leiden viele Patienten an rezidivierenden Pneumonien (58-60).

2.4.6 Weitere klinische Manifestationen

Einigen Patienten weisen keine fazialen Stigmata auf, vor allem bei schweren Verläufen zeigen sich jedoch oft vergrößerte Gesichtszüge mit großer Zunge, eingefallenem Nasenrücken, verspäteter Zahnentwicklung und Hypertrichosis. Bei so gut wie allen Patienten ist ab einem Alter von 6 Jahren eine Hepatomegalie zu finden, bei etwa der Hälfte liegt eine Hepatosplenomegalie vor. Die Haut wird oft als straff bezeichnet. Zusätzlich kann ein ausladendes Abdomen mit umbilikalen oder inguinalen Hernien sowie ein milder Hirsutismus vorliegen (15, 19).

2.4.7 Krankheitsverlauf

Der Krankheitsverlauf bei MPS VI ist von diversen Faktoren abhängig und weist eine große interindividuelle Variabilität auf (15).

In einer Querschnittsstudie von Swiedler et al. (2005) konnte anhand der Höhe der GAG-Ausscheidung im Urin (engl. urinary GAG; uGAG) eine Klassifikation in zwei Gruppen erfolgen. Hohe renale GAG-Ausscheidung ($>200 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin) zeigten im Altersvergleich eine Assoziation zu fortgeschrittener klinischer Symptomatik. Charakteristisch hierfür zeigten sich niedrige Körpergröße und -gewicht, eingeschränkte Ausdauer, beeinträchtigte Lungenfunktion und reduzierte Beweglichkeit der Gelenke. Es konnten nur wenige Patienten über 20 Jahre mit einer uGAG-Konzentration über $100 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin gefunden werden. Dies legt nahe, dass eine uGAG-Konzentration unter $100 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin ein positiver Prädiktor für das Überleben der Patienten sein könnte. Patienten mit uGAG-Konzentrationen unter $100 \mu\text{g}/\text{mg}$ Kreatinin zeigten im Vergleich einen langsameren Krankheitsverlauf sowie eine höhere Körpergröße (61). Es ist anzunehmen, dass umso höher die Konzentration des uGAG ist, desto schwerer und schneller der Krankheitsverlauf (15).

In der Literatur wird zwischen einer langsam und einer schnell fortschreitenden Form unterschieden. Bei der schnell progressiven, schweren Verlaufsform treten schwerwiegende Symptome oft simultan in mehreren Organsystemen auf. Im Vergleich dazu zeigen sich bei der milden, langsam progressiven Form klinisch signifikante Symptome in weniger Organsystemen zur selben Zeit. Zusätzlich zu den beiden beschriebenen Kategorien wird in einigen Studien auch eine intermediäre Verlaufsform beschrieben (62).

Schnell progressive Verläufe weisen eine Korrelation zu bestimmten Allelen auf (3, 63). Charakteristisch hierbei ist ein Krankheitsbeginn vor dem zweiten oder dritten Lebensjahr, Bewegungsbeeinträchtigungen ab dem 10. Lebensjahr, verzögerte oder

ausbleibende Pubertät, zervikale Rückenmarkskompressionen, respiratorische Insuffizienz und diverse chirurgische Komplikationen. Die meisten Patienten mit schwerer Form von MPS VI verstarben in der zweiten oder dritten Lebensdekade aufgrund eines Herzversagens (19). Das Längenwachstum verlangsamt sich meist schon nach den ersten Lebensjahren und sistiert im Alter von drei oder vier Jahren. Die Körpergröße im Erwachsenenalter liegt bei schwerem Krankheitsverlauf meist unter 120cm (61). Patienten mit schwerer MPS VI-Form entwickeln meist schon ab dem 10. Lebensjahr Herzklappenstenosen und -insuffizienzen, schwere Lungenerkrankungen sowie massive Beeinträchtigungen des Bewegungsapparats. Dies führt zu einer hohen Rate an Hospitalisierungen und chirurgischen Eingriffen, die oft mit Komplikationen verbunden sind (37, 64).

Charakteristisch für die langsam progressive, milde Verlaufsform ist ein später Symptombeginn und eine niedrige GAG-Konzentration (61). Auch hier konnte eine Korrelation zu bestimmten Allelen nachgewiesen werden (3, 63). Die Diagnose wird meist nach dem 5. Lebensjahr gestellt, kann aber aufgrund der initialen Symptomatik auch erst im jungen Erwachsenenalter gestellt werden (19). Doch auch wenn nur eine milde Form von MPS VI vorliegt, entwickeln fast alle Patienten im Verlauf klinisch relevante Symptome (65).

Die Einteilung in die beschriebenen Kategorien bringt vor allem deskriptive Vorteile mit sich. Es ist wichtig zu beachten, dass die Übergänge fließend sind und die Erkrankung stets progressiv verläuft.

2.5 Diagnostik

Da noch kein Neugeborenenenscreening für MPS VI ubiquitär verfügbar ist, sind vor allem klinische Auffälligkeiten ein wichtiger Hinweis bei der Diagnosefindung. Häufig kommt es jedoch erst verspätet zur Diagnosestellung, wenn meist schon irreversible pathologische Veränderungen vorliegen (66-68). Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Familienanamnese gelegt werden. Ähnliche Symptome bei Familienangehörigen können ein entscheidender Hinweis auf eine kongenitale Erkrankung sein. Radiologische Verfahren wie Röntgen, MRT und CT sind oft genutzte diagnostische Mittel, da skelettale Veränderungen, insbesondere der Wirbelsäule, häufig ein erster Hinweis auf eine MPS-Erkrankung sein können (69).

Heutzutage sind mit Next Generation Sequencing und der Tandem-Massenspektrometrie Verfahren verfügbar, um hoch sensitive Biomarker zu bestimmen. Natürliche Biomarker für MPS sind die spezifischen GAG (70, 71). Die

Analyse von uGAG mittels Methylenblau und Elektrophorese ist das meist genutzte Verfahren (72). Außer im Urin können GAG auch in Serum, Liquor, Amnionflüssigkeit, Zellkulturen und Gewebe nachgewiesen werden (70, 73).

Als Goldstandard gilt die Bestimmung der Enzymaktivität mittels Spektrophotometrie. Es ist dennoch sinnvoll zuerst die uGAG-Konzentration zu bestimmen. So können die aufwendigen und teils teuren Verfahren gezielter eingesetzt werden.

Zusätzliche molekulargenetische Tests können bei Unklarheit in der bisherigen Diagnostik und zur Bestimmung des Verlaufs und der Therapie erwogen werden (70). Aktuelle diagnostische Verfahren zur Identifizierung von DNA-Varianten basieren auf der Sequenzanalyse von Exons und kurzen Abschnitten benachbarter Introns. Hierbei können krankheitsassoziierte Genvarianten außerhalb dieser Regionen übersehen werden. Die Ergebnisse einer aktuellen Studie von Broeders et al. (2020) heben deshalb die Relevanz von RNA-basierten Analysen zur ergänzenden Diagnostik hervor. Dies könnte auch der Ansatz neuer Therapiemöglichkeiten sein (74).

Seit 2016 gehört MPS I auf Empfehlung des "Secretary of the Department of Health and Human Services (HHS)" zum Neugeborenen-Screening in einigen Bundesstaaten der USA (75). In Taiwan sind MPS I, II und VI fester Bestandteil des Screenings (76). Darüber hinaus laufen in diversen Ländern, wie Belgien, Brasilien, Mexiko und Österreich Pilotstudien über ein mögliches Screening auf MPS-Erkrankungen (70). Es ist wichtig, dass in Zukunft in immer mehr Ländern Screeningverfahren für MPS-Erkrankungen zur Verfügung stehen (77), da eine zuverlässige und frühe Diagnose unerlässlich ist, um den Krankheitsverlauf zu verlangsamen und die Lebensqualität für die Patienten zu verbessern (9, 70).

2.6 Therapie

Sobald die Diagnose einer MPS VI-Erkrankung gestellt wurde, sollte zeitnah mit der Therapie begonnen werden, um das bestmögliche Outcome für die Patienten zu erreichen. Die Behandlungsoptionen umfassen palliative, chirurgische und krankheitsspezifische medikamentöse Therapie (9). Als Erstlinientherapie wird die Enzymersatztherapie empfohlen (78).

2.6.1 Enzymersatztherapie

Das US-amerikanische Biotechnologieunternehmen BioMarin Pharmaceutical stellte eine rekombinante humane ARSB (rhARSB) her, die als Enzymersatztherapie bei MPS VI genutzt werden kann. Diese wurde unter dem Handelsnamen Naglazyme®

eingeführt und ist seit 2006 auf dem deutschen Markt erhältlich. Naglazyme® wird einmal pro Woche in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht als Infusion über eine Dauer von vier Stunden verabreicht (4, 79, 80). Die rhARSB bindet an Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und wird dann zu den Lysosomen transportiert. Dort kann es die akkumulierten GAG abbauen (9, 81). Vor jeder Infusion wird die Gabe eines Antihistamins empfohlen, um das Risiko einer allergischen Reaktion zu mindern (4). In diversen Studien zeigte sich eine signifikante Abnahme der GAG-Ausscheidung im Urin, weshalb die uGAG-Konzentration als zuverlässiger Surrogatparameter zur Überwachung der ERT gilt (70, 82).

Die ERT zeigt besonders hinsichtlich der körperlichen Fitness einen positiven Effekt (83). Gemessen wurde diese mittels 6- und 12-Minuten Geh-Tests sowie dreiminütigem Treppensteigen. Die Lungenfunktion konnte ebenfalls verbessert werden. Vor allem die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die Einsekundenkapazität (FEV₁) zeigten eine signifikante Verbesserung (84). Aktuelle Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die ERT vor allem dann positive Effekte aufweist, wenn sie frühzeitig begonnen wird. Es konnte ein positiver Einfluss auf das Körperwachstum bei Patienten mit ERT-Start vor dem 16. Lebensjahr festgestellt werden. Ein ERT-Start vor dem 12. Lebensjahr zeigte zusätzlich einen präventiven Effekt bezüglich der Herzklappenveränderungen (33, 85). In einer multizentrischen Studie von Garcia et al. (2021) wurden Daten zur Wirksamkeit der ERT erfasst und ausgewertet. Es konnte - wie auch in diversen anderen Studien - kein Effekt auf die skelettalen Veränderungen nachgewiesen werden. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich das erschwerte Eindringen der ERT in den Knochen und, dass vorbestehende Schäden der Wachstumsfuge nicht mehr korrigiert werden können (79, 83, 86). Auch auf die pathologischen Veränderungen der Augen konnte kein Effekt nachgewiesen werden. Wie schon in vorherigen Studien beschrieben, kann die rhARSB nicht die Blut-Retina-Schranke passieren (87). Da die Blut-Hirn-Schranke ebenfalls nicht passiert werden kann, ist kein Effekt auf die ZNS-Manifestationen zu erwarten (81). Die Auswirkung der ERT auf den progressiven Hörverlust weist große interindividuelle Unterschiede auf. Derzeit gibt es nur begrenzt Daten zu den Effekten der ERT auf Schallleitungs- und Schallempfindungsschwerhörigkeit. Es scheint allerdings nur einen geringen Einfluss zu haben (83, 88, 89). In der Studie von Garcia et al. (2021) konnte der positive Effekt auf die Leber- und Milzveränderungen, der auch in früheren Studien beschrieben wurde, bestätigt werden (90). In einer Studie von Kampmann et al. (2014) wurde der Effekt der ERT auf die kardialen Veränderungen untersucht. Hierbei schien

die ERT das Fortschreiten des konzentrischen Umbaus und der Hypertrophie des linken Ventrikels zu verbessern bzw. zu stoppen. Darüber hinaus konnte ein positiver Effekt auf die Herzklappenfunktion festgestellt werden. Es zeigte sich allerdings kein Einfluss auf die Mitralklappen- und Aortenklappenstenose (91).

Naglazyme® zeigt insgesamt eine gute Verträglichkeit. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören Fieber, Schüttelfrost, Juckreiz, Urtikaria, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Dyspnoe (92). Beim Auftreten dieser Nebenwirkungen wird empfohlen die Infusion zu stoppen, bzw. die Infusionsrate zu verlangsamen. Zusätzlich kann eine Gabe von Antihistaminika, Glukokortikoiden oder antiinflammatorischen Medikamenten erwogen werden. Unter diesen Maßnahmen zeigten sich die Symptome in den meisten Fällen rückläufig. In seltenen Fällen musste über einen längeren Zeitraum die Infusionsrate reduziert werden und eine supportive Vor- und Nachbehandlung mit den zuvor beschriebenen Medikamenten durchgeführt werden (93, 94). Es wird häufig eine Entwicklung von IgG-Antikörpern gegen rhARSB beschrieben. Ein negativer Effekt auf Wirksamkeit oder biochemische Aktivität konnte jedoch nicht festgestellt werden (95).

2.6.2 Stammzelltransplantation

Bei der Stammzelltherapie (engl. hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) werden Zellen aus dem Knochenmark, peripheren Blut oder Nabelschnurblut eines gesunden Spenders gewonnen und dem Patienten transfundiert. Die hämatopoetischen Stammzellen infiltrieren Gewebe und Organe und können dort genug ARSB produzieren, um die Symptome zu lindern (96). Da die gespendeten Stammzellen dauerhaft Enzyme produzieren können, gilt die HSCT als kausale Therapie. Ein großer Vorteil der HSCT gegenüber der ERT ist, dass die Stammzellen die Blut-Hirn-Schranke passieren können, wodurch die produzierte ARSB auch in Zellen des ZNS gelangen kann (81). In diversen Studien konnte durch die HSCT eine Steigerung der Enzymaktivität und eine Senkung der uGAG-Konzentration beobachtet werden (97-99). Ein positiver Effekt auf die Skelettveränderungen konnte in einigen Studien beobachtet werden, gilt aber noch als umstritten (98, 100-102). Weiterhin zeigte sich eine Verbesserung der körperlichen Fitness im Sinne von Ausdauer, Beweglichkeit und Lungenfunktion, ein gesteigertes Wachstum und eine höhere Lebenserwartung. Auch die kardiale Symptomatik und die ZNS-Manifestationen konnten reduziert werden (15, 78, 99, 103-105). Eine der Haupteinschränkungen der HSCT ist die schlechte Verfügbarkeit des geeigneten Spendermaterials, da Spender

und Empfänger eine HLA-Kompatibilität aufweisen müssen. Weitere entscheidende Einschränkung sind Abstoßungsreaktionen und postinterventionelle Infektionen (9). In einer retrospektiven Studie von Turbeville et al. (2011) wird eine Überlebensrate von 78% 100 Tage nach HSCT sowie 66% ein und zwei Jahre nach HSCT beschrieben (103). Aktuelle wird die HSCT bei MPS VI erst empfohlen, wenn sich die ERT als ineffektiv erweist (78, 81).

3 Material und Methoden

3.1 Patientenakquisition

In der Studie wurden alle an Mukopolysaccharidose VI erkrankten Patienten, die sich in kardiologischer Betreuung in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz befanden, untersucht. Das Gesamtkollektiv umfasst 50 Patienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2019 untersucht wurden. Die longitudinale Beobachtung erfolgte bei 31 Patienten, die über einen Zeitraum von bis zu 15 Jahren jährlich untersucht wurden. Die Daten wurden retrospektiv aus den vorhandenen Patientenakten entnommen und anschließend ausgewertet.

3.2 Enzymersatztherapie

Die Enzymersatztherapie erfolgte wöchentlich mit einer rekombinanten N-Acetylgalactosamin 4-Sulfatase in einer Dosierung von 1 mg/kg Körpergewicht per infusionem. Ein Teil des Patientenkollektivs erhielt diese Therapie bereits vor 2006 im Rahmen der klinischen Zulassungsstudie.

3.3 Demographische Messdaten

Von allen Patienten wurden folgende Daten erhoben:

1. Patientenalter bei Untersuchung (in Jahren)
2. Geschlecht
3. Körpergewicht; KG [kg]
4. Körperlänge; KL [cm, m]
5. Body-Mass-Index; BMI [kg/m²]
6. Body Surface Area; BSA [m²]

Die Bestimmung des BMI erfolgte aufgrund der Korrelation der Körpermasse mit der linksventrikulären Muskelmasse und wurde mittels folgender Formel berechnet:

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

Formel 1: Body Mass Index: BMI [kg/m²]; KG [kg]; KL [m]

Die Bestimmung der Körperoberfläche (BSA) erfolgte zur Normierung der Daten mit dem Ziel der besseren Vergleichbarkeit. Sie wurde nach Du Bois und Du Bois mittels folgender Formel berechnet (106):

$$BSA = KL^{0,722} \times KG^{0,425} \times 71,84$$

Formel 2: Body Surface Area: BSA [m²]; KL [cm]; KG [kg]

3.4 Kardiologische Untersuchung

Die kardiologische Untersuchung, die bei allen Patienten durchgeführt wurde, umfasste eine Blutdruckmessung am Arm, eine elektrokardiographische sowie eine echokardiographische Untersuchung.

3.4.1 Messung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz

Die Messung des arteriellen Blutdrucks erfolgte nach 15-minütiger Ruhephase am liegenden Patienten mittels Dinamap-Manschette. Hierbei wurden der systolische und der diastolische Wert bestimmt. Bei Patienten ab 18 Jahren wurde eine Hypertonie ab einem systolischen Blutdruck von 130 mmHg definiert (107). Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Hypertonie anhand der Perzentilenkurven des „National Heart, Lung and Blood Institute“ der USA bestimmt. Diese sind von der Körpergröße und dem Alter des Patienten abhängig und definieren eine Hypertonie ab der 95. Perzentile (108). Die Herzfrequenz wurde mittels EKG bestimmt.

3.4.2 Echokardiographische Untersuchung

Die echokardiographische Untersuchung wurden in Rücken- oder Halbseitenlage mit Hochlagerung des rechten Oberkörpers durchgeführt. Das hierfür benutzte Ultraschallgerät (Typ Power Vision, SSA 380 Toshiba und Ie33 der Firma Phillips) wurde abhängig vom Alter mit 2,5 MHz, 3,5 MHz oder 5 MHz Sektorschallköpfen verwendet. Die Signalverarbeitung wurde vor den Untersuchungen einmalig eingestellt und bei allen Patienten entsprechend verwendet. Die Auswertung erfolgte anhand der gemessenen Parameter und Einzelbilder. Alle Messungen erfolgten in maximaler Expiration. Die Auswertung der echokardiographischen Parameter erfolgte gemäß Referenzwerten der American Society of Echocardiography (109).

3.4.2.1 Parameter im M-Mode

Gemäß der American Society of Echocardiography sind an definierten Stellen direkte Messungen kardialer Parameter möglich (110). Um die vorlast-, nachlast- und atemabhängigen Varianzen zu minimieren, wurden alle Messungen mindestens dreimal durchgeführt. Aus diesen Messungen wurden Mittelwerte erhoben, die zur weiteren Datenanwendung verwendet wurden. Alle Messungen wurden zudem visuell am aufgezeichneten Bild überprüft. Folgende Parameter wurden aus der parasternalen langen Achse bestimmt:

1. Enddiastolische Dicke des Interventrikularseptums; **IVSd** [mm]
2. Endsystolische Dicke des Interventrikularseptums; **IVSs** [mm]
3. Enddiastolischer Durchmesser des linken Ventrikels; **LVID** [mm]
4. Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels; **LVIS** [mm]
5. Enddiastolische Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels; **PWd** [mm]
6. Endsystolische Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels; **PWs** [mm]
7. Durchmesser der Aortenwurzel; **Ao** [mm]
8. Durchmesser des linken Vorhofs in der atrialen Diastole; **LA** [mm]
9. Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; **LVEDV** [ml]
10. Linksventrikuläres endsystolisches Volumen; **LVESV** [ml]

3.4.2.2 Linksventrikuläre Masse

Anhand der gemessenen Parameter konnte die linksventrikuläre Muskelmasse (LVM_{ase}) errechnet werden. Diese wurde nach Empfehlung der American Society of Echocardiography und mit Modifikation nach Reichek (LVM) mit folgenden Formeln berechnet:

$$LVM_{ase} = 1,04 \times [(LVID + PWd + IVSd)^3 - LVID^3]$$

Formel 3: Linksventrikuläre Muskelmasse nach American Society of Echocardiography; LVM_{ase} [g], LVID [mm], PWd [mm], IVSd [mm]

$$LVM = 0,8 \times LVM_{ase} + 0,6g$$

Formel 4: Linksventrikuläre Muskelmasse nach Reichek an nekroptischen Herzpräparaten korrelierte, echokardiographisch gemessen; LVM [g], LVM_{ase} [g]

Zur besseren interindividuellen Vergleichbarkeit der Linksventrikulären Muskelmasse erfolgte die Normierung auf die Körperoberfläche (LVMI) mit folgender Formel:

$$LVMI = \frac{LVM}{BSA}$$

Formel 5: Linksventrikuläre Muskelmasse normiert auf Körperoberfläche; LVMI [g/m²], LVM [g], BSA [m²]

3.4.2.3 Hypertrophe Myokardveränderungen

Um die hypertrophen Myokardveränderungen zu beschreiben, wurde die mittlere enddiastolische ventrikuläre Wanddicke (MVWT) sowie die relative Wanddicke des linken Ventrikels (RWT) bestimmt. Bei Erwachsenen spricht man ab einer MVWT von 15 mm von einer hypertrophen Myokardveränderung. Bei Kindern und Jugendlichen gilt dies bei weiblichen Patienten schon ab 12 mm und bei männlichen Patienten ab 14 mm. Zudem gilt eine RWT im Verhältnis zum enddiastolischen Kammerdurchmesser über 0,45 als pathologisch (111, 112). Die Parameter wurden wie folgt berechnet:

$$MVWT = \frac{IVSd + PWD}{2}$$

Formel 6: Mittlere enddiastolische ventrikuläre Wanddicke; MVWT [mm], IVSd [mm], PWD [mm]

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

Formel 7: Relative Wanddicke des linken Ventrikels; RWT [mm], IVSd [mm], PWD [mm], LVID [mm]

Hypertrophe Myokardveränderungen können in verschiedene Formen unterteilt werden. Bei normaler LVM und relativer Wanddicke im Verhältnis zum enddiastolischen Kammerdurchmesser $\geq 0,45$ spricht man von einem konzentrischen Remodelling. Eine erhöhte LVM sowie eine RWT im Verhältnis zum enddiastolischen Kammerdurchmesser $< 1,25$ spricht für eine konzentrische Hypertrophie, erhöhte LVM und RWT im Verhältnis zum enddiastolischen Kammerdurchmesser $\geq 1,25$ für eine exzentrische Hypertrophie (112).

3.4.2.4 Systolische Funktionsparameter

Zur Bestimmung der systolischen Funktion wurde das Fractional Shortening (FS) und die Ejection Fraction (EF) erhoben. Die FS beschreibt die fraktionelle

Durchmesser verkleinerung des linken Ventrikels in der Systole und sollte beim Gesunden stets über 25% sein. Die EF gibt den enddiastolischen zu endsystolischen Volumenunterschied des linken Ventrikels an und gilt bei Werten über 50% als normwertig (113).

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

Formel 8: Fractional Shortening; FS [%], LVID [mm], LVIS [mm]

$$EF = \frac{LVEDV - LVESV}{LVEDV} \times 100$$

Formel 9: Ejection Fraction; EF [%], LVEDV [ml], LVESV [ml]

3.4.2.5 Herzklappenmanifestationen

Des Weiteren wurde das Ausmaß der Herzklappeninsuffizienzen echokardiographisch bestimmt. Die gängige Einteilung der Herzklappeninsuffizienzen erfolgt in mild (1°), moderat (2°) und schwer (3°) (114). In dieser Arbeit wurde eine detailliertere Einteilung gewählt, um Veränderungen besser darstellen zu können:

Grad 1:	sehr kleine Insuffizienz	< 1°
Grad 2:	milde Insuffizienz	≅ 1°
Grad 3:	milde bis moderate Insuffizienz	≅ 1° - 2°
Grad 4:	moderate Insuffizienz	≅ 2°
Grad 5:	moderate bis schwere Insuffizienz	≅ 2° - 3°
Grad 6:	schwere Insuffizienz	≅ 3°

Eine Regurgitation wurde ab Grad 2 (≅ milde Insuffizienz; 1°) als pathologisch gewertet. Weiterhin erfolgte eine Gradierung der Aortenklappenstenose nach gängiger Einteilung in mild (1°), moderat (2°) und schwer (3°) (115).

3.5 Statistische Auswertung

Die Datenerfassung erfolgte mittels dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft® Excel. Errechnete Parameter wurden durch programminterne Funktionen bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte über IBM® SPSS® Statistics (Version 27). Die Patienten, die eine ERT erhielten, wurden für die Longitudinalbeobachtung in einem getrennten Kollektiv statistisch analysiert. Die Untersuchung zum Start der ERT wurde als Baseline-Untersuchung definiert. Dann wurden 15 Zeiträume in einem Abstand von ungefähr einem Jahr zueinander beginnend mit der Baseline-Untersuchung bestimmt. Um eine ausreichend große Datenmenge zu generieren wurde ein erweiterter Zeitraum für die jeweiligen Untersuchungszeitpunkte festgelegt. Dieser lag maximal 180 Tage vor bzw. nach dem exakten Zeitpunkt. Die Baseline-Untersuchung schließt Untersuchungen 51 Tage vor und 131 Tage nach dem Start der ERT ein. Die Untersuchung nach einem Jahr schließt Untersuchungen bis 175 Tage vor und 179 Tage nach dem exakten Einjahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach zwei Jahren schließt Untersuchungen bis 102 Tage vor und 139 Tage nach dem exakten Zweijahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach drei Jahren schließt Untersuchungen bis 139 Tage vor und 175 Tage nach dem exakten Dreijahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach vier Jahren schließt Untersuchungen bis 175 Tage vor und 117 Tage nach dem exakten Vierjahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach fünf Jahren schließt Untersuchungen bis 161 Tage vor und 142 Tage nach dem exakten Fünfjahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach sechs Jahren schließt Untersuchungen bis 157 Tage vor und 55 Tage nach dem exakten Sechsjahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach sieben Jahren schließt Untersuchungen bis 179 Tage vor und 153 Tage nach dem exakten Siebenjahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach acht Jahren schließt Untersuchungen bis 164 Tage vor und 179 Tage nach dem exakten Achtjahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach neun Jahren schließt Untersuchungen bis 113 Tage vor und 175 Tage nach dem exakten Neunjahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach zehn Jahren schließt Untersuchungen bis 15 Tage vor und 102 Tage nach dem exakten Zehnjahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach elf Jahren schließt Untersuchungen bis 175 Tage vor und 172 Tage nach dem exakten Elfjahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach zwölf Jahren schließt Untersuchungen bis 157 Tage vor dem exakten Zwölfjahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach 13 Jahren schließt Untersuchungen bis 146 Tage vor und 128 Tage nach dem exakten 13-

Jahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach 14 Jahren schließt Untersuchungen bis 80 Tage vor und 128 Tage nach dem exakten 14-Jahreszeitpunkt ein. Die Untersuchung nach 15 Jahren schließt Untersuchungen bis 37 Tage nach dem exakten 15-Jahreszeitpunkt ein. Bei Untersuchungen, die im selben Zeitraum stattfanden, wurde diejenige ausgewählt, die am nächsten zum eigentlichen Zeitpunkt liegt und vollständige Daten umfasst.

Bei der statistischen Auswertung wurde der Mittelwert, der Median sowie Minimum und Maximum bestimmt. Die Signifikanz wurde für Gruppenvergleiche mittels T-Test für unabhängige Variablen und für die Longitudinalauswertung mittels T-Test für verbundene Variablen berechnet. Bei inhomogenen Varianzen wurde der Welch-Test durchgeführt. Eine statistische Signifikanz ist bei einem p-Wert $< 0,05$ gegeben. Auswertungen mit zu geringer Fallzahl für eine statistische Signifikanz sowie der Wert der Baseline-Untersuchung wurden mit NA („not applicable“) gekennzeichnet.

Die Tabellen und Grafiken wurden mit Hilfe der Graphikfunktion in SPSS erzeugt und direkt übertragen oder per Tabellenfunktion in Word kongruent erstellt. Bei den Boxplots bildet die mittlere Linie den Median, die obere und untere Linie der Box das erste bzw. dritte Quartil und die Linien außerhalb der Box das Maximum bzw. Minimum.

4 Ergebnisse

Die Ergebnisauswertung ist in zwei Teile gegliedert. Im ersten Teil wird das Gesamtkollektiv hinsichtlich demographischer Daten und kardiologischer Parameter untersucht. Im zweiten Teil erfolgt die Auswertung der Longitudinalbeobachtung.

4.1 Gesamtkollektivauswertung

4.1.1 Demographische Daten

Das Gesamtkollektiv umfasst 50 MPS VI-Patienten. Es besteht aus 33 weiblichen und 17 männlichen Patienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2019 kardiologisch untersucht wurden.

	weiblich	männlich	Signifikanz
N	33	17	
Alter [Jahre]	13,40 11,75 0,52 – 42,64	17,45 14,71 1,80 – 38,55	NS
Körpergewicht [kg]	28,17 24,75 5,20 – 66,20	38,09 41,50 11,00 – 70,70	NS
Körperlänge [cm]	113,14 106,00 66,00 – 159,00	128,54 145,00 76,00 – 166,00	NS
BMI [kg/m²]	20,31 19,32 6,35 – 51,00	20,71 20,36 15,19 – 29,88	NS
BSA [mm/m²]	0,89 0,81 0,30 – 1,35	1,12 1,28 0,45 – 1,71	NS

Tabelle 1: Demographische Daten des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum

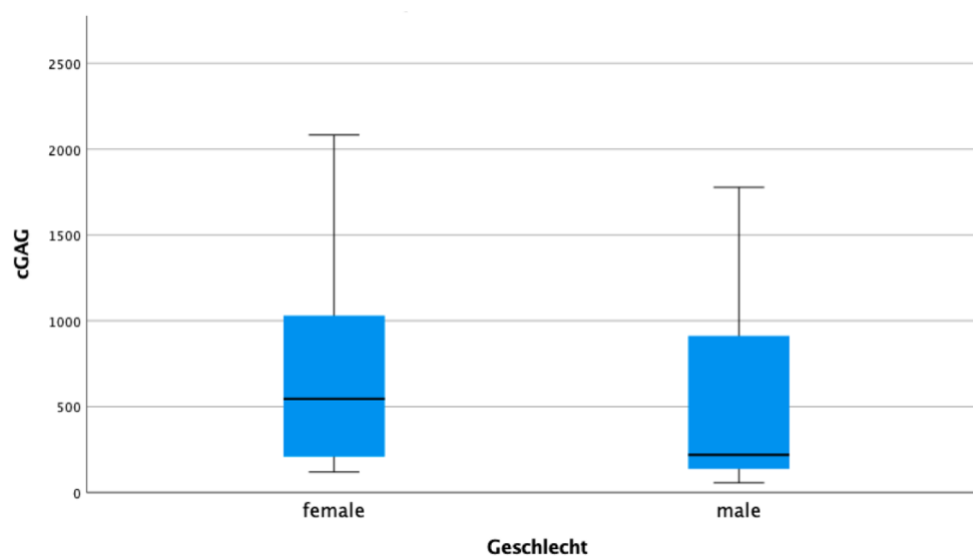
Das Alter bei Erstuntersuchung reichte von 6 Monaten bis 42 Jahren. Das Gesamtkollektiv besteht also aus pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Die weiblichen Patienten waren bei Erstuntersuchung im Mittelwert um ungefähr 4 Jahre jünger als die männlichen. Auch im Körpergewicht sowie bei der Körperlänge zeigen sich niedrigere Werte im weiblichen Anteil des Kollektivs. Der BMI dagegen weist im

Mittel fast identische Werte auf, wobei bei den weiblichen Patienten ein deutlich größerer Abstand zwischen Minimum und Maximum besteht. Der Mittelwert der Körperoberfläche ergab im männlichen Anteil des Kollektivs einen größeren Wert als im weiblichen. Bei keiner Variabel konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht gefunden werden.

	weiblich	männlich	Signifikanz
N	31	15	
Alter bei Diagnose [Jahre]	6,14 4,00 0,50 – 42,00	6,90 4,00 0,75 – 21,00	NS

Tabelle 2: Alter der Patienten bei Diagnose aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum

Bei Diagnose der MPS VI-Erkrankung waren die männlichen Patienten im Durchschnitt 6,90 Jahre alt. Bei den weiblichen Patienten erfolgte die Erstdiagnose im Mittel mit 6,14 Jahren.



Graphik 2: GAG-Konzentration bei Diagnose aufgeteilt nach Geschlecht

Die GAG-Konzentration der weiblichen Patienten bei Diagnose beträgt im Mittel 686% und bei den männlichen Patienten 539,75% des Normwerts. Anhand der GAG-Konzentration wurden 21 weibliche Patienten der schweren Form der MPS VI-Erkrankung zugeordnet. Bei den männlichen Patienten konnten 7 der schweren Verlaufsform zugeordnet werden.

4.1.2 Kardiologische Parameter

4.1.2.1 Blutdruck

	weiblich	männlich	Signifikanz
N	23	16	
RR_{sys} [mmHg]	114,70	122,25	NS
	118,00	120,00	
	75 - 138	91 - 159	
RR_{dia} [mmHg]	71,74	67,88	NS
	73,00	69,50	
	34 - 95	15 - 90	

Tabelle 3: Systolischer und diastolischer Blutdruck des Gesamtkollektivs bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum

Bezüglich des systolischen und diastolischen Blutdrucks liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten vor. Im Mittelwert und Median weisen beide Geschlechter sehr ähnliche Werte auf.

	weiblich	männlich	Signifikanz
N	17	8	
RR_{sys} [mmHg]	112,94	114,75	NS
	117,00	118,00	
	75 - 138	91 - 134	
RR_{dia} [mmHg]	72,29	61,88	NS
	75,00	65,50	
	34 - 95	15 - 85	

Tabelle 4: Systolischer und diastolischer Blutdruck der pädiatrischen Patienten bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum

Bei den pädiatrischen Patienten wurde eine Hypertonie anhand der individuellen Perzentilenkurven bestimmt und konnte bei 9 Patienten (36,0%) festgestellt werden. (108)

	weiblich	männlich	Signifikanz
N	6	8	
RR_{sys} [mmHg]	119,67	129,75	NS
	124,00	131,00	
	94 - 130	112 - 159	
RR_{dia} [mmHg]	70,17	73,88	NS
	70,50	72,00	
	60 - 82	62 - 90	

Tabelle 5: Systolischer und diastolischer Blutdruck der erwachsenen Patienten bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum

Bei den erwachsenen Patienten wurde in der Erstuntersuchung bei drei männlichen und einer weiblichen Patientin (insg. 28,6%) ein systolischer Blutdruck über 130 mmHg gemessen. Gemäß der in dieser Arbeit verwendeten Definition liegt bei diesen Patienten somit eine Hypertonie vor (107).

4.1.2.2 Herzfrequenz

	weiblich	männlich	Signifikanz
N	26	16	
HF [Schläge/min]	98,00	83,88	NS
	100	81	
	63 - 135	56 - 130	

Tabelle 6: Herzfrequenz bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum

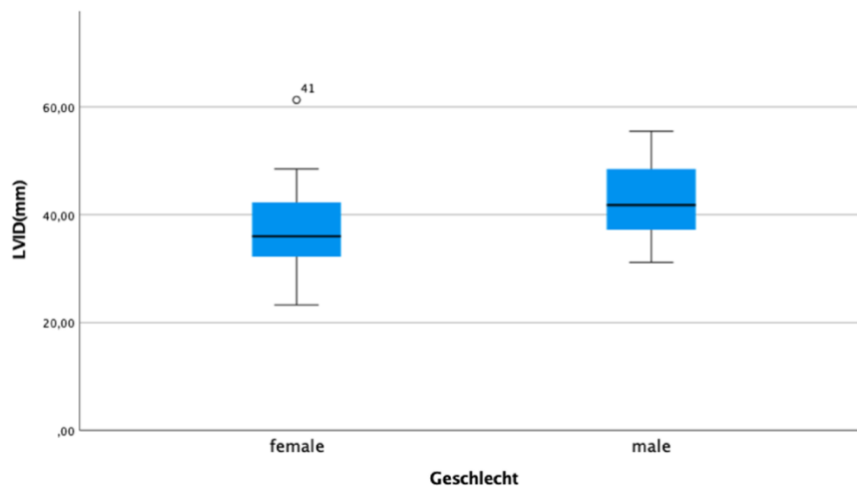
Bezüglich der Herzfrequenz zeigten die weiblichen Patienten im Median und im Mittelwert deutlich höhere Werte als die männlichen Patienten. Dies zeigte aber keine statistische Signifikanz. Bei einer weiblichen pädiatrischen Patientin zeigte sich ein Wert über der altersspezifischen Norm. Die restlichen pädiatrischen Patienten und alle erwachsenen Patienten zeigten bei Erstuntersuchung Werte innerhalb der Norm.

4.1.2.3 Native Echoparameter

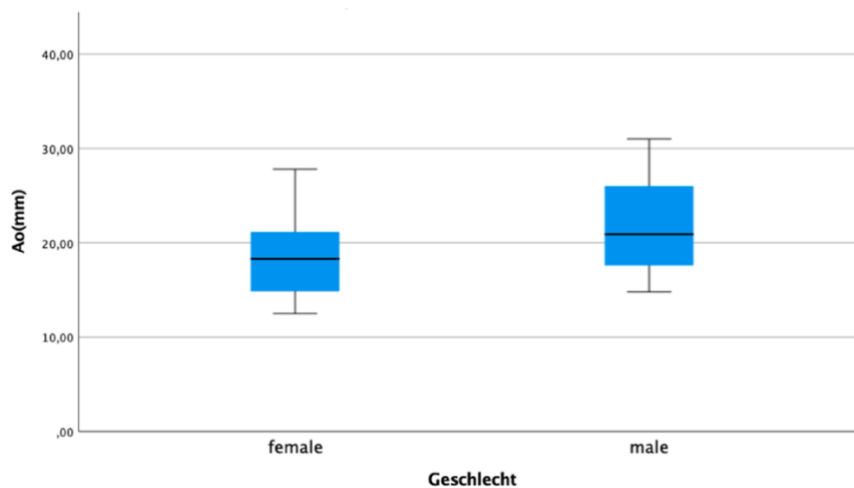
	weiblich	männlich	Signifikanz
N	27	16	
IVSd [mm]	7,57	8,35	NS
	7,20	8,10	
	4,39 – 11,20	5,50 – 13,00	
LVID [mm]	36,90	42,80	S (p = 0,024)
	36,00	41,80	
	23,30 – 61,30	31,20 – 55,50	
PWd [mm]	7,42	8,31	NS
	7,20	8,65	
	3,90 – 10,50	3,10 – 11,50	
Ao [mm]	18,56	21,82	S (p = 0,024)
	18,30	20,90	
	12,50 – 27,80	14,80 – 31,00	
LA [mm]	26,04	27,71	NS
	27,30	28,90	
	7,37 – 41,20	13,50 – 43,00	

Tabelle 7: Native M-Mode Parameter aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum

Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich des enddiastolischen Durchmessers des Interventrikularseptums (IVSd) und der posterioren Wand des linken Ventrikels (PWd). Es konnte ebenso kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den nach Geschlecht aufgeteilten Kollektiven für den Durchmesser des linken Vorhofs in der atrialen Diastole (LA) gefunden werden. Die männlichen Patienten zeigten, im Vergleich zu den weiblichen Patienten, in allen gemessenen M-Mode Parametern allerdings höhere Werte. Statistisch signifikant zeigt sich dies bei den Mittelwerten für den Durchmesser des linken Ventrikels (LVID) und dem Durchmesser der Aortenwurzel (Ao), wie in Graphik 3 und 4 veranschaulicht wird.



Graphik 3: LVID [mm] bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht



Graphik 4: Ao [mm] bei Erstuntersuchung aufgeteilt nach Geschlecht

Um pathologische Veränderungen detektieren zu können, wurden die gemessenen Werte in Relation zu Normwerten abhängig von der Körperoberfläche gesetzt.

Beim enddiastolischen Durchmesser des linken Ventrikels (LVID) zeigte sich bei einem (6,7%) der 15 untersuchten erwachsenen Patienten ein Wert über der Norm (zwei Standardabweichungen vom Mittelwert). Bei zwei Patienten (13,3%) zeigte sich eine erhöhte enddiastolische Dicke des Interventrikularseptums (IVSd). Die enddiastolische Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels (PWd) zeigte sich bei einem Patienten (6,7%) erhöht. Bei keinem Patienten zeigte sich der Durchmesser der Aortenwurzel (Ao) erhöht. Allerdings wiesen 8 Patienten (53,3%) einen niedrigeren Wert, im Vergleich zur Literatur angegebenen Norm, auf. Bei zwei Patienten (13,3%) zeigte sich ein erhöhter Durchmesser des linken Vorhofs in der atrialen Diastole (LA). Bei einem Patienten (6,7%) zeigte sich dieser unterhalb der Norm (109, 116).

Bei den 29 untersuchten pädiatrischen Patienten zeigte sich bei 17 Patienten (58,6%) eine erhöhte IVSd. Bei 6 Patienten (20,7%) konnte ein erhöhter LVID nachgewiesen werden. 10 pädiatrische Patienten (34,5%) zeigten eine vergrößerte PWD. Bei 4 Patienten (13,8%) war der Durchmesser der Aortenwurzel (Ao) und bei 8 Patienten (27,6%) der Durchmesser des linken Vorhofs (LA) erhöht (117).

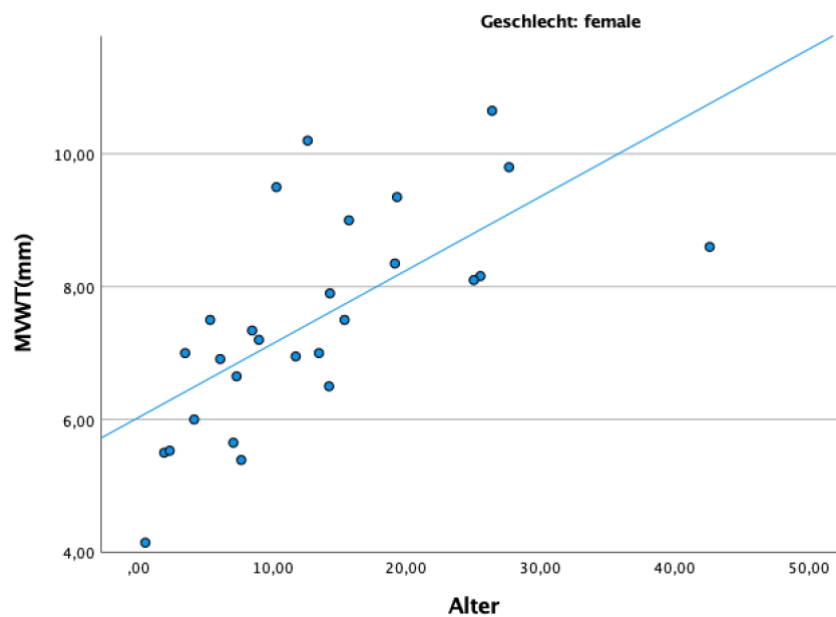
4.1.2.4 Berechnete Echoparameter

	weiblich	männlich	Signifikanz
N	27	16	
LVM [g]	83,13 65,31 16,53 – 234,94	118,85 110,02 29,80 – 219,79	S (p = 0,043)
LVMI [g/m²]	91,31 85,18 55,46 – 173,36	102,32 101,03 65,67 – 162,12	NS
MVWT [mm]	7,50 7,34 4,14 – 10,65	8,33 8,50 4,30 – 12,25	NS
RWT [mm]	0,41 0,41 0,30 – 0,64	0,39 0,38 0,25 – 0,53	NS

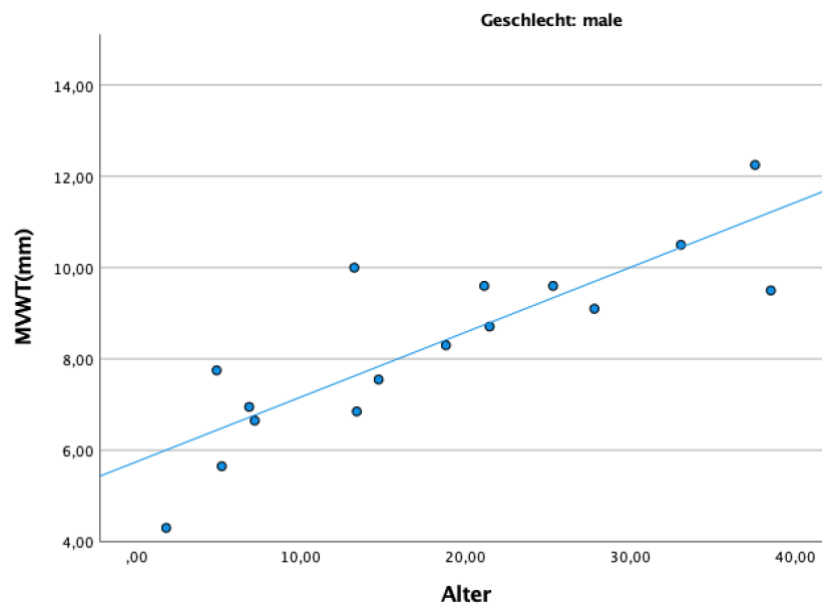
Tabelle 8: Errechnete Werte für LVM, LVMI, MVWT und RWT aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich linksventrikulärer Muskelmasse normiert auf Körperoberfläche (LVMI), mittlerer enddiastolischer ventrikulärer Wanddicke (MVWT) und relativer Wanddicke des linken Ventrikels (RWT) gefunden werden. Bei den männlichen Patienten konnten für die LVM, LVMI und MVWT im Mittel höhere Werte als bei den weiblichen Patienten gefunden werden. Bei der RWT zeigten sich im weiblichen Kollektiv im Mittel höhere Werte als im männlichen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigte sich hierbei allerdings nur bei der linksventrikulärer Muskelmasse (LVM). Bei keinem der Patienten lag eine MVWT oberhalb der alters- und geschlechtsspezifischen Norm vor. Bei 6 weiblichen

und zwei männlichen Patienten (insg. 18,6 %) lag bei Erstuntersuchung eine erhöhte RWT vor.



Graphik 5: MVWT aufgetragen gegen das Alter bei weiblichen Patienten; • beobachtet, — linear ($r = 0,452$)



Graphik 6: MVWT aufgetragen gegen das Alter bei männlichen Patienten; • beobachtet, — linear ($r = 0,710$)

Die Graphen 5 und 6 zeigen einen Zusammenhang zwischen mittlerer ventrikulärer Wanddicke und dem Alter. Sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Patienten ist mit steigendem Alter eine Steigerung der MVWT zu beobachten. Bei den männlichen Patienten ist dieser Zusammenhang deutlicher zu erkennen ($r = 0,71$) als bei den weiblichen Patienten ($r = 0,45$).

4.1.2.5 Systolische Funktionsparameter

Zur Bestimmung der systolischen Funktion wurde das Fractional Shortening (FS) und die Ejection Fraction (EF) gemessen.

	weiblich	männlich	Signifikanz
N	27	16	
FS [%]	40,51	39,49	NS
	42,00	39,00	
	25,00 – 57,10	32,20 – 48,00	
EF [%]	63,87	64,08	NS
	67,62	64,14	
	28,20 – 76,27	55,18 – 72,18	

Tabelle 9: FS [%] und EF [%] aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum

Weder für das FS noch für die EF konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten gefunden werden. Bei den weiblichen Patienten konnte eine um etwa 1% höhere FS als bei den männlichen Patienten festgestellt werden. Die EF zeigte im Mittel fast identische Werte zwischen den Geschlechtern. Lediglich bei zwei der 27 weiblichen Patienten (7,4 %) zeigte sich eine EF unterhalb der Norm. Die männlichen Patienten zeigten bei der EF, sowie alle Patienten bei der FS, normwertige Untersuchungsergebnisse.

4.1.2.6 Ventrikuläres Volumen

	weiblich	männlich	Signifikanz
N	27	16	
LVEDV [ml]	94,20	124,90	S (p = 0,024)
	85,05	115,67	
	34,45 – 253,13	63,27 – 206,68	

Tabelle 10: LVEDV [ml] aufgeteilt nach Geschlecht; erste Reihe: Mittelwert, zweite Reihe: Median, dritte Reihe: Minimum bis Maximum

Zur Bestimmung einer möglichen ventrikulären Dilatation wurde das linksventrikuläre enddiastolische Volumen (LVEDV) gemessen. Das LVEDV ist definiert als das Blutvolumen, welches am Ende der Diastole, d.h. nach Vorhofkontraktion und

Schließung der Atrioventrikularklappen, im linken Ventrikel vorhanden ist. Es repräsentiert somit das maximale Füllungsvolumen des linken Ventrikels während des Herzzyklus. Hierbei zeigten sich bei den männlichen Patienten signifikant höhere Werte als bei den weiblichen Patienten. Sowohl die weiblichen als auch die männlichen Patienten liegen zwar im Median und Mittelwert im geschlechtsspezifischen Normbereich. Bei 9 der 27 weiblichen (33,3 %) und 4 der 16 männlichen Patienten (25 %) zeigte sich allerdings eine ventrikuläre Dilatation (118).

4.1.2.7 Herzklappenmanifestationen

Das Gesamtkollektiv wurde hinsichtlich Herzklappeninsuffizienzen und -stenosen untersucht. In den folgenden Tabellen wird dargestellt, wie viele Patienten eine pathologische Veränderung an den Herzklappen aufweisen. Zunächst wird nur unterschieden, ob ein Patient in der echokardiographischen Untersuchung Zeichen für eine Insuffizienz aufweist, unabhängig davon wie hochgradig diese ist, gefolgt von einer Aufzählung der Häufigkeiten der Schweregrade.

Weibliche Patienten

	Gesund	Mit Insuffizienz	N
Aortenklappen	15	13	28
Mitralklappe	12	16	28
Pulmonalklappe	25	3	28
Trikuspidalklappe	25	3	28

Tabelle 11: Häufigkeit aller Herzklappeninsuffizienzen bei weiblichen Patienten

Männliche Patienten

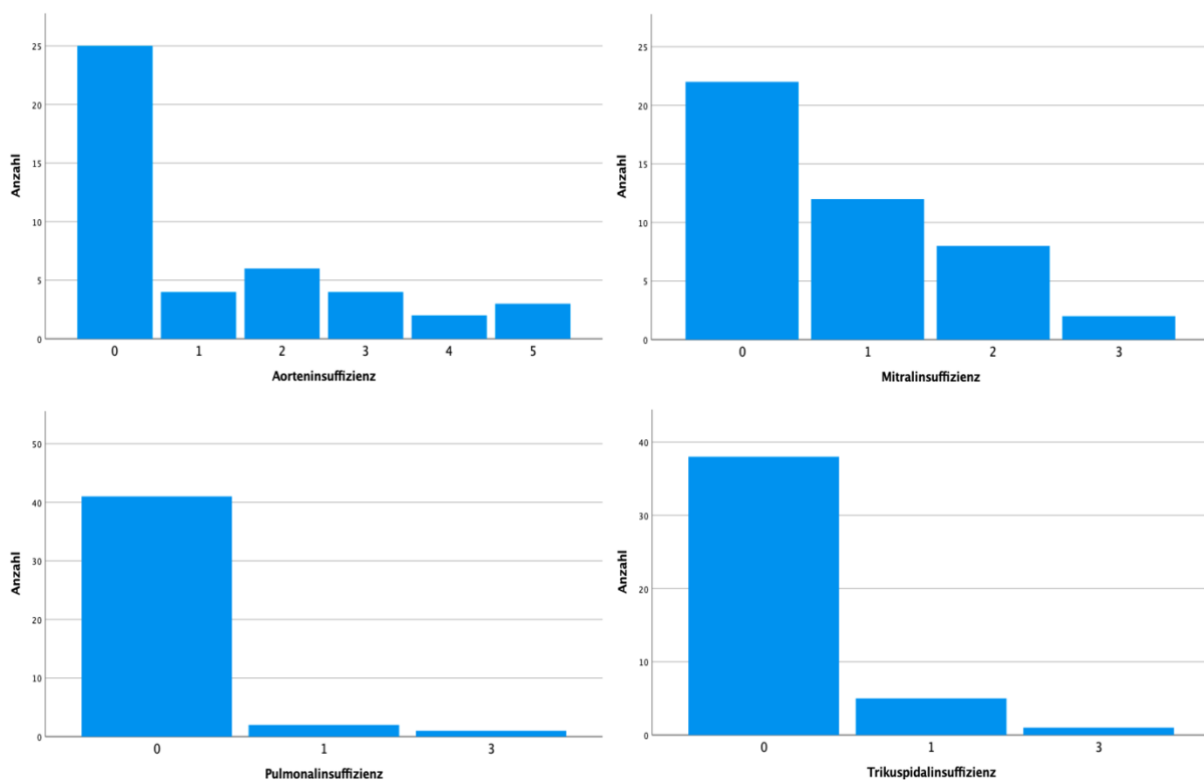
	Gesund	Mit Insuffizienz	N
Aortenklappe	10	6	16
Mitralklappe	10	6	16
Pulmonalklappe	16	0	16
Trikuspidalklappe	13	3	16

Tabelle 12: Häufigkeit aller Herzklappeninsuffizienzen bei männlichen Patienten

Bei weiblichen und männlichen Patienten zeigten sich vor allem Insuffizienzen der Aorten- und Mitralklappe. Insgesamt konnte bei 19 Patienten (43,2%) eine Aortenklappeninsuffizienz (AI) festgestellt werden. Bei vier Patienten (9,1%) lag eine

AI Grad 1, bei sechs Patienten (13,6%) eine AI Grad 2, bei vier Patienten (9,1%) eine AI Grad 3, bei zwei Patienten (4,5%) eine AI Grad 4 und bei drei Patienten (6,8%) eine AI Grad 5 vor. Bei 22 Patienten (50,0%) wurde eine Mitralklappeninsuffizienz (MI) ermittelt. Bei zwölf von diesen (27,3%) lag eine MI Grad 1, bei acht Patienten (18,2%) eine MI Grad 2 und bei zwei Patienten (4,5%) eine MI Grad 3 vor. Deutlich seltener - bei drei Patienten (6,8%) - wurde eine Pulmonalklappeninsuffizienz (PI) diagnostiziert. Bei zwei Patienten (4,5%) lag eine PI Grad 1 vor, bei einem Patienten (2,3%) eine PI Grad 2. Ähnlich selten trat auch eine Trikuspidalklappeninsuffizienz (TI) auf. Insgesamt konnte bei sechs Patienten (13,7%) eine TI festgestellt werden. Bei fünf Patienten (11,4%) lag eine TI Grad 1, bei einem Patienten (2,3%) eine TI Grad 2 vor.

Häufigkeit der Schweregrade bei Herzklappeninsuffizienzen



Graphik 7: Häufigkeit der Schweregrade für Aortenklappeninsuffizienz (links oben), Mitralklappeninsuffizienz (rechts oben), Pulmonalklappeninsuffizienz (links unten), Trikuspidalklappeninsuffizienz (rechts unten)

Des Weiteren wurde in der echokardiographischen Untersuchung bestimmt, ob eine Stenose der Aortenklappe vorliegt und nach gängiger Gradierung in mild (1^o), moderat (2^o) und schwer (3^o) aufgeteilt. Zunächst wird nur unterschieden, ob ein Patient in der echokardiographischen Untersuchung Zeichen für eine Stenose der Aortenklappe aufweist, unabhängig davon, wie hochgradig diese ist, gefolgt von einer Aufzählung der Häufigkeiten der Schweregrade.

Weibliche Patienten

	Gesund	Mit Stenose	N
Aortenklappe	10	14	24

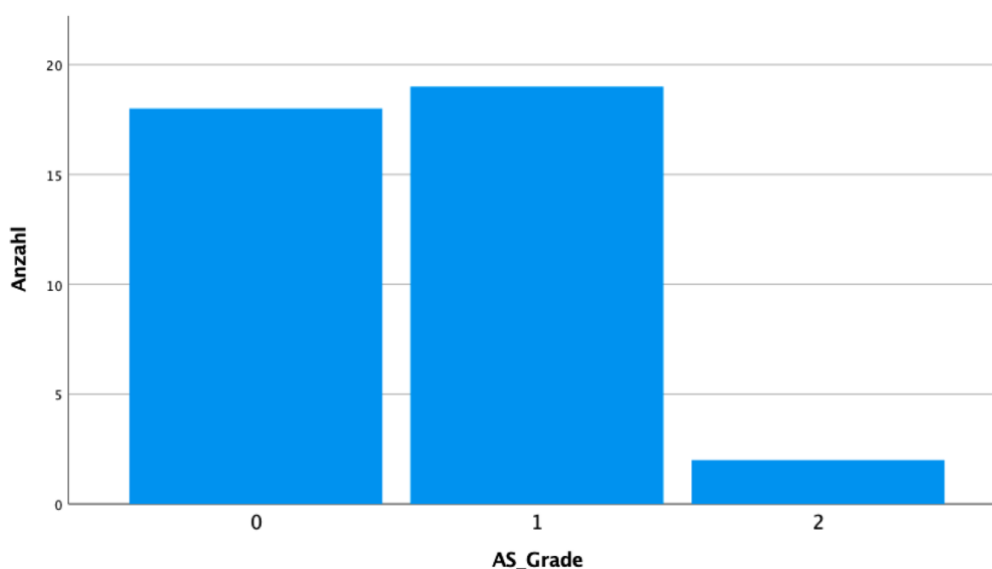
Tabelle 13: Häufigkeit einer Aortenklappenstenose bei weiblichen Patienten

Männliche Patienten

	Gesund	Mit Stenose	N
Aortenklappe	8	7	15

Tabelle 14: Häufigkeit einer Aortenklappenstenose bei männlichen Patienten

Es konnte bei insgesamt 21 Patienten (53,8%) eine Stenose der Aortenklappe detektiert werden. Bei den weiblichen Patienten lag der Anteil bei 58,3% und bei den männlichen Patienten bei 46,7%.



Graphik 8: Häufigkeit der Schweregrade für Aortenklappenstenosen

Bei 19 Patienten (48,7%) handelte es sich um eine milde Stenose (Grad 1). Bei weiteren zwei Patienten (5,1%) konnte eine moderate Stenose (Grad 2) festgestellt werden. Die restlichen 18 Patienten (46,2%) zeigten in der echokardiographischen Untersuchung keine Anzeichen für eine Stenose. Eine schwere Stenose (Grad 3) konnte bei Erstuntersuchung nicht gefunden werden.

4.2 Longitudinalbeobachtung

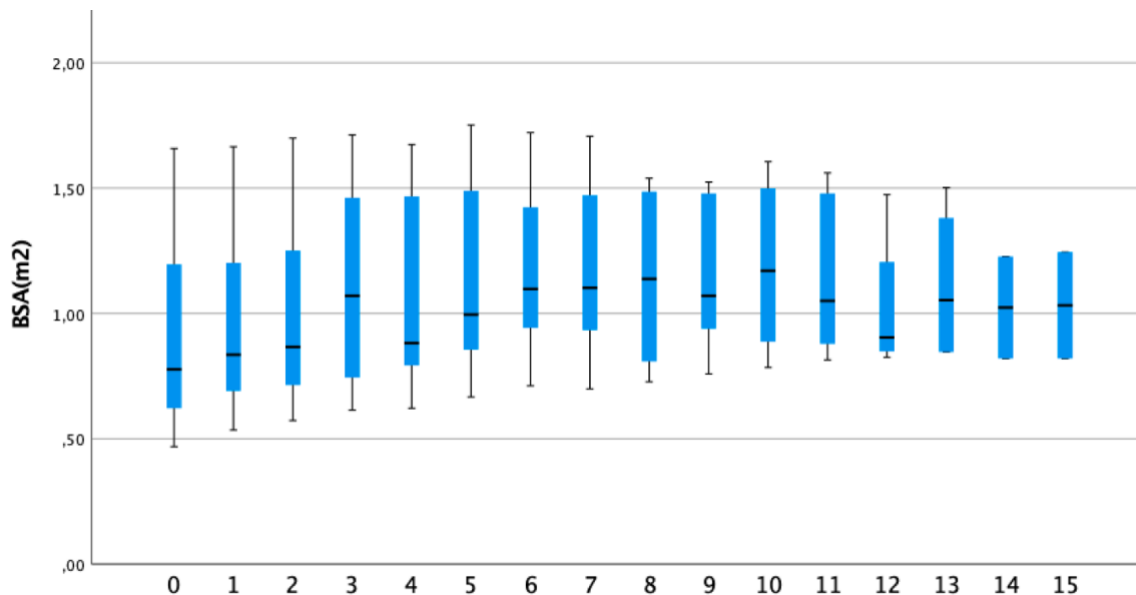
Seit 2006 ist die Enzyersatztherapie mittels einer rekombinanten humanen Arylsulfatase B verfügbar (4). Im zweiten Teil der Ergebnisauswertung wurden 31 Patienten, die eine ERT und jährliche Follow-Up-Untersuchungen erhalten haben, zur Longitudinalauswertung ausgewählt. Zum Teil erhielten die Patienten die oben genannte Therapie bereits vor 2006 im Rahmen der Zulassungsstudie. Einige Patienten wurden nicht in allen definierten Zeiträumen untersucht. Bei 7 Patienten konnten keine Daten zur Baseline-Untersuchung angegeben werden, da keine Untersuchung innerhalb des definierten Zeitraums erfolgte.

4.2.1 Demographische Daten

BSA [m ²]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	24	0,91	0,78	0,47	1,66	NA
1 Jahr	24	0,97	0,84	0,54	1,67	S (p < 0,005)
2 Jahre	26	0,99	0,87	0,57	1,70	S (p = 0,013)
3 Jahre	18	1,10	1,07	0,61	1,71	S (p < 0,005)
4 Jahre	21	1,06	0,88	0,62	1,67	S (p = 0,019)
5 Jahre	21	1,14	1,00	0,67	1,75	S (p = 0,019)
6 Jahre	11	1,17	1,10	0,71	1,72	NS
7 Jahre	18	1,16	1,10	0,70	1,71	S (p < 0,005)
8 Jahre	14	1,15	1,14	0,73	1,54	S (p = 0,008)
9 Jahre	10	1,15	1,07	0,76	1,52	NS
10 Jahre	8	1,19	1,17	0,78	1,61	NS
11 Jahre	10	1,14	1,05	0,81	1,56	NS
12 Jahre	4	1,03	0,90	0,83	1,47	NS
13 Jahre	4	1,11	1,05	0,85	1,50	NS
14 Jahre	2	1,02	1,02	0,82	1,23	NS
15 Jahre	2	1,03	1,03	0,82	1,24	NS

Tabelle 15: Longitudinalauswertung der BSA [m²] unter ERT über 15 Jahre

Initial zeigte sich, gemäß steigendem Alter und Körpergröße der Patienten, eine statistisch signifikante Zunahme der Körperoberfläche (BSA). Im weiteren Verlauf der Beobachtung stagnierte dieser Anstieg und zeigte bei niedrigen Fallzahlen keine signifikante Relevanz.

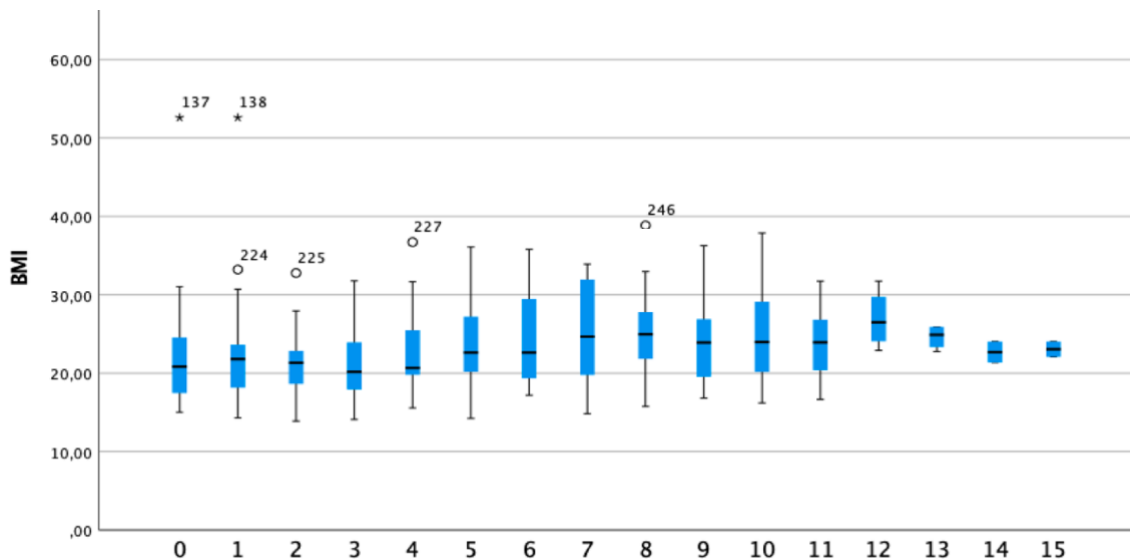


Graphik 9: Entwicklung der BSA [m²] unter ERT über 15 Jahre; x-Achse = Beobachtungszeitpunkt

BMI [kg/m ²]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	24	22,38	22,19	6,4	51,0	NA
1 Jahr	24	22,88	20,83	15,0	52,6	NS
2 Jahre	26	21,68	21,33	13,9	32,8	NS
3 Jahre	18	21,83	20,16	14,1	31,8	NS
4 Jahre	21	22,69	20,67	15,6	36,7	NS
5 Jahre	21	24,51	22,64	14,2	36,1	NS
6 Jahre	11	24,66	22,64	17,2	35,8	NS
7 Jahre	18	25,32	24,64	14,8	33,9	NS
8 Jahre	14	25,17	24,96	15,8	38,9	NS
9 Jahre	10	24,38	23,92	16,8	36,3	NS
10 Jahre	8	25,08	23,98	16,2	37,9	NS
11 Jahre	10	24,06	23,93	16,7	31,7	NS
12 Jahre	4	26,91	26,50	22,9	31,7	NS
13 Jahre	4	24,61	24,90	22,8	25,9	NS
14 Jahre	2	22,70	22,70	21,4	24,0	NS
15 Jahre	2	23,07	23,07	22,1	24,0	NS

Tabelle 16: Longitudinalauswertung des BMI [kg/m²] unter ERT über 15 Jahre

Der Median und die Mittelwerte des Body Mass Index (BMI) zeigten sich während des gesamten Beobachtungszeitraums relativ konstant zwischen 22 und 25 ohne statistisch signifikante Veränderungen.



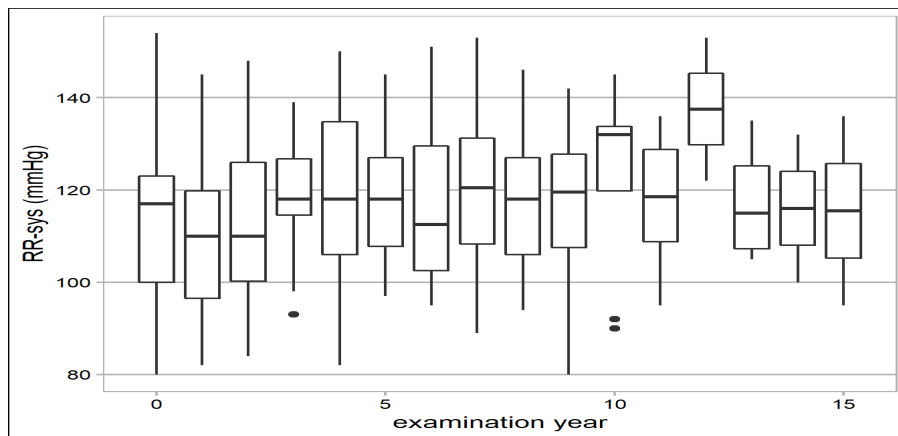
Graphik 10: Entwicklung des BMI [kg/m²] unter ERT über 15 Jahre; x-Achse = Beobachtungszeitpunkt

4.2.2 Kardiale Parameter

4.2.2.1 Blutdruck und Herzfrequenz

RR _{sys} [mmHg]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	17	112,88	117,00	80	154	NA
1 Jahr	18	109,5	110,00	82	145	NS
2 Jahre	22	113,23	110,00	84	148	NS
3 Jahre	16	118,62	118,00	93	139	NS
4 Jahre	16	119,64	118,00	82	150	NS
5 Jahre	16	119,00	118,00	97	145	NS
6 Jahre	8	117,62	112,50	95	151	NS
7 Jahre	16	119,84	120,50	89	153	NS
8 Jahre	13	117,62	118,00	94	146	S (p = 0,039)
9 Jahre	8	115,75	119,50	80	142	NS
10 Jahre	8	123,62	132,00	90	145	S (p = 0,032)
11 Jahre	10	116,80	118,50	95	136	NS
12 Jahre	2	137,50	137,50	122	153	NA
13 Jahre	4	117,50	115,00	105	135	S (p = 0,011)
14 Jahre	2	116,00	116,00	100	132	NS
15 Jahre	2	115,00	115,50	95	136	NS

Tabelle 17: Longitudinalauswertung des systolischen Blutdrucks [mmHg] unter ERT über 15 Jahre



Graphik 11: Entwicklung des systolischen Blutdrucks [mmHg] unter ERT über 15 Jahre

Die Werte des systolischen Blutdrucks zeigten während des Beobachtungszeitraums, bis auf wenige Ausnahmen mit schwacher statistischer Signifikanz (wie graphisch dargestellt), keine signifikanten Veränderungen.

Mittelwerte und Median des diastolischen Blutdrucks zeigten sich im Verlauf stabil bei 70 (+/- 5) mmHg ohne statistisch signifikante Änderungen.

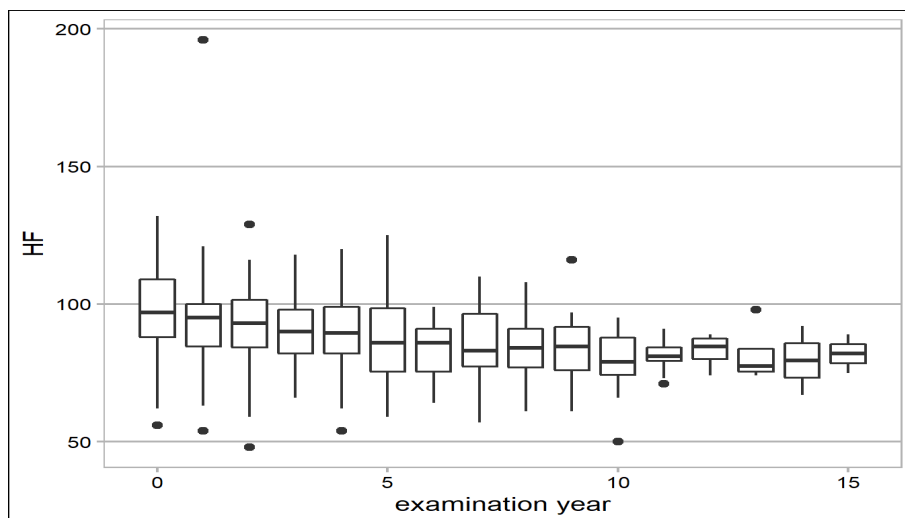
RR _{dia} [mmHg]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	17	72,29	69,00	56	93	NA
1 Jahr	18	65,72	65,00	51	96	NS
2 Jahre	22	70,23	71,00	49	93	NS
3 Jahre	16	73,62	75,50	60	87	NS
4 Jahre	16	77,75	79,00	55	103	NS
5 Jahre	16	75,38	72,50	63	95	NS
6 Jahre	8	73,5	70,50	59	95	NS
7 Jahre	16	75,25	74,00	52	94	NS
8 Jahre	13	72,77	75,00	52	85	NS
9 Jahre	8	68,75	66,00	48	93	NS
10 Jahre	8	71,50	73,00	56	79	NS
11 Jahre	10	74,90	74,50	62	92	NS
12 Jahre	2	70,50	70,50	69	72	NA
13 Jahre	4	72,50	71,50	62	85	NS
14 Jahre	2	62,50	62,50	55	70	NS
15 Jahre	2	71,00	71,00	56	86	NS

Tabelle 18: Longitudinalauswertung des diastolischen Blutdrucks [mmHg] unter ERT über 15 Jahre

HF [min]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	23	97,43	97	56	132	NA
1 Jahr	26	96,12	95	54	196	NS
2 Jahre	26	91,04	93	48	129	NS
3 Jahre	17	89,65	90	66	118	NS
4 Jahre	20	90,25	89,5	54	120	NS
5 Jahre	19	87,63	86	59	125	NS
6 Jahre	11	82,91	86	64	99	NS
7 Jahre	18	85,33	83	57	110	NS
8 Jahre	14	83,64	84	61	108	NS
9 Jahre	8	84,88	84,5	61	116	NS
10 Jahre	8	78,12	79	50	95	NS
11 Jahre	10	80,90	81	71	91	S (p = 0,015)
12 Jahre	4	83,00	84,5	74	89	NS
13 Jahre	4	81,75	77,5	74	98	NS
14 Jahre	2	79,50	79,5	67	92	NS
15 Jahre	2	82,00	82	75	89	NS

Tabelle 19: Longitudinalauswertung der Herzfrequenz [min] unter ERT über 15 Jahre

Die Herzfrequenz zeigte sich im Verlauf konstant. Zum 11-Jahreszeitpunkt zeigte sich im Vergleich zur Baseline-Untersuchung ein statistisch signifikant niedriger Mittelwert. Dies hat bei Werten innerhalb der Norm keine klinische Relevanz.



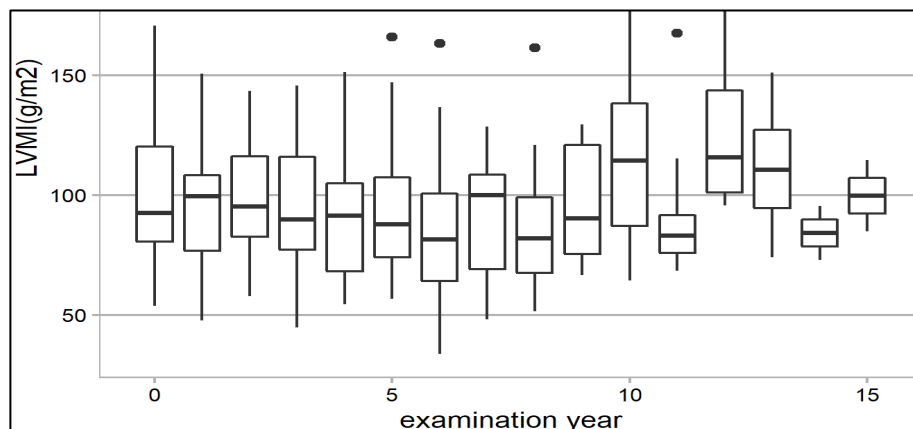
Graphik 12 Entwicklung der Herzfrequenz [min] unter ERT über 15 Jahre

4.2.2.2 Hypertrophe Myokardveränderungen

LVM [g]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	24	97,40	74,27	33,41	253,91	NA
1 Jahr	24	94,90	86,94	30,64	222,30	NS
2 Jahre	25	102,85	93,33	36,85	231,10	NS
3 Jahre	18	107,82	90,38	33,25	233,09	NS
4 Jahre	21	100,24	85,65	45,91	200,50	NS
5 Jahre	21	113,03	88,53	43,72	263,05	NS
6 Jahre	11	104,80	82,32	40,74	200,72	NS
7 Jahre	18	106,32	103,51	44,84	219,72	NS
8 Jahre	14	110,92	98,77	37,46	239,93	NS
9 Jahre	10	120,28	111,44	54,28	216,55	NS
10 Jahre	8	139,43	129,11	50,47	212,52	NS
11 Jahre	10	107,66	103,13	56,34	247,84	NS
12 Jahre	4	140,93	98,00	89,67	278,04	NS
13 Jahre	4	126,88	97,21	85,96	227,14	NS
14 Jahre	2	83,87	83,87	78,36	89,37	NS
15 Jahre	2	99,84	99,84	94,09	105,59	NS

Tabelle 20: Longitudinalauswertung der LVM [g] unter ERT über 15 Jahre

Es konnte keine statistisch signifikante Veränderung der Linksventrikulären Masse (LVM) festgestellt werden. Auch die auf die Körperoberfläche normierte linksventrikuläre Muskelmasse (LVMI) zeigte, wie folgend graphisch dargestellt, unter ERT keine signifikante Änderung.

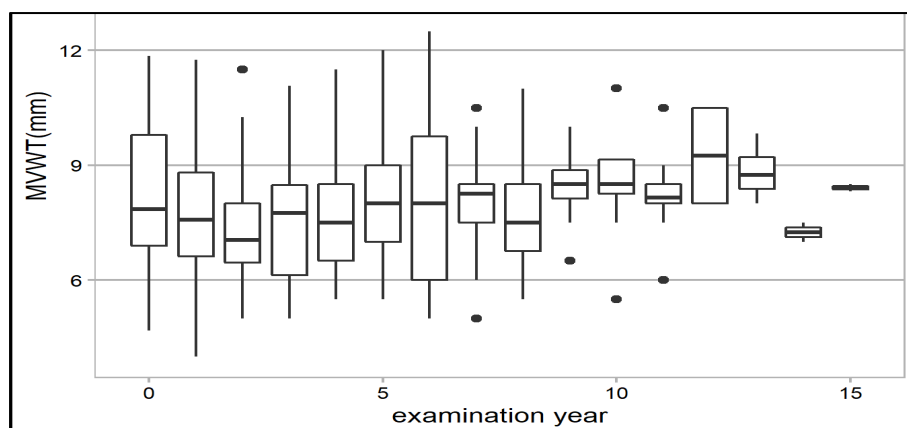


Graphik 13: Entwicklung des LVMI [g/m²] unter ERT über 15 Jahre

MVWT [mm]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	24	8,07	7,85	4,68	11,85	NA
1 Jahr	24	7,64	7,58	4,00	11,75	NS
2 Jahre	25	7,50	7,05	5,00	11,50	S (p = 0,009)
3 Jahre	18	7,64	7,75	5,00	11,07	NS
4 Jahre	21	7,71	7,50	5,50	11,50	S (p = 0,006)
5 Jahre	21	8,21	8,00	5,50	12,00	NS
6 Jahre	11	8,14	8,00	5,00	12,50	S (p = 0,009)
7 Jahre	18	8,11	8,25	5,00	10,50	NS
8 Jahre	14	7,82	7,50	5,50	11,00	NS
9 Jahre	10	9,00	8,50	6,50	15,00	NS
10 Jahre	8	9,00	8,50	5,50	14,00	NS
11 Jahre	10	8,23	8,16	6,00	10,50	NS
12 Jahre	4	9,25	9,25	8,00	10,50	NS
13 Jahre	4	8,83	8,75	8,00	9,82	NS
14 Jahre	2	7,25	7,25	7,00	7,50	NS
15 Jahre	2	8,41	8,41	8,31	8,50	NS

Tabelle 21: Longitudinalauswertung der MVWT [mm] unter ERT über 15 Jahre

Die mittlere enddiastolische ventrikuläre Wanddicke (MVWT) zeigte im Verlauf der 15 Jahre keine statistisch signifikante Zunahme. Die niedrigeren Mittelwerte zum Zwei- und Vierjahreszeitpunkt sowie der erhöhte Mittelwert zum 6-Jahreszeitpunkt bleiben ohne klinische Relevanz.

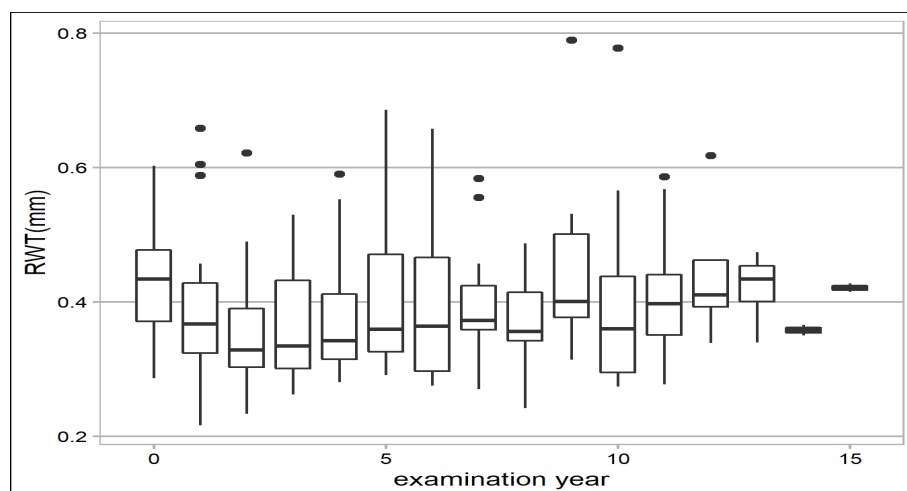


Graphik 14: Entwicklung der MVWT [mm] unter ERT über 15 Jahre

RWT [mm]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	24	0,43	0,43	0,29	0,60	NA
1 Jahr	24	0,39	0,37	0,22	0,66	S (p = 0,012)
2 Jahre	25	0,36	0,33	0,23	0,62	S (p < 0,005)
3 Jahre	18	0,37	0,33	0,26	0,53	NS
4 Jahre	21	0,38	0,34	0,28	0,59	S (p < 0,005)
5 Jahre	21	0,41	0,36	0,29	0,69	NS
6 Jahre	11	0,41	0,36	0,28	0,66	S (p = 0,014)
7 Jahre	18	0,40	0,37	0,27	0,58	NS
8 Jahre	14	0,37	0,36	0,24	0,49	S (p = 0,03)
9 Jahre	10	0,45	0,40	0,31	0,79	NS
10 Jahre	8	0,41	0,36	0,27	0,78	NS
11 Jahre	10	0,41	0,40	0,28	0,59	NS
12 Jahre	4	0,44	0,41	0,34	0,62	NS
13 Jahre	4	0,42	0,43	0,34	0,47	NS
14 Jahre	2	0,36	0,36	0,35	0,37	S (p = 0,008)
15 Jahre	2	0,42	0,42	0,41	0,43	NS

Tabelle 22: Longitudinalauswertung der RWT [mm] unter ERT über 15 Jahre

Die relative Wanddicke des linken Ventrikels (RWT) zeigte keine Zunahme unter Therapie. Zum Ein-, Zwei-, Vier-, Sechs- und Achtjahreszeitpunkt zeigte sich im Vergleich zur Baseline-Untersuchung ein signifikant niedrigerer Mittelwert. In den folgenden Beobachtungen lässt sich diese Veränderung, außer zum 14-Jahreszeitpunkt (n = 2), nicht mehr reproduzieren.



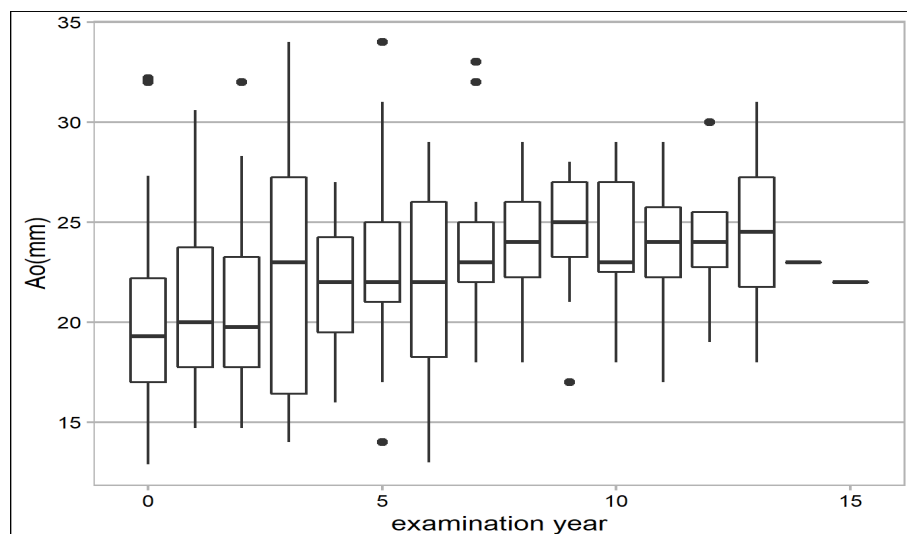
Graphik 15: Entwicklung der RWT [mm] unter ERT über 15 Jahre

4.2.2.3 Aortenwurzel Durchmesser und linksatrialer Durchmesser

Ao [mm]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	21	20,62	19,30	12,9	32,2	NA
1 Jahr	19	20,95	20,00	14,7	30,6	NS
2 Jahre	24	21,20	19,75	14,7	32,0	S (p = 0,036)
3 Jahre	18	22,56	23,00	14,0	34,0	NS
4 Jahre	19	22,07	22,00	16,0	27,0	S (p = 0,003)
5 Jahre	19	23,42	22,00	14,0	34,0	S (p = 0,031)
6 Jahre	10	21,90	22,00	13,0	29,0	NS
7 Jahre	16	23,94	23,00	18,0	33,0	S (p = 0,003)
8 Jahre	12	23,58	24,00	18,0	29,0	S (p = 0,002)
9 Jahre	8	24,25	25,00	17,0	28,0	NS
10 Jahre	7	24,14	23,00	18,0	29,0	S (p = 0,025)
11 Jahre	10	23,60	24,00	17,0	29,0	S (p = 0,021)
12 Jahre	4	24,25	24,00	19,0	30,0	S (p = 0,012)
13 Jahre	4	24,50	24,50	18,0	31,0	NS
14 Jahre	1	23,00	23,00	23,0	23,0	NA
15 Jahre	1	22,00	22,00	22,0	22,0	NA

Tabelle 23: Longitudinalauswertung des Aortenwurzel durchmessers [mm] unter ERT über 15 Jahre

Es zeigte sich im Verlauf (bis auf wenige Ausnahmen) eine signifikante Zunahme des Durchmessers der Aortenwurzel. Folgend ist dies graphisch dargestellt.

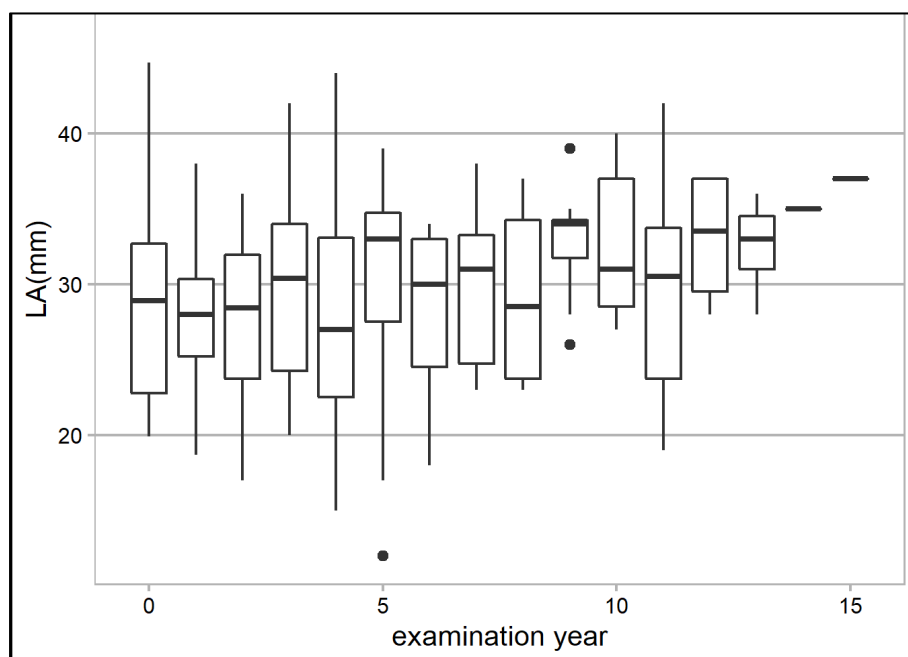


Graphik 16: Entwicklung des Aortenwurzel durchmessers [mm] unter ERT über 15 Jahre

LA [mm]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	21	28,63	28,90	19,9	44,7	NA
1 Jahr	19	27,84	28,00	18,7	38	NS
2 Jahre	24	28,37	28,45	17	50	NS
3 Jahre	18	29,99	30,40	20	42	NS
4 Jahre	19	27,56	27,00	15	44	NS
5 Jahre	18	30,11	33,00	12	39	NS
6 Jahre	10	30,00	30,00	18	49	NS
7 Jahre	16	29,88	31,00	23	38	NS
8 Jahre	12	29,00	28,5	23	37	NS
9 Jahre	8	32,88	34,00	26	39	NS
10 Jahre	7	32,71	31,00	27	40	NS
11 Jahre	10	29,90	30,50	19	42	NS
12 Jahre	4	33,00	33,50	28	37	NS
13 Jahre	4	32,50	33,00	28	36	NS
14 Jahre	1	35,00	35,00	35	35	NA
15 Jahre	1	37,00	37,00	37	37	NA

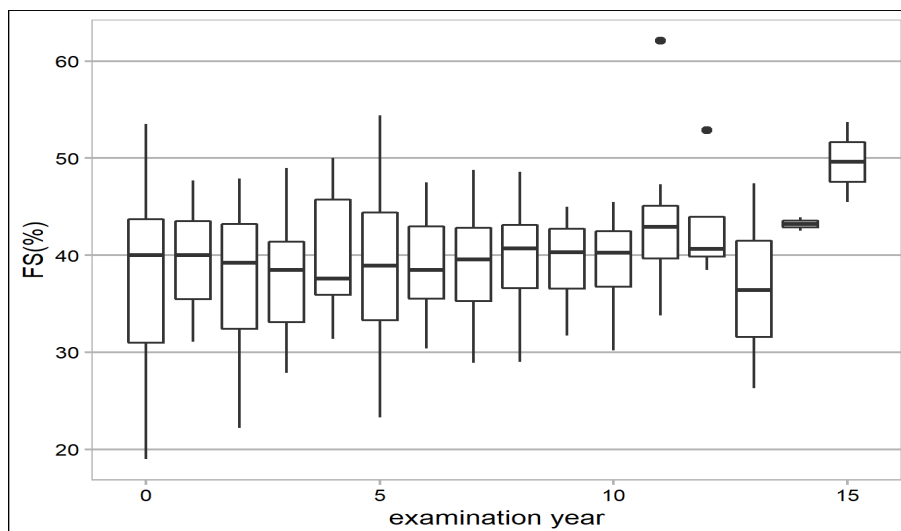
Tabelle 24: Longitudinalauswertung des linksatrialen Durchmessers [mm] unter ERT über 15 Jahre

Der Durchmesser des linken Vorhofs zeigte unter Enzyersatztherapie eine fast konstante, nicht statistisch signifikante Zunahme. Die erhöhten Werte zum 14- und 15-Jahreszeitpunkt sind bei niedriger Fallzahl (n = 1) nicht zu werten.



4.2.2.4 Systolische Funktionsparameter

Das Fractional Shortening (FS) zeigte sich unter ERT ohne signifikante Erhöhung. Die erhöhten Werte zum 14- und 15-Jahreszeitpunkt bleiben ohne klinische und bei niedriger Fallzahl (n = 2) auch ohne statistische Relevanz.

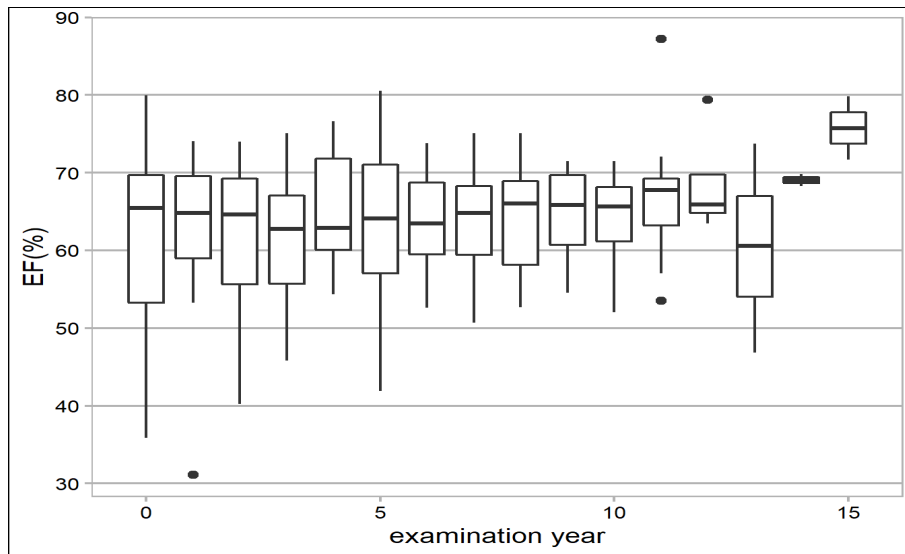


Graphik 17: Entwicklung des Fractional Shortening [%] unter ERT über 15 Jahre

FS [%]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	24	37,95	40,00	19,0	53,5	NA
1 Jahr	23	39,39	40,00	31,1	47,7	NS
2 Jahre	25	37,64	39,20	22,2	47,9	NS
3 Jahre	18	37,86	38,50	27,9	49,0	NS
4 Jahre	20	39,95	37,60	31,4	50,0	NS
5 Jahre	21	38,82	38,90	23,3	54,4	NS
6 Jahre	11	39,16	38,50	30,4	47,5	NS
7 Jahre	18	39,33	39,55	28,9	48,8	NS
8 Jahre	14	39,51	40,70	29,0	48,6	NS
9 Jahre	10	39,55	40,30	31,7	45,0	NS
10 Jahre	8	39,29	40,25	30,2	45,5	NS
11 Jahre	10	43,68	42,90	33,8	62,1	NS
12 Jahre	4	43,17	40,65	38,5	52,9	NS
13 Jahre	4	36,62	36,40	26,3	47,4	NS
14 Jahre	2	43,20	43,20	42,5	43,9	NS
15 Jahre	2	49,60	49,60	45,5	53,7	NS

Tabelle 25: Longitudinalauswertung des Fractional Shortening [%] unter ERT über 15 Jahre

Die Ejection Fraction (EF) zeigte keine statistisch signifikanten Änderungen. Ab dem Sechsjahreszeitpunkt zeigten sich zudem alle Werte innerhalb der Norm.



Graphik 18: Entwicklung der Ejection Fraction [%] unter ERT über 15 Jahre

EF [%]	N	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Signifikanz
Baseline	24	61,89	65,44	35,88	79,97	NA
1 Jahr	24	62,86	64,78	31,12	74,05	NS
2 Jahre	25	61,62	64,65	40,23	74,01	NS
3 Jahre	18	61,44	62,77	45,79	75,09	NS
4 Jahre	21	65,13	62,91	54,32	76,63	NS
5 Jahre	21	63,20	64,08	41,90	80,55	NS
6 Jahre	11	63,99	63,45	52,63	73,78	NS
7 Jahre	18	64,16	64,79	50,71	75,08	NS
8 Jahre	14	63,92	66,06	52,68	75,07	NS
9 Jahre	10	64,86	65,83	54,53	71,48	NS
10 Jahre	8	64,11	65,66	52,05	71,48	NS
11 Jahre	10	67,08	67,79	53,54	87,21	NS
12 Jahre	4	68,67	65,91	63,45	79,38	NS
13 Jahre	4	60,42	60,58	46,83	73,71	NS
14 Jahre	2	69,05	69,05	68,27	69,84	NS
15 Jahre	2	75,75	75,75	71,67	79,82	NS

Tabelle 26: Longitudinalauswertung des Ejection Fraction [%] unter ERT über 15 Jahre

4.2.2.5 Herzklappenveränderungen

In der Longitudinalauswertung wurden aufgrund der Prävalenz lediglich die Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz sowie die Aortenklappenstenose berücksichtigt. Eine Regredienz liegt vor, wenn sich die vorliegende Herzklappenveränderung um mindestens einen klinischen Grad verbessert hat. Eine Progredienz liegt vor, wenn sich die vorliegende Herzklappenveränderung um mindestens einen Grad verschlechtert hat.

Aortenklappeninsuffizienz:

	N	Regredienz	Keine Veränderung	Progredienz
1 Jahr	26	3,8 % (1)	80,8 % (21)	15,4 % (4)
2 Jahre	26	0	80,8 % (21)	19,2 % (5)
3 Jahre	18	22,2 % (4)	66,7 % (12)	11,1 % (2)
4 Jahre	21	9,5 % (2)	76,2 % (16)	14,3 % (3)
5 Jahre	21	14,3 % (3)	66,7 % (14)	19,0 % (4)
6 Jahre	11	0	63,6 % (7)	36,4 % (4)
7 Jahre	18	22,2 % (4)	50,0 % (9)	27,8 % (5)
8 Jahre	14	14,3 % (2)	71,4 % (10)	14,3 % (2)
9 Jahre	10	0	80,0 % (8)	20,0 % (2)
10 Jahre	8	25,0 % (2)	62,5 % (5)	12,5 % (1)
11 Jahre	10	20,0 % (2)	70,0 % (7)	10,0 % (1)
12 Jahre	4	25,0 % (1)	75,0 % (3)	0
13 Jahre	4	0	75,0 % (3)	25,0 % (1)
14 Jahre	2	0	100,0 % (2)	0
15 Jahre	2	0	100,0 % (2)	0

Tabelle 27: Veränderungen der Aortenklappeninsuffizienz unter ERT in Prozent (Anzahl in Klammern dahinter)

Im Verlauf der Studie zeigte sich bei einem Großteil der Patienten (vor allem in den ersten 10 Jahren) eine Progredienz der Aortenklappeninsuffizienz. Es konnten auch einige regrediente Verläufe gezeigt werden. In vielen dieser Fälle zeigte sich die Regredienz allerdings nur temporär und oft schon in der nächsten Follow-Up-Untersuchung eine erneute Progredienz. Zu allen Zeitpunkten überwog die Gruppe an Patienten, bei denen sich keine Veränderung der Insuffizienz zeigte. Ab 12 Jahren

nach Start der ERT ist aufgrund der niedrigen Fallzahl keine statistisch signifikante Aussage mehr zu treffen.

Mitralklappeninsuffizienz:

	N	Regredienz	Keine Veränderung	Progredienz
1 Jahr	26	7,7 % (2)	76,9 % (21)	11,5 % (3)
2 Jahre	26	11,5 % (3)	61,5 % (16)	26,9 % (7)
3 Jahre	18	16,7 % (3)	50,0 % (9)	33,3 % (6)
4 Jahre	21	9,5 % (2)	57,1 % (12)	33,3 % (7)
5 Jahre	21	9,5 % (2)	71,4 % (15)	19,0 % (4)
6 Jahre	11	27,3 % (3)	63,6 % (7)	9,1 % (1)
7 Jahre	18	27,8 % (5)	61,1 % (11)	11,1 % (2)
8 Jahre	14	7,1 % (1)	66,7 % (10)	21,4 % (3)
9 Jahre	10	10,0 % (1)	70,0 % (7)	20,0 % (2)
10 Jahre	8	12,5 % (1)	75,0 % (6)	12,5 % (1)
11 Jahre	10	0	90,0 % (9)	10,0 % (1)
12 Jahre	4	25,0 % (1)	75,0 % (3)	0
13 Jahre	4	0	100,0% (4)	0
14 Jahre	2	50,0 % (1)	50,0 % (1)	0
15 Jahre	2	0	100,0 % (2)	0

Tabelle 28: Veränderungen der Mitralklappeninsuffizienz unter ERT in Prozent (Anzahl in Klammern dahinter)

Auch bei der Mitralklappeninsuffizienz überwog vor allem in den ersten 5 Jahren der progrediente Verlauf zu fast allen Zeitpunkten. Allein zum 6- und 7-Jahreszeitpunkt konnten mehr regrediente als progrediente Fälle nachgewiesen werden. Zu allen Zeitpunkten überwog die Gruppe an Patienten, bei denen sich keine Veränderung der Insuffizienz zeigte. Ab 12 Jahren nach Start der Enzyersatztherapie ist aufgrund der niedrigen Fallzahl keine statistisch signifikante Aussage mehr zu treffen.

Aortenklappenstenose:

	N	Regredienz	Keine Veränderung	Progredienz
1 Jahr	25	8,0 % (2)	76,0 % (19)	16,0 % (4)
2 Jahre	21	27,3 % (6)	71,4 % (15)	0
3 Jahre	23	8,7 % (2)	87,0 % (20)	4,3 % (1)
4 Jahre	16	25,0 % (4)	56,3 % (9)	18,8 % (3)
5 Jahre	18	5,6 % (1)	88,9 % (16)	5,6 % (1)
6 Jahre	20	5,0 % (1)	95,0 % (19)	0
7 Jahre	11	9,1 % (1)	81,2 % (9)	9,1 % (1)
8 Jahre	18	0	94,4 % (17)	5,6 % (1)
9 Jahre	14	0	100,0 % (14)	0
10 Jahre	10	0	100,0 % (10)	0
11 Jahre	8	0	100,0 % (8)	0
12 Jahre	9	0	100,0 % (9)	0
13 Jahre	4	0	100,0 % (4)	0
14 Jahre	4	0	100,0 % (4)	0
15 Jahre	2	0	100,0 % (2)	0

Tabelle 29: Veränderungen der Aortenklappenstenose unter ERT in Prozent (Anzahl in Klammern dahinter)

Anders als bei den zuvor beschriebenen Insuffizienzen überwog bei der Aortenklappenstenose der regrediente Verlauf. Dies konnte vor allem in den ersten Jahren nach Start der Enzyersatztherapie deutlich gezeigt werden. Die Mehrheit der Patienten zeigte allerdings keine Veränderungen der Stenose. Ab dem 9-Jahreszeitpunkt zeigte sich bei allen Patienten ein stabiler Verlauf.

5 Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurden anhand demographischer und echokardiographischer Parameter die kardiologischen Manifestationen der Mukopolysaccharidose VI beschrieben. Des Weiteren wurden die Auswirkungen einer Enzymersatztherapie auf diese Manifestationen über einen Zeitraum von 15 Jahren beobachtet.

5.1 Auswertung der demographischen Daten

Im ersten Teil der Auswertung wurde das Gesamtkollektiv, welches 50 MPS VI-Patienten umfasst, auf demographische Messdaten untersucht. Hierbei konnte bei keinem der Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Patienten gefunden werden. Das Kollektiv bestand bei Erstuntersuchung aus 33 weiblichen und 17 männlichen Patienten im Alter von 6 Monaten bis 42 Jahren. Die männlichen Patienten waren bei Erstuntersuchung im Durchschnitt 13,40 Jahre, die weiblichen 17,45 Jahre alt. Das Durchschnittsalter bei Diagnose lag deutlich niedriger bei 6,39 Jahren, was etwas über dem in der Literatur beschriebenen Durchschnittsalter bei Diagnose (12 Monate bis 5 Jahre) liegt (3). Da es sich bei Mukopolysaccharidose VI um eine sehr seltene Stoffwechselerkrankung handelt, bleiben die Patienten in der Regel auch im Erwachsenenalter weiterhin an spezialisierte pädiatrische Zentren angebunden. Bei dem großen interindividuellen Altersunterschied fällt eine Interpretation der auf Körpergröße und -länge bezogenen Daten im Gesamtkollektiv schwer. Betrachtet man nur die Patienten über 18 Jahre und geht davon aus, dass bei diesen das Körperwachstum größtenteils abgeschlossen ist, zeigt sich bei den Frauen eine Durchschnittsgröße von 144 cm und bei den Männern eine Durchschnittsgröße von 154 cm. 7 der 8 männlichen (87,5%) und 7 der 9 weiblichen Patienten (77,8%) weisen eine Körperlänge unter der 3. Perzentile auf. Dies spricht für einen Kleinwuchs, auch wenn die Durchschnittsgröße im Mainzer Kollektiv über der in der Literatur beschriebene Durchschnittsgröße von 120 bis 140 cm liegt (19). Von den 9 erwachsenen weiblichen Patienten zeigte sich bei 8 (88,9%) ein Normalgewicht (BMI 18,5 bis 24,9) und bei einer Patientin eine Adipositas Grad 1 (BMI 30,0 bis 34,9). Von den 8 männlichen erwachsenen Patienten lag bei 6 (75%) ein normales Gewicht und bei zweien (25,9%) eine Präadipositas (BMI 25,0 bis 29,9) vor. Bei keinem der Patienten konnte ein Untergewicht festgestellt werden (119). Bei den pädiatrischen Patienten zeigte sich bei zwei der 23 weiblichen Patienten (8,7%) ein

BMI unterhalb der 3. alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile (entspricht Untergewicht). Bei drei weiblichen Patienten (13,0%) zeigte sich ein Übergewicht (BMI > 90. Perzentile) und bei zwei (8,7%) eine Adipositas (BMI > 97. Perzentile). Bei den 9 männlichen pädiatrischen Patienten zeigte sich bei zwei (22,2%) ein BMI über der 90. Perzentile. Insgesamt waren somit 21,9% der pädiatrischen Patienten in der Studie übergewichtig (120).

5.2 Auswertung der kardialen Parameter

5.2.1 Blutdruck und Herzfrequenz

Bezüglich des systolischen und diastolischen Blutdrucks zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten. Auch in der separaten Betrachtung der erwachsenen und pädiatrischen Patienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bei 9 pädiatrischen Patienten (36,0%) konnte anhand der individuellen Perzentilenkurven eine Hypertonie bestimmt werden. Bei den erwachsenen Patienten wurde in der Arbeit eine Hypertonie bei einem systolischen Blutdruck über 130 mmHg definiert und konnte bei vier Patienten (28,6%) festgestellt werden. Die Werte sind jedoch nur bedingt zu beurteilen, da mehrere Einflussfaktoren zu beachten sind. Zum einen erfolgte zum Untersuchungszeitpunkt jeweils nur eine Messung und die erhöhten Werte können auch auf andere Faktoren wie Stress während der Untersuchung oder mangelnde Compliance zurückzuführen sein, zum anderen erfolgte bei den pädiatrischen Patienten eine Einteilung anhand der altersspezifischen Perzentilenkurven für gesunde Kinder. Da Körpergröße und -gewicht eine entscheidende Rolle bei der altersspezifischen Einteilung spielen, sind diese aufgrund des beeinträchtigten Körperwachstums nur bedingt auf MPS VI Patienten anzuwenden. In der Literatur wird eine arterielle Hypertonie eher bei MPS I und nur selten bei MPS VI beschrieben (37). Da es allerdings auch bei MPS VI in den Gefäßwänden zu GAG-Ablagerungen kommen kann, was aufgrund einer Vermehrung von Kollagenfasern zu einer Verminderung der Elastizität führt, ist eine arterielle Hypertonie auch bei MPS VI in Betracht zu ziehen (27, 28). Hinsichtlich einer Hypertonie-bedingten erhöhten kardialen Belastung sind regelmäßige Kontrollen und in gegebenem Fall eine entsprechende Therapie empfohlen.

Bei den weiblichen Patienten zeigte sich im Mittel eine höhere Herzfrequenz als bei den männlichen Patienten. Dies blieb allerdings ohne statistische Signifikanz. In der Literatur werden vor allem Sinustachykardien beschrieben. Ursächlich hierfür wird eine

Akkumulation von GAG mit daraus resultierendem Untergang von Parenchymzellen und Vermehrung von Kollagenfasern im Sinusknoten vermutet (31). In der Mainzer Studie zeigte sich allerdings nur bei einem pädiatrischen Patienten ein Wert über der altersspezifischen Norm. Die restlichen Patienten zeigten bei Erstuntersuchung normale Werte.

5.2.2 Echokardiographische Parameter

Mit der echokardiographischen Untersuchung lassen sich Aussagen über die Funktion und Morphologie des Herzens machen. Zunächst wurden mit den errechneten Parametern im M-Mode direkte und indirekte Zeichen für hypertrophe Myokardveränderungen betrachtet und überprüft, ob und in welchem Ausmaß diese bei MPS VI Patienten detektiert werden können.

Mittels der linksventrikulären Masse (LVM) und der auf die Körperoberfläche indizierte linksventrikulären Masse (LVMI) wurden zunächst Hinweise auf eine mögliche linksventrikuläre Hypertrophie betrachtet. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern ($p = 0,043$) zeigte sich bei der linksventrikulären Muskelmasse. Die männlichen Patienten wiesen im Mittel eine LVM von 118,85 g (Median 110,02 g), die weiblichen eine LVM von 83,13 g (Median 65,31 g) auf.

Bei den männlichen Patienten konnten hinsichtlich linksventrikulärer Muskelmasse normiert auf die Körperoberfläche im Mittel um $11,01 \text{ g/m}^2$ höhere Werte als bei den weiblichen Patienten gefunden werden. Es zeigte sich hierbei allerdings keine statistische Signifikanz. Bei 22 pädiatrischen (81,5 %) und 14 erwachsenen Patienten (87,5 %) zeigten sich echokardiographische Hinweise auf eine linksventrikuläre Hypertrophie.

Zu beachten ist hierbei, dass durch die ausgeprägten skelettalen Manifestationen und den damit einhergehenden Dysplasien und Gelenkkontrakturen, eine exakte Bestimmung der Körpergröße und damit auch der Körperoberfläche erschwert ist, was zu Fehlinterpretationen der auf diese Parameter normierten Werte führen kann (15, 19, 24).

Ursächlich für die ventrikuläre Hypertrophie scheint zum einen die erhöhte Volumen- und Druckbelastung durch die Herzklappenveränderungen, zum anderen die GAG-Ablagerung im Gewebe zu sein. Es konnte in histologischen Untersuchungen eine erhöhte GAG-Konzentration mit Vermehrung von Makrophagen, intrazellulärem Ödem und schließlich Zerstörung der Myozyten gezeigt werden (29).

Als weiteren Indikator für eine Myokardhypertrophie wurde die mittlere enddiastolische ventrikuläre Wanddicke (MVWT) und die relative Wanddicke des linken Ventrikels (RWT) betrachtet. Bei den männlichen Patienten konnten bei der MVWT im Mittel um 0,83 mm höhere Werte als bei den weiblichen Patienten gefunden werden. Bei der RWT zeigten sich im weiblichen Kollektiv im Mittel um 0,02 mm höhere Werte als im männlichen. Beides zeigte jedoch keine statistische Signifikanz. Bei keinem der Patienten lag eine MVWT oberhalb der alters- und geschlechtsspezifischen Norm vor. Bei 6 weiblichen und zwei männlichen Patienten (insg. 18,6 %) lag eine erhöhte RWT vor.

Ein Vergleich der Myokardhypertrophie mit anderen Studien erweist sich als schwierig, da es nur wenige Studien gibt, die diese untersucht haben und zumeist alle MPS-Typen zusammenfassend ausgewertet wurden oder die Fallzahl der MPS 6-Patienten zu gering war, um einen validen Vergleich durchzuführen (121). In einer Studie von Leal et al. von 2010 zeigte sich bei 43% der Patienten eine linksventrikuläre Hypertrophie. In dem Studienkollektiv der Universitätsmedizin Mainz zeigte sich hierbei eine deutlich höhere Prävalenz (insg. 83,7 %) als beschrieben (25).

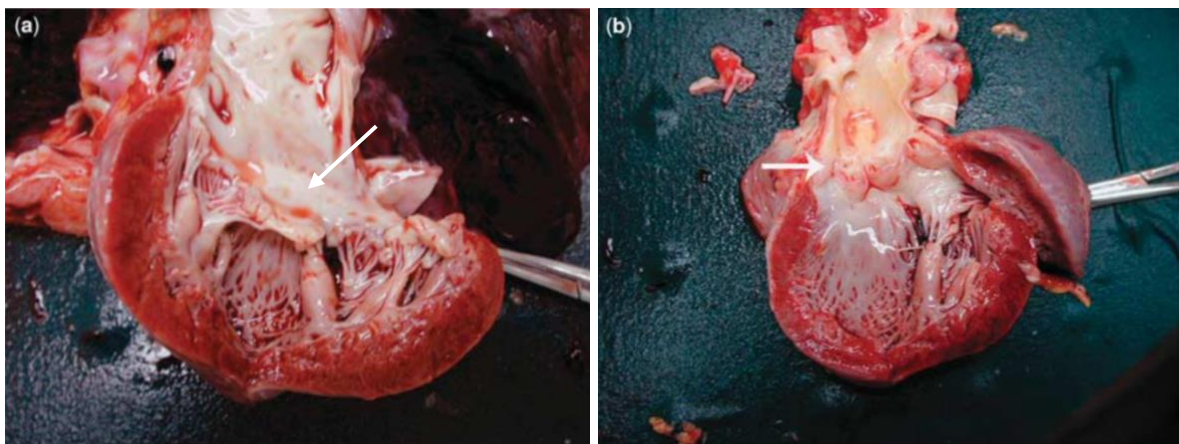


Abbildung 10: Herz einer 2-jährigen Hurler-Patientin (121)

Das gezeigte Autopsiepräparat zeigt eine dysplastische und verdickte Mitralklappe (Pfeil in Abbildung 10a) mit verdicktem subvalvulärem Apparat und parietaler linksventrikulärer Hypertrophie sowie eine dysplastische Aortenklappe (Pfeil in Abbildung 10b).

Bei den erwachsenen Patienten zeigte sich nur bei einer geringen Anzahl (n) eine Erhöhung des enddiastolischen Durchmessers des linken Ventrikels (LVID) (n=1), der enddiastolischen Dicke des Interventrikularseptums (IVSd) (n=2) sowie der enddiastolischen Dicke der posterioren Wand des linken Ventrikels (PWd) (n=1). Der Durchmesser der Aortenwurzel (Ao) zeigte sich bei 8 Patienten (53,3 %) erniedrigt.

Der Durchmesser des linken Vorhofs in der atrialen Diastole (LA) erwies sich bei zwei Patienten (13,3%) als höher und bei einem (6,7%) niedriger in Bezug auf die in der Literatur angegebenen Norm (109, 116).

Bei den pädiatrischen Patienten zeigten sich deutlich mehr Werte außerhalb der Norm. Bei 6 Patienten (20,7%) zeigte sich ein erhöhter LVID, bei 17 Patienten (58,6%) eine erhöhte IVSd und bei 10 Patienten (34,5%) eine erhöhte PWD. Bei 4 Patienten (13,8%) zeigte sich der Durchmesser der Aortenwurzel (Ao) erhöht, bei 8 Patienten (27,6%) der Durchmesser des linken Vorhofs (LA) (117).

Bei den systolischen Funktionsparameter konnte weder für die FS, noch für die EF ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen weiblichen und männlichen Patienten gefunden werden. Die FS des weiblichen Patientenkollektivs zeigte sich um etwa 1% höher als die der männlichen Patienten. Für die EF wurden fast identische Mittelwerte zwischen den Geschlechtern detektiert. Lediglich bei zwei der 27 weiblichen Patienten (7,4 %) zeigte sich eine EF unterhalb der Norm. Die männlichen Patienten zeigten bei der EF, sowie alle Patienten bei der FS, normwertige Untersuchungsergebnisse.

5.2.3 Herzklappenveränderungen

Weitere typische kardiale Manifestationen bei MPS VI sind Herzklappeninsuffizienzen und -stenosen, weshalb das Gesamtkollektiv auch diesbezüglich untersucht wurde.

Insgesamt konnte bei 19 Patienten (43,2%) eine Aortenklappeninsuffizienz festgestellt werden. Bei vier Patienten (9,1%) lag eine erstgradige, bei sechs Patienten (13,6%) eine zweitgradige, bei vier Patienten (9,1%) eine drittgradige, bei zwei Patienten (4,5%) eine viertgradige und bei drei Patienten (6,8%) eine fünftgradige AI vor.

Bei 22 Patienten (50,0%) konnte eine Mitralklappeninsuffizienz ermittelt werden. Bei zwölf von diesen (27,3%) lag eine erstgradige, bei acht Patienten (18,2%) eine zweitgradige und bei zwei Patienten (4,5%) eine drittgradige MI vor.

Deutlich seltener - bei drei Patienten (6,8%) - wurde eine Pulmonalklappeninsuffizienz diagnostiziert. Bei zwei Patienten (4,5%) lag eine erstgradige, bei einem Patienten (2,3%) eine zweitgradige PI vor.

Ähnlich selten trat auch eine Trikuspidalklappeninsuffizienz auf. Insgesamt konnte bei sechs Patienten (13,7%) eine TI festgestellt werden. Bei fünf Patienten (11,4%) lag diese erstgradig und bei einem Patienten (2,3%) zweitgradig vor.

Darüber hinaus wurde in der echokardiographischen Untersuchung bestimmt, ob eine Stenose der Aortenklappe vorliegt und nach gängiger Gradierung in mild (1°), moderat (2°) und schwer (3°) aufgeteilt.

Es konnte bei insgesamt 21 Patienten (53,8%) eine Stenose der Aortenklappe detektiert werden. Bei den weiblichen Patienten lag der Anteil bei 58,3% und bei den männlichen Patienten bei 46,7%. Bei 19 Patienten (48,7%) handelte es sich um eine milde Stenose (Grad 1). Bei weiteren zwei Patienten (5,1%) konnte eine moderate Stenose (Grad 2) festgestellt werden. Die restlichen 18 Patienten (46,2%) zeigten in der echokardiographischen Untersuchung keine Anzeichen für eine Stenose. Eine schwere Stenose (Grad 3) konnte bei Erstuntersuchung nicht gefunden werden.

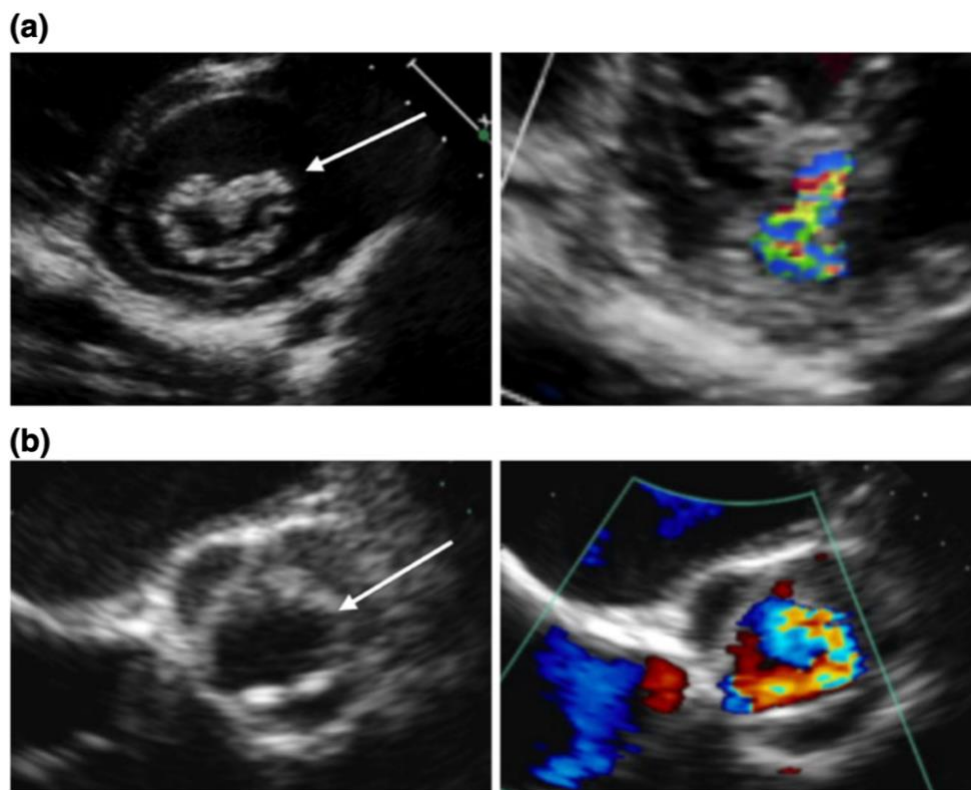


Abbildung 11: Echokardiographische und dopplersonographische Darstellung einer verdickten und insuffizienten Mitralklappe (a) und einer stenosierten Aortenklappe (b) eines 50-jährigen männlichen MPS-6 Patienten. (41)

Dermatan-, Chondroitin- und Heparansulfat sind physiologische Elemente der Herzklappen. Durch den gestörten Abbau kommt es zu Ablagerungen von GAG in den Klappen, welche die pathophysiologischen Veränderungen verursachen (25, 26). Histopathologisch können vermehrt Ablagerung von Dermatan-, Chondroitin- und Heparansulfat nachgewiesen werden. Des Weiteren zeigen sich die betroffenen Zellen hypertroph sowie hyperplastisch mit einer Vielzahl an GAG-gefüllten Vakuolen. Es

kommt zur Infiltration mit Klar- und Granularzellen, welche die Struktur und somit auch die Funktion der Zellen zerstören. (122)

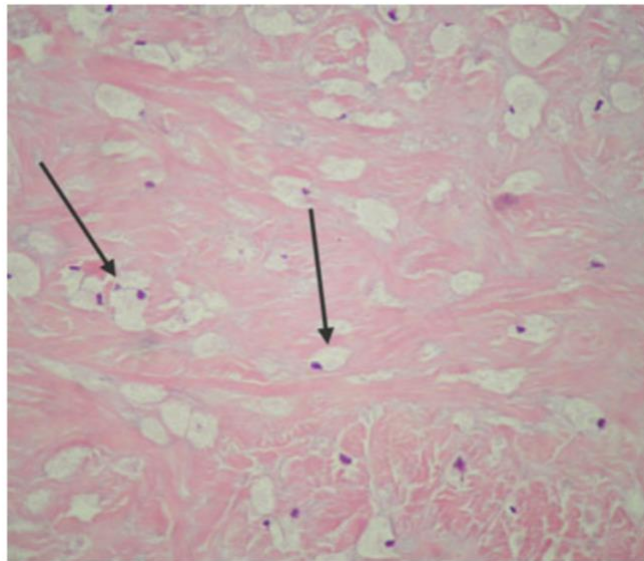


Abbildung 12: Lichtmikroskopische Darstellung der Mitralklappe einer 14-jährigen weiblichen MPS-6 Patientin. Die Pfeile markieren vergrößerte und schaumig erscheinende Fibroblasten. (Hematoxylin und Eosin Färbung in 20-facher Vergrößerung) (41)

Auch bei den Herzklappenveränderungen erweist sich ein Vergleich mit anderen Studien bei meist nur geringen Fallzahlen als schwierig. In der bereits erwähnten Studie von Leal et al. von 2010 zeigte sich bei 60,8% der eingeschlossenen Patienten eine pathologische Mitralklappenveränderung (Insuffizienz, Stenose oder eine Kombination aus beidem) und bei 35,8% eine Aortenklappenstenose/-insuffizienz (25). In einer Studie von Azevedo et al. von 2004 konnten bei 96% der Studienteilnehmer eine Veränderung der Mitralklappe festgestellt werden. 43% zeigten Veränderungen der Aortenklappe (31). Im Patientenkollektiv der Mainzer-Studie zeigten sich im Vergleich hierzu weniger Veränderungen der Mitralklappe (insg. 50,0%), dafür mehr Veränderungen der Aortenklappe (insg. 53,8%).

5.2.4 Veränderung der kardialen Manifestationen unter Enzyersatztherapie

In der Longitudinalbeobachtung zeigte sich initial ein parallel zum Alter verlaufender Anstieg der Körperoberfläche, welcher im Verlauf stagnierte. Zum einen ist dies auf die niedrigen Fallzahlen (n=2 nach 15 Jahren) zurückzuführen. Zum anderen kann dies auf die zunehmenden skelettalen Veränderungen mit vermindertem Größenwachstum hinweisen. Der durchschnittliche BMI des Gesamtkollektivs zeigte im Verlauf keine signifikante Änderung.

Der systolische und diastolische Blutdruck zeigte unter Enzymersatztherapie einen leichten Anstieg, was auf den physiologischen Anstieg des Blutdrucks mit zunehmendem Alter zurückzuführen ist. Die Herzfrequenz zeigte im Median und im Mittelwert einen leichten Rückgang über die Zeit. Auch dies kann mit der physiologischen niedrigeren Herzfrequenz der pädiatrischen Patienten bei höherem Alter erklärt werden. Sowohl die Veränderungen des Blutdrucks als auch die der Herzfrequenz blieben ohne statistische Signifikanz. Dennoch besteht ein hoher Konsens in der Empfehlung einer regelmäßigen Kontrolle der Herzfrequenz sowie des Blutdrucks, da GAG-Ablagerungen in den Blutgefäßen zu systemischer Hypertonie führen und damit die kardiale Funktion beeinträchtigen können (78, 123). Zudem können durch GAG-Akkumulation im Reizleitungssystem des Herzen Rhythmusstörungen auftreten (31).

In der Mainzer Studie konnte weder bei der LVM noch bei der auf die Körperoberfläche normierten LVMI eine signifikante Änderung der linksventrikulären Hypertrophie unter ERT gezeigt werden. In einem Review von Gomes et al. von 2019 wurden 10 Studien hinsichtlich Veränderungen unter ERT auf kardiale Manifestationen verglichen.

Es zeigte sich bei 4 der insgesamt 10 inkludierten Studien ein statistisch signifikanter Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie unter ERT. Bei anderen 5 der 10 Studien zeigte sich hingegen keine signifikante Veränderung im Verlauf der Therapie. Eine Studie konnte aufgrund fehlender Daten hinsichtlich der Veränderung der linksventrikulären Hypertrophie unter ERT nicht berücksichtigt werden (124).

Im Gegensatz zu der in der Literatur beschriebenen zunehmenden Hypertrophie des Myokards bei Patienten ohne ERT, zeigte sich im Kollektiv der Mainzer Studie keine signifikante Zunahme der MVWT unter Therapie. Bei der relativen Wanddicke des linken Ventrikels (RWT) konnten darüber hinaus zum Ein-, Zwei-, Vier-, Sechs und Achtjahreszeitpunkt sogar statistisch signifikant niedrigere Werte für Median und Mittelwert gezeigt werden. Zu späteren Zeitpunkten ließ sich dies bei niedrigen Fallzahlen nicht mehr reproduzieren. Sowohl das Ausbleiben der zunehmenden Hypertrophie als auch der teilweise leichte Rückgang dieser, lässt auf einen stabilisierenden Effekt, bzw. eine Verlangsamung der Progression, der Enzymersatztherapie auf die Myokardhypertrophie schließen. Dieser positive Effekt konnte auch in anderen Studien gezeigt werden (33, 83, 91).

Auch die systolischen Funktionsparameter zeigten unter ERT keine signifikanten Änderungen. Die erhöhten Werte des FS zum 14- und 15-Jahreszeitpunkt haben bei niedriger Fallzahl (n=2) keine statistische oder klinische Relevanz. Die EF zeigte sich

ab dem Sechsjahreszeitpunkt bei allen eingeschlossenen Patienten im altersspezifischen Normbereich. In der Literatur werden Einschränkungen der systolischen Funktion bei MPS-6 Patienten nur selten beschrieben, wodurch eine Aussage auf die Effektivität der ERT hierauf nur schwer zu treffen ist (25, 26).

Auf Grund der Prävalenz wurden in der Studie nur die Verläufe der Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz sowie der Aortenklappenstenose berücksichtigt.

Die Aortenklappeninsuffizienz zeigte sich vor allem in den ersten 10 Jahren der Follow-up Untersuchungen bei einem Großteil der Patienten progredient. Auch wenn bei der Betrachtung jedes Untersuchungszeitraums für sich der Großteil ohne Veränderung blieb. Die vereinzelt gezeigten regredienten Verläufe müssen bei genauerer Betrachtung relativiert werden. In den meisten Fällen wurde bereits bei der nächsten Follow-up Untersuchung eine erneute Progredienz der Aorteninsuffizienz nachgewiesen. In den Follow-up Untersuchungen ab 10 Jahren scheinen die progredienten Fälle zu stagnieren. Auf Grund der niedrigen Fallzahlen ist hierbei allerdings keine Signifikanz nachzuweisen. Eine positive Tendenz, wie in anderen Studien beschrieben, lässt sich daher nur mutmaßen. Ein ähnlicher Verlauf zeigt sich auch bei der Mitralklappeninsuffizienz. Hier können vor allem in den ersten 5 Jahren große Schwankungen mit Übergewicht der progredienten Verläufe gezeigt werden. Im Verlauf nehmen diese allerdings ab. Zum 6- und 7-Jahreszeitpunkt konnten sogar mehr regrediente als progrediente Verläufe gezeigt werden. Der Anteil an Patienten ohne Veränderungen der Mitralklappeninsuffizienz überwog zu allen Jahreszeitpunkten. Ab 12 Jahren nach Start der ERT konnte auf Grund der niedrigen Fallzahlen keine statistisch signifikante Aussage mehr getroffen werden. Bei der Aortenklappenstenose überwog vor allem in den ersten Jahren nach Start der ERT der regrediente Verlauf. Ab 9 Jahren nach Therapiestart zeigten alle eingeschlossenen Patienten einen stabilen Verlauf ohne Veränderung der Stenose.

Dies zeigt, wie auch bereits in anderen Studien beschrieben, dass die Enzyersatztherapie zwar das Auftreten der typischen Herzklappenveränderungen nicht verhindern, den Progress aber verlangsamen oder sogar stoppen kann (83). Da die Herzklappenmanifestationen zu den entscheidenden Faktoren für Morbidität und Mortalität zählen, lässt sich hier ein direkter positiver Effekt der Enzyersatztherapie auf die Lebenserwartung und -qualität zeigen (125). Ein einschränkender Faktor auf die Wirksamkeit der ERT bei Herzklappenmanifestationen scheint die geringe Durchblutung dieser zu sein. Eine ähnliche eingeschränkte Wirksamkeit konnte auch bei anderen Geweben mit niedriger Perfusion wie Knorpel oder der Cornea gezeigt

werden (85). Im Hinblick darauf, dass die Herzklappenmanifestationen bereits im frühen Alter auftreten und eine meist irreversible Funktionsstörung mit sich bringen, weist der hohe Anteil an stabilen Verläufen und dementsprechend ausbleibender Progredienz auf einen positiven Effekt der Enzymersatztherapie auf die kardialen Manifestationen hin. Um diesen Effekt zu bestätigen wäre eine Placebo-kontrollierte randomisierte Doppelblindstudie notwendig. Dies scheint aber allein aus ethischen Gründen nicht realisierbar.

6 Zusammenfassung

Zu Beginn dieser Arbeit wurden zwei zentrale Fragen gestellt, welche abschließend zusammenfassend beantwortet werden:

1. Welche kardialen Manifestationen liegen bei MPS VI Patienten vor?

In der Studie der Universitätsmedizin Mainz wurden insgesamt 50 MPS VI-Patienten, bestehend aus 33 weiblichen und 17 männlichen Patienten, im Zeitraum von 2000 bis 2019 kardiologisch untersucht. Bei Erstuntersuchung reichte das Alter von 6 Monaten bis 42 Jahren. Das Gesamtkollektiv besteht also aus pädiatrischen und erwachsenen Patienten.

Der systolische sowie diastolische Blutdruck zeigte sich bei Erstuntersuchung bei 36,0% der pädiatrischen und 28,6% der erwachsenen Patienten erhöht. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern konnte nicht festgestellt werden. In vergleichbaren Studien ist eine arterielle Hypertonie nur sehr selten beschrieben. Die hohe Prävalenz in der Mainzer Studie kann durch verschiedene Faktoren (Patientenbezogen: Stress bei Untersuchung, fehlende Compliance; Studienbezogen: Informationsbias, Confounding) begünstigt worden sein.

Zur Beurteilung der linksventrikulären Hypertrophie wurden verschiedene echokardiographische Parameter eingeholt. Die linksventrikuläre Muskelmasse (LVM) zeigte im Mittel im männlichen Kollektiv signifikant höhere Werte als im weiblichen Kollektiv. Die auf die Körperoberfläche normierte linksventrikuläre Muskelmasse (LVMI) zeigte hingegen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. 81,5% der pädiatrischen und 87,5% der erwachsenen Patienten zeigten bei Erstuntersuchung Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie. Ursächlich hierfür wird vor allem die erhöhte Druck- und Volumenbelastung durch die Herzklappenfehler angenommen. Durch die ausgeprägten Skelettmanifestationen sind die auf altersspezifische Körpermaße normierten Werten allerdings nur eingeschränkt beurteilbar und können zu Fehlinterpretationen führen. Ein Vergleich zu anderen Studien erweist sich hier als schwierig, da es nur sehr wenige Studien gibt und in diesen meist nicht zwischen den MPS-Typen unterschieden oder nur eine geringe Fallzahl an MPS-6 Patienten untersucht wurde. In einer vergleichbaren Studie von Leal et al. von 2010 zeigte sich zum Beispiel eine deutlich niedrigere Prävalenz (43%) für eine linksventrikuläre Hypertrophie.

2. Hat die Enzyersatztherapie einen Effekt auf die kardialen Veränderungen bei MPS VI Patienten?

Es konnte bei einigen der kardialen Manifestationen ein positiver, zumeist stabilisierender Effekt der Enzyersatztherapie nachgewiesen werden. Gemäß dem zunehmenden Alter zeigte sich bei systolischem und diastolischem Blutdruck ein physiologischer Anstieg, bei der Herzfrequenz ein physiologischer leichter Rückgang über die Zeit. Ein Effekt der ERT konnte hierbei nicht festgestellt werden. Eine regelmäßige Kontrolle der Parameter ist bei allen MPS-6 Patienten sowohl aus diagnostischem als auch aus prognostischem Aspekt empfohlen.

Die Linksventrikuläre Masse blieb unter ERT ohne signifikante Veränderung. Ein Ausbleiben des in der Literatur beschriebenen Anstiegs dieser bei Patienten ohne Therapie lässt dennoch auf einen stabilisierenden Effekt der ERT auf die linksventrikuläre Hypertrophie schließen. Auch die linksventrikuläre Wanddicke zeigte einen konstanten Verlauf, was eine Verlangsamung der Myokardhypertrophie durch die Enzyersatztherapie ableiten lässt. Die vereinzelt gezeigte Abnahme der RWT könnte sogar hinweisend auf einen reversiblen Effekt der ERT sein.

Die systolischen Funktionsparameter wiesen keine signifikanten Veränderungen unter ERT auf. Da eine pathologische Abweichung der FS und EF nur sehr selten beschrieben wird, ist ein Effekt der Therapie auf diese nur schwer nachweisbar.

Die Herzklappenerkrankungen wiesen in den meisten Fällen unter ERT einen stabilen Verlauf auf. Die Entwicklung der Aortenklappeninsuffizienz zeigte sich bei einem Großteil der Patienten zunächst progredient. Die Stabilisierung zu den späteren Zeitpunkten ist bei niedriger Fallzahl nur bedingt aussagekräftig. Die Mitralklappeninsuffizienz wies in den ersten 5 Jahren nach Therapiebeginn noch ein Überwiegen der progredienten Verläufe auf. Zu späteren Zeitpunkten zeigte sich zumeist ein stabiler, teilweise sogar regredierter Verlauf. Die Entwicklung der Aortenklappenstenose zeigte schon in den ersten Jahren nach Start der ERT einen positiven Effekt. Im Verlauf zeigten alle untersuchten Patienten einen stabilen Verlauf. Die Ergebnisse dieser wie auch vergleichbarer Studien lässt ableiten, dass die Enzyersatztherapie die kardialen Manifestationen zwar nicht gänzlich verhindern, den Progress dieser aber verlangsamen oder sogar aufhalten kann. Eine frühzeitige Diagnose einer Mukopolysaccharidose-VI Erkrankung mit unmittelbarer Einleitung der Enzyersatztherapie ist zu empfehlen und kann zu einem deutlichen Rückgang der Morbidität und Mortalität führen.

Literaturverzeichnis

1. Elizabeth F. Neufeld JM. The Online Metabolic & Molecular Basics of Inherited Disease, Chapter 136: The Mukopolysaccharidoses. The Online Metabolic & Molecular Basics of Inherited Disease. 2019.
2. Muenzer J. The mucopolysaccharidoses: a heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. *J Pediatr.* 2004;144(5 Suppl):S27-34.
3. Tomanin R, Karageorgos L, Zanetti A, Al-Sayed M, Bailey M, Miller N, et al. Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) and molecular analysis: Review and classification of published variants in the ARSB gene. *Hum Mutat.* 2018;39(12):1788-802.
4. Agency EM. European public assessment report (EPAR) for Naglazyme [Internet]: European Medicines Agency; 2011 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/naglazyme>].
5. Hunter C. A Rare Disease in Two Brothers. *Proc R Soc Med.* 1917;10(Sect Study Dis Child):104-16.
6. [Consensus on mucopolysaccharidosis type I diagnosis and treatment]. *Arch Argent Pediatr.* 2008;106(4):361-8.
7. Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. [A NEW DYSOSTOSIS WITH URINARY ELIMINATION OF CHONDROITIN SULFATE B]. *Presse Med.* 1963;71:1849-52.
8. Baron RW, Neufeld EF. A distinct biochemical deficit in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis VI). *J Pediatr.* 1972;80(1):114-6.
9. Zhou J, Lin J, Leung WT, Wang L. A basic understanding of mucopolysaccharidosis: Incidence, clinical features, diagnosis, and management. *Intractable Rare Dis Res.* 2020;9(1):1-9.
10. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis.* 2005;28(6):1011-7.
11. Lin HY, Lin SP, Chuang CK, Niu DM, Chen MR, Tsai FJ, et al. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Taiwan, 1984-2004. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(5):960-4.
12. Jurecka A, Ługowska A, Golda A, Czartoryska B, Tyłki-Szymańska A. Prevalence rates of mucopolysaccharidoses in Poland. *J Appl Genet.* 2015;56(2):205-10.
13. Khan SA, Peracha H, Ballhausen D, Wiesbauer A, Rohrbach M, Gautschi M, et al. Epidemiology of mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2017;121(3):227-40.
14. Malm G, Lund AM, Månsson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. *Acta Paediatr.* 2008;97(11):1577-81.
15. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:5.
16. Litjens T, Baker EG, Beckmann KR, Morris CP, Hopwood JJ, Callen DF. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. *Hum Genet.* 1989;82(1):67-8.
17. Fernández-Carvajal I, Telleria JJ, Alonso M, Palencia R, Durán M, López B, et al. [Autosomal recessive diseases with mental retardation]. *Rev Neurol.* 2006;42 Suppl 1:S39-43.
18. Wikipedia. Autosomal-rezessiver Erbgang [Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Rezessiv#/media/Datei:Autorecessive_01.png].
19. Neufeld EF, Muenzer J. The Mukopolysaccharidoses. The Online Metabolic & Molecular Basics of Inherited Disease 2019. p. 3421-52.

20. Müller-Esterl W. Biochemie : Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler - Unter Mitarbeit von Ulrich Brandt, Oliver Anderka, Stefan Kerscher, Stefan Kieß und Katrin Ridinger. 3rd ed. 2018 ed. Berlin, Heidelberg2018.
21. Wikipedia. Dermatan-sulfat [Available from: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/ba/Dermatan_sulfate.PNG.
22. Wikipedia. Chondroitinsulfat [Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Chondroitin#/media/Datei:Chondroitin_sulfate_C.svg.
23. Karageorgos L, Brooks DA, Pollard A, Melville EL, Hein LK, Clements PR, et al. Mutational analysis of 105 mucopolysaccharidosis type VI patients. *Hum Mutat.* 2007;28(9):897-903.
24. Wald SL, Schmidek HH. Compressive myelopathy associated with type VI mucopolysaccharidosis (Maroteaux-Lamy syndrome). *Neurosurgery.* 1984;14(1):83-8.
25. Leal GN, de Paula AC, Leone C, Kim CA. Echocardiographic study of paediatric patients with mucopolysaccharidosis. *Cardiol Young.* 2010;20(3):254-61.
26. Dangel JH. Cardiovascular changes in children with mucopolysaccharide storage diseases and related disorders--clinical and echocardiographic findings in 64 patients. *Eur J Pediatr.* 1998;157(7):534-8.
27. Hinek A, Braun KR, Liu K, Wang Y, Wight TN. Retrovirally mediated overexpression of versican v3 reverses impaired elastogenesis and heightened proliferation exhibited by fibroblasts from Costello syndrome and Hurler disease patients. *Am J Pathol.* 2004;164(1):119-31.
28. Hinek A, Wilson SE. Impaired elastogenesis in Hurler disease: dermatan sulfate accumulation linked to deficiency in elastin-binding protein and elastic fiber assembly. *Am J Pathol.* 2000;156(3):925-38.
29. Hayflick S, Rowe S, Kavanaugh-McHugh A, Olson JL, Valle D. Acute infantile cardiomyopathy as a presenting feature of mucopolysaccharidosis VI. *J Pediatr.* 1992;120(2 Pt 1):269-72.
30. Chen MR, Lin SP, Hwang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. *Acta Cardiol.* 2005;60(1):51-3.
31. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. *Clin Genet.* 2004;66(3):208-13.
32. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Behnke I, Jüngst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Pediatr.* 1995;154(2):98-101.
33. Braunlin E, Rosenfeld H, Kampmann C, Johnson J, Beck M, Giugliani R, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: long-term cardiac effects of galsulfase (Naglazyme(R)) therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(2):385-94.
34. Tan CT, Schaff HV, Miller FA, Jr., Edwards WD, Karnes PS. Valvular heart disease in four patients with Maroteaux-Lamy syndrome. *Circulation.* 1992;85(1):188-95.
35. Miller G, Partridge A. Mucopolysaccharidosis type VI presenting in infancy with endocardial fibroelastosis and heart failure. *Pediatr Cardiol.* 1983;4(1):61-2.
36. Braunlin E, Orchard PJ, Whitley CB, Schroeder L, Reed RC, Manivel JC. Unexpected coronary artery findings in mucopolysaccharidosis. Report of four cases and literature review. *Cardiovasc Pathol.* 2014;23(3):145-51.
37. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics.* 2007;120(2):405-18.
38. Sleeper MM, Kusiak CM, Shofer FS, O'Donnell P, Bryan C, Ponder KP, et al. Clinical characterization of cardiovascular abnormalities associated with feline mucopolysaccharidosis I and VI. *J Inherit Metab Dis.* 2008;31(3):424-31.

39. Strauch OF, Stypmann J, Reinheckel T, Martinez E, Haverkamp W, Peters C. Cardiac and ocular pathologies in a mouse model of mucopolysaccharidosis type VI. *Pediatr Res*. 2003;54(5):701-8.
40. Keller C, Briner J, Schneider J, Spycher M, Rampini S, Gitzelmann R. [Mucopolysaccharidosis 6-A (Maroteaux-Lamy disease): comparison of clinical and pathologico-anatomic findings in a 27-year-old patient]. *Helv Paediatr Acta*. 1987;42(4):317-33.
41. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(6):1183-97.
42. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(1):1-17.
43. Leung LS, Weinstein GW, Hobson RR. Further electroretinographic studies of patients with mucopolysaccharidoses. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1971;7(3):32-40.
44. Mullaney P, Awad AH, Millar L. Glaucoma in mucopolysaccharidosis 1-H/S. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1996;33(2):127-31.
45. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. The ocular features of the mucopolysaccharidoses. *Eye (Lond)*. 2006;20(5):553-63.
46. Collins ML, Traboulsi EI, Maumenee IH. Optic nerve head swelling and optic atrophy in the systemic mucopolysaccharidoses. *Ophthalmology*. 1990;97(11):1445-9.
47. Schumacher RG, Brzezinska R, Schulze-Frenking G, Pitz S. Sonographic ocular findings in patients with mucopolysaccharidoses I, II and VI. *Pediatr Radiol*. 2008;38(5):543-50.
48. Koseoglu ST, Harmatz P, Turbeville S, Nicely H. Reversed papilledema in an MPS VI patient with galsulfase (Naglazyme) therapy. *Int Ophthalmol*. 2009;29(4):267-9.
49. Vestermark S, Tønnesen T, Andersen MS, Güttler F. Mental retardation in a patient with Maroteaux-Lamy. *Clin Genet*. 1987;31(2):114-7.
50. Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, Schuch A, Azevedo AC, Vieira T, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology*. 2007;69(9):917-24.
51. Schwartz GP, Cohen EJ. Hydrocephalus in Maroteaux-Lamy syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(3):400.
52. Vougioukas VI, Berlis A, Kopp MV, Korinthenberg R, Spreer J, van Velthoven V. Neurosurgical interventions in children with Maroteaux-Lamy syndrome. Case report and review of the literature. *Pediatr Neurosurg*. 2001;35(1):35-8.
53. Young R, Kleinman G, Ojemann RG, Kolodny E, Davis K, Halperin J, et al. Compressive myelopathy in Maroteaux-Lamy syndrome: clinical and pathological findings. *Ann Neurol*. 1980;8(3):336-40.
54. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, et al. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):137.
55. Muhlebach MS, Shaffer CB, Georges L, Abode K, Muenzer J. Bronchoscopy and airway management in patients with mucopolysaccharidoses (MPS). *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(6):601-7.
56. Simmons MA, Bruce IA, Penney S, Wraith E, Rothera MP. Otorhinolaryngological manifestations of the mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(5):589-95.
57. Wold SM, Derkay CS, Darrow DH, Proud V. Role of the pediatric otolaryngologist in diagnosis and management of children with mucopolysaccharidoses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(1):27-31.

58. Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG. Airway changes in children with mucopolysaccharidoses. *Acta Radiol.* 2002;43(1):40-3.
59. Semenza GL, Pyeritz RE. Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. *Medicine (Baltimore).* 1988;67(4):209-19.
60. Kampmann C, Wiethoff CM, Huth RG, Staatz G, Mengel E, Beck M, et al. Management of Life-Threatening Tracheal Stenosis and Tracheomalacia in Patients with Mucopolysaccharidoses. *JIMD Rep.* 2017;33:33-9.
61. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, Giugliani R, Schwartz I, Harmatz P, et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Am J Med Genet A.* 2005;134A(2):144-50.
62. Tonnesen T, Gregersen HN, Guttler F. Normal MPS excretion, but dermatan sulphaturia, combined with a mild Maroteaux-Lamy phenotype. *J Med Genet.* 1991;28(7):499-501.
63. Karageorgos L, Brooks DA, Harmatz P, Ketteridge D, Pollard A, Melville EL, et al. Mutational analysis of mucopolysaccharidosis type VI patients undergoing a phase II trial of enzyme replacement therapy. *Mol Genet Metab.* 2007;90(2):164-70.
64. Cardoso-Santos A, Azevedo AC, Fagundes S, Burin MG, Giugliani R, Schwartz IV. Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): assessment of joint mobility and grip and pinch strength. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84(2):130-5.
65. Thumler A, Miebach E, Lampe C, Pitz S, Kamin W, Kampmann C, et al. Clinical characteristics of adults with slowly progressing mucopolysaccharidosis VI: a case series. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(6):1071-9.
66. Brusius-Facchin AC, Rojas Malaga D, Leistner-Segal S, Giugliani R. Recent advances in molecular testing to improve early diagnosis in children with mucopolysaccharidoses. *Expert Rev Mol Diagn.* 2018;18(10):855-66.
67. Chen X, Qiu W, Ye J, Han L, Gu X, Zhang H. Demographic characteristics and distribution of lysosomal storage disorder subtypes in Eastern China. *Journal of Human Genetics.* 2016;61(4):345-9.
68. Coelho JC, Wajner M, Burin MG, Vargas CR, Giugliani R. Selective screening of 10,000 high-risk Brazilian patients for the detection of inborn errors of metabolism. *European Journal of Pediatrics.* 1997;156(8):650-4.
69. Northover H, Cowie RA, Wraith JE. Mucopolysaccharidosis type IVA (Morquio syndrome): a clinical review. *J Inherit Metab Dis.* 1996;19(3):357-65.
70. Kubaski F, de Oliveira Poswar F, Michelin-Tirelli K, Burin MG, Rojas-Malaga D, Brusius-Facchin AC, et al. Diagnosis of Mucopolysaccharidoses. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(3).
71. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2005;59(5):491-4.
72. Chuang CK, Lin SP, Chung SF. Diagnostic screening for mucopolysaccharidoses by the dimethylmethylene blue method and two dimensional electrophoresis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2001;64(1):15-22.
73. Lawrence R, Brown JR, Al-Mafraji K, Lamanna WC, Beitel JR, Boons G-J, et al. Disease-specific non-reducing end carbohydrate biomarkers for mucopolysaccharidoses. *Nature Chemical Biology.* 2012;8(2):197-204.
74. Broeders M, Smits K, Goynuk B, Oussoren E, van den Hout H, Bergsma AJ, et al. A Generic Assay to Detect Aberrant ARSB Splicing and mRNA Degradation for the Molecular Diagnosis of MPS VI. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;19:174-85.
75. Laboratories AoPH. Newborn Screening Status for All Disorders [Internet]: U.S. Department of Health and Human Services; 2021 [16.08.2021]. Available from: <https://www.newsteps.org/resources/data-visualizations/newborn-screening-status-all-disorders?q=resources/newborn-screening-status-all-disorders>.

76. Chan M-J, Liao H-C, Gelb MH, Chuang C-K, Liu M-Y, Chen H-J, et al. Taiwan National Newborn Screening Program by Tandem Mass Spectrometry for Mucopolysaccharidoses Types I, II, and VI. *The Journal of Pediatrics*. 2019;205:176-82.
77. Joseph R, DiCesare EB, Miller A. Hunter Syndrome: Is It Time to Make It Part of Newborn Screening? *Advances in Neonatal Care*. 2018;18(6):480-7.
78. Akyol MU, Alden TD, Amartino H, Ashworth J, Belani K, Berger KI, et al. Recommendations for the management of MPS VI: systematic evidence- and consensus-based guidance. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):118.
79. Harmatz PR, Garcia P, Guffon N, Randolph LM, Shediak R, Braunlin E, et al. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(2):277-87.
80. Galsulfase: arylsulfatase B, BM 102, recombinant human arylsulfatase B, recombinant human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase, rhASB. *Drugs R D*. 2005;6(5):312-5.
81. Taylor M, Khan S, Stapleton M, Wang J, Chen J, Wynn R, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Mucopolysaccharidoses: Past, Present, and Future. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(7):e226-e46.
82. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. *J Pediatr*. 2006;148(4):533-9.
83. Garcia P, Phillips D, Johnson J, Martin K, Randolph LM, Rosenfeld H, et al. Long-term outcomes of patients with mucopolysaccharidosis VI treated with galsulfase enzyme replacement therapy since infancy. *Mol Genet Metab*. 2021;133(1):100-8.
84. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge D, Leao-Teles E, Wraith JE, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)--10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI Survey Study. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(8):1953-64.
85. Harmatz P, Hendriksz CJ, Lampe C, McGill JJ, Parini R, Leão-Teles E, et al. The effect of galsulfase enzyme replacement therapy on the growth of patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). *Mol Genet Metab*. 2017;122(1-2):107-12.
86. Horovitz DDG, Acosta AX, de Rosso Giuliani L, Ribeiro EM. Mucopolysaccharidosis type VI on enzyme replacement therapy since infancy: Six years follow-up of four children. *Mol Genet Metab Rep*. 2015;5:19-25.
87. Pitz S, Ogun O, Arash L, Miebach E, Beck M. Does enzyme replacement therapy influence the ocular changes in type VI mucopolysaccharidosis? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(7):975-80.
88. Kılıç M, Dursun A, Coşkun T, Tokatlı A, Özgül RK, Yücel-Yılmaz D, et al. Genotypic-phenotypic features and enzyme replacement therapy outcome in patients with mucopolysaccharidosis VI from Turkey. *Am J Med Genet A*. 2017;173(11):2954-67.
89. Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up. *Mol Genet Metab Rep*. 2017;13:69-75.
90. Harmatz P, Ketteridge D, Giugliani R, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al. Direct comparison of measures of endurance, mobility, and joint function during enzyme-replacement therapy of mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): results after 48 weeks in a phase 2 open-label clinical study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. *Pediatrics*. 2005;115(6):e681-9.

91. Kampmann C, Lampe C, Whybra-Trumpler C, Wiethoff CM, Mengel E, Arash L, et al. Mucopolysaccharidosis VI: cardiac involvement and the impact of enzyme replacement therapy. *J Inherit Metab Dis.* 2014;37(2):269-76.
92. Agency EM. Naglazyme Summary of Product Characteristics [Internet] 2011 [17.08.2021]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/naglazyme-epar-product-information_en.pdf.
93. Miebach E. Management of infusion-related reactions to enzyme replacement therapy in a cohort of patients with mucopolysaccharidosis disorders. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47 Suppl 1:S100-6.
94. Kim KH, Decker C, Burton BK. Successful management of difficult infusion-associated reactions in a young patient with mucopolysaccharidosis type VI receiving recombinant human arylsulfatase B (galsulfase [Naglazyme]). *Pediatrics.* 2008;121(3):e714-7.
95. Harmatz P, Kramer WG, Hopwood JJ, Simon J, Butensky E, Swiedler SJ, et al. Pharmacokinetic profile of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulphatase enzyme replacement therapy in patients with mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a phase I/II study. *Acta Paediatr Suppl.* 2005;94(447):61-8; discussion 57.
96. Gaffke L, Pierzynowska K, Podlacha M, Brokowska J, Węgrzyn G. Changes in cellular processes occurring in mucopolysaccharidoses as underestimated pathomechanisms of these diseases. *Cell Biol Int.* 2021;45(3):498-506.
97. Krivit W, Pierpont ME, Ayaz K, Tsai M, Ramsay NK, Kersey JH, et al. Bone-marrow transplantation in the Maroteaux-Lamy syndrome (mucopolysaccharidosis type VI). Biochemical and clinical status 24 months after transplantation. *N Engl J Med.* 1984;311(25):1606-11.
98. Rovelli AM. The controversial and changing role of haematopoietic cell transplantation for lysosomal storage disorders: an update. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41 Suppl 2:S87-9.
99. Jester S, Larsson J, Eklund EA, Papadopoulou D, Mansson JE, Bekassy AN, et al. Haploidentical stem cell transplantation in two children with mucopolysaccharidosis VI: clinical and biochemical outcome. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:134.
100. Tomatsu S, Almeciga-Diaz CJ, Montano AM, Yabe H, Tanaka A, Dung VC, et al. Therapies for the bone in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab.* 2015;114(2):94-109.
101. Boelens JJ. Trends in haematopoietic cell transplantation for inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(2-3):413-20.
102. Wang CC, Hwu WL, Lin KH. Long-term follow-up of a girl with Maroteaux-Lamy syndrome after bone marrow transplantation. *World J Pediatr.* 2008;4(2):152-4.
103. Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD, Pedersen TL, Orchard PJ, Horwitz ME, et al. Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis VI. *Mol Genet Metab.* 2011;102(2):111-5.
104. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, Vieira T, Artigalás O, Pinto LL, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: Brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol.* 2010;33(4):589-604.
105. Coutinho MF, Lacerda L, Alves S. Glycosaminoglycan storage disorders: a review. *Biochem Res Int.* 2012;2012:471325.
106. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition.* 1989;5(5):303-11; discussion 12-3.
107. Krauss T, Schunkert H, Esc, Dhl. [Management of hypertension (ESC Guideline 2007/DHL Guideline 2008)]. *Herz.* 2009;34(1):15-20.

108. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
109. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.
110. Roelandt J, Gibson DG. Recommendations for standardization of measurements from M-mode echocardiograms. *Eur Heart J*. 1980;1(5):375-8.
111. Klein AL, Tajik AJ. Doppler assessment of diastolic function in cardiac amyloidosis. *Echocardiography*. 1991;8(2):233-51.
112. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19(7):1550-8.
113. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70.
114. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, Kraft CD, Levine RA, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):777-802.
115. Herold G. *Innere Medizin* 2021. Berlin 2021.
116. Hagendorff A, Stöbe S. *Basiswissen Echokardiografie : Ärs echocardiographica" - Schritt für Schritt zur korrekten Diagnose*. 2. Auflage ed. München 2021.
117. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart*. 2000;83(6):667-72.
118. Wilkenshoff U, Kruck I. *Handbuch der Echokardiografie*. 6., aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Stuttgart 2017.
119. Wabitsch M, Berg A, Bischoff S, Colombo-Benkmann M, Ellrott T, Hauner H, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“: Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V.; 2014 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/050-001l_S3_Adipositas_Prävention_Therapie_2014-11-abgelaufen.pdf].
120. Gesellschaft DA. DEFINITION DER ADIPOSITAS IM KINDES- & JUGENDALTER [Available from: <https://adipositas-gesellschaft.de/ueber-adipositas/adipositas-im-kindes-jugendalter/>].
121. Fesslova V, Corti P, Sersale G, Rovelli A, Russo P, Mannarino S, et al. The natural course and the impact of therapies of cardiac involvement in the mucopolysaccharidoses. *Cardiol Young*. 2009;19(2):170-8.
122. Braunlin E, Tolar J, Mackey-Bojack S, Masinde T, Krivit W, Schoen FJ. Clear cells in the atrioventricular valves of infants with severe human mucopolysaccharidosis (Hurler syndrome) are activated valvular interstitial cells. *Cardiovasc Pathol*. 2011;20(5):315-21.
123. Andrade I, Ribeiro R, Carneiro ZA, Giugliani R, Pereira C, Cozma C, et al. Fifteen years of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome): a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):46.

124. Gomes DF, Gallo LG, Leite BF, Silva RB, da Silva EN. Clinical effectiveness of enzyme replacement therapy with galsulfase in mucopolysaccharidosis type VI treatment: Systematic review. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42(1):66-76.
125. Mitchell J, Berger KI, Borgo A, Braunlin EA, Burton BK, Ghotme KA, et al. Unique medical issues in adult patients with mucopolysaccharidoses. *Eur J Intern Med.* 2016;34:2-10.

Danksagung

Vorrangig möchte ich meinem Doktorvater für die stets freundliche und vor allem kompetente Betreuung dieser Arbeit danken. Des Weiteren danke ich den Gutachtern für die Korrektur dieser Arbeit.

Zum Schluss bedanke ich mich bei meiner Familie und all meinen Freunden für die Unterstützung, die gemeinsamen Stunden in der Bibliothek und die Motivation, ohne die ich all das nicht geschafft hätte.