Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Kongressbericht: Morbus Fabry – eine kardiologische Herausforderung

Leitner H

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2018; 25 (9-10), 262-266

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
Member of the ESC-Editor's Club

Offizielles Organ des Österreichischen Herzfonds

ACVC Association for Acute CardioVascular Care
In Kooperation mit der ACVC

Indexed in ESCI part of Web of Science
Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz
P.b.b. 02Z031105M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21 Preis: EUR 10,–

Journal für
Kardiologie

e-Abo kostenlos

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal
Journal für Kardiologie

- ✔ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✔ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✔ ist jederzeit abrufbar
- ✔ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✔ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✔ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✔ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

www.kup.at/kardiologie

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Morbus Fabry – eine kardiologische Herausforderung

H. Leitner

Bis zu 6 % der Männer und 12 % der Frauen mit hypertropher Kardiomyopathie unklarer Genese leiden unter einem nicht diagnostizierten Morbus Fabry [1, 2]. Nahezu alle Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens progressive kardiale und kardiovaskuläre Veränderungen. In altersunabhängigen Querschnittsuntersuchungen zeigten sich kardiale Veränderungen bei bis zu 69 % der Patienten [3]. Sie stellen eine der wesentlichsten Todesursachen beim Morbus Fabry dar [4]. Im Rahmen eines Expertenmeetings der Firma Shire diskutierten Kardiologen aus ganz Österreich über Pathologie, Pathophysiologie sowie die bildgebende Diagnostik kardialer Manifestationen des M. Fabry.

Der Morbus Fabry ist eine X-chromosomal vererbte Erkrankung und zählt zur Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen (LSD), die durch einen gestörten Abbau von Lipiden charakterisiert sind. M. Fabry wird durch eine oder mehrere Mutationen des GLA-Gens verursacht, das sich auf dem X-Chromosom befindet und das lysosomale Enzym α-Galaktosidase A enkodiert. Dieses Enzym ist für den Abbau einer Fettsubstanz, das so genannte Globotriaosylceramid (Gb3), verantwortlich. Patienten mit Morbus Fabry leiden unter einem Mangel an α-Galaktosidase A. Dieser Mangel führt zu einer Ansammlung von Gb3 in den Körperzellen. Die Ansammlung von Gb3 beginnt bereits vor der Geburt und hat eine tiefgreifende Wirkung auf die Zellfunktion. Die fortschreitende Akkumulation von Gb3 und ihres wasserlöslichen Substrates Lyso-Gb3 führt zu einer Reihe von Symptomen, die viele Organe betreffen, einschließlich Herz, Nieren und Gehirn.

Früher ging man von einer Inzidenz des M. Fabry in der Gesamtbevölkerung von 1:117.000 aus [5]. Aktuellere Daten aus Neugeborenen-Screenings sprechen jedoch von einer geschätzten Inzidenz von Mutationen, die im Verdacht stehen, mit M. Fabry assoziiert zu sein, zwischen 1:3.000 und 1:7.000 [6, 7].

Prof. Christoph Kampmann, Leiter der Sektion Pädiatrische Kardiologie an der Universitätsklinik Mainz (D), betont die Wichtigkeit, M. Fabry zu diagnostizieren: „Wenn wir einen Patienten diagnostizieren, der am Ende der Erkrankung steht, ist es sinnvoll, dessen familiärer Konstellation nachzugehen, um ebenfalls betroffene Familienmitglieder zu finden, die sich eventuell noch in einem klinisch besseren Zustand befinden." So berichtet der Experte, dass hinter einem Index-Patienten mit M. Fabry aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs in Europa ca. 4,4 weitere Patienten stehen.

Quelle: Advisory Board: Früherkennung von kardialen Manifestationen bei Morbus Fabry. 6. Juni 2018, Salzburg.

Ein Fall von „klassischem" M. Fabry

Anzeichen und Symptome für Morbus Fabry treten bereits im frühen Alter, etwa ab dem zweiten Lebensjahr, auf und schreiten im Laufe des Lebens fort. Trotz Auftretens der ersten Symptome bereits im Kindesalter wird die Erkrankung häufig erst wesentlich später diagnostiziert. So beschreibt Kampmann den „klassischen" Fall eines männlichen Fabry-Patienten. Der Patient war bei Diagnosestellung 39 Jahre alt, hatte eine hypertrophe Kardiomyopathie und seit zumindest 18 Jahren für M. Fabry klassische Symptome wie Hautläsionen, Fatigue-Symptomatik, Anhidrose und verlangsamten Puls. Kampmann betont jedoch, dass solch „klassische" Fabry-Patienten eher selten zu sehen sind und Patienten, die eine spezifische Mutation tragen, die für organspezifische Veränderungen verantwortlich sind, deutlich häufiger auftreten.

Im EKG des Patienten zeigen sich Fabry-typische Veränderungen wie Repolarisationsstörungen, massive Veränderungen der T-Wellen, ein kurzes PR-Intervall sowie eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVH). Kampmann erklärt, dass die Repolarisationsstörungen bei diesen Patienten viel später als die LVH auftritt und meist in den Ableitungen V_6 und V_5 beginnt. „Das ist mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit mit der Ausbildung der Fibrose im Bereich der posterioren Wand des linken Ventrikels assoziiert", so Kampmann. In der Echokardiographie des beschriebenen Patienten zeigte sich eine ausgeprägte biventrikuläre Hypertrophie mit Wanddicke von 22 mm. Die meisten Patienten, rund 80 %, haben jedoch weniger stark ausgeprägte LVH mit Wanddicken zwischen 11 und 16 mm.

In der Niere sind Gb3-Ablagerungen in den Endothelien des Glomerulums, in den Mesangiumzellen, den Zellen im Interstitiums und in den Podozyten das führende Zeichen des M. Fabry. Kampmann betont jedoch, dass diese nicht pathognomonisch sind, da auch bestimmte Medikamente, wie etwa Amiodaron, den lysosomalen Stoffwechsel beeinflussen können und daher den Patienten mit M. Fabry nicht verabreicht werden sollten.

Der von Kampmann vorgestellte Patient erhält seit nunmehr 10 Jahren eine Enzym-Ersatztherapie (ERT) mit Agalsidase alfa. Zusätzlich bekommt er einen ACE-Hemmer, einen Betablocker, Spironolacton sowie Gabapentin und wurde mit einem Herzschrittmacher versorgt. Die Kombination dieser Maßnahmen hat dazu geführt, dass die LV-Masse reduziert, die Herzfrequenz angehoben und die Belastbarkeit gesteigert werden konnten. „Wir müssen diesen Patienten neben der Enzym-Ersatztherapie auch alle anderen Therapieformen, sei es gegen die Herzinsuffizienz oder die Hypotonie, anbieten", zieht Kampmann ein Fazit.

Pathologie und Pathophysiologie

Der M. Fabry ist eine Erkrankung mit progredienter Pathologie (Abb. 1) [8]. Beim klassischen Phänotyp stehen in frühen Phasen neurologische Symptome wie Schmerz, gastrointestinale (GI-) Symptome aufgrund der Dysregulation des autonomen Nervensystems, Hypohidrose, Hitze- bzw. Kälteempfindlich-

keit im Vordergrund, wodurch es zu Einschränkungen der Lebensqualität kommt. Im weiteren Verlauf nimmt der Grad an Gb3-Speicherung und Gewebsschädigung zu und es kommt in der 3. bis 4. Lebensdekade zu Spätkomplikationen wie Niereninsuffizienz, kardiovaskulären Komplikationen, Schlaganfall und Tod.

Obwohl die Kardiomyopathie erst im späteren Krankheitsverlauf manifest wird, lassen sich bereits im Kindesalter Störungen der autonomen Regulation der Herzfrequenz nachweisen [9]. „Wenn Kinder frühzeitig mit Enzym-Ersatztherapie behandelt werden, normalisiert sich dies wieder [10]", berichtet Kampmann.

M. Fabry manifestiert sich aber auch am Auge, vorwiegend in der Konjunktiva und der Retina, deren Gefäße bei Fabry-Patienten eine charakteristische Schlängelung zeigen. Des Weiteren können Ablagerungen in den Gefäßen zur Bildung von Aneurysmen führen [11]. Hier kommt es ebenso wie in den Arterien des Gehirns zu Ablagerungen von Gb3 in der glatten Muskulatur. Im Gehirn ist diese Dolidochoektasie wahrscheinlich die Ursache für die Entstehung der zahlreichen „White Matter Lesions" (WML) bei diesen Patienten [12].

Relativ früh im Krankheitsgeschehen kommt es zu einer Pseudoatrophie des Gehirns. So konnte mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung bei Fabry-Patienten Mikroschäden in der weißen Substanz nachgewiesen werden, noch bevor WML in der konventionellen MRT darstellbar waren [13]. Diese Atrophie nimmt im Laufe des Lebens zu und kann für die mit M. Fabry assoziierte Demenz verantwortlich sein [14].

Die zerebro-renale Verbindung

Chronische Niereninsuffizienz und neurokognitive Veränderungen stehen häufig in einem Zusammenhang. Dieser wird durch Erkrankungen der kleinen Gefäße („small vessel disease", SVD) vermittelt, die sowohl in der Niere als auch im Gehirn hämodynamische Ähnlichkeiten aufweisen [15]. Klinische Studien haben gezeigt, dass Marker der Niereninsuffizienz, wie etwa die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate

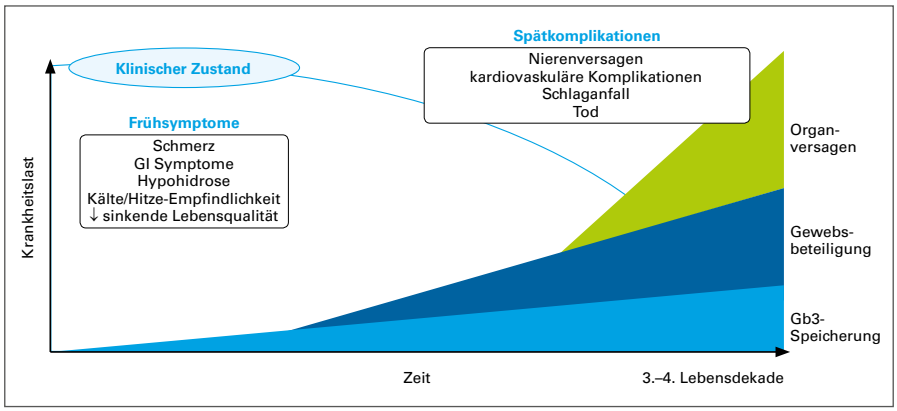

Abbildung 1: Progrediente Pathologie des M. Fabry. Mod. nach [8]

(eGFR), Prädiktoren für SVD, WML, stille Ischämien oder Mikroblutungen sein können. Diese Veränderungen im Gefäßsystem tragen zur Entstehung und zum Fortschreiten von kognitiven Beeinträchtigungen, nicht nur von vaskulärer, sondern auch von Alzheimer-Demenz, bei.

Endotheliales Stickstoffmonoxid (eNO) ist ein Schlüsselregulator für die Funktion der Gefäßwand und die kardiovaskuläre Homöostase. Fabry-Patienten mit Kardiomyopathie, die einen gewissen Polymorphismus im eNO Synthase-Signaling aufweisen, haben eine größere LV-Muskelmasse als Patienten, die diesen Polymorphismus nicht haben [16]. Dieser Polymorphismus spielt jedoch nicht nur beim M. Fabry eine Rolle, sondern ist auch bei der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung mit einer rascheren Krankheitsprogression assoziiert [17].

Gb3-Speicherung und -Abbau

Von entscheidender Bedeutung für den Abbau von Gb3 ist, wo es gespeichert ist. Das Lysosom weist einen pH-Wert von 4,5 auf, während der pH-Wert des Zytoplasmas 7,3 ist. Der Transport eines Enzyms vom endoplasmatischen Retikulum zum Lysosom erfolgt in einem pH-neutralen Milieu und daher ist es inaktiv. Aktiv wird das Enzym erst bei einem pH-Wert von 4,5. „Befindet sich das Abbauprodukt nicht mehr im Lysosom, so kann ich es auch nicht mehr erreichen, da das Enzym inaktiv ist. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Fabry befindet sich ein erheblicher Anteil des Gb3 außerhalb des Lysosoms und ist daher nicht abbaubar", erklärt Kampmann.

Entscheidend für die zelluläre Homöostase ist der Stress, der auf das endoplasmatische Retikulum (ER) ausgeübt wird [18]. Dieser Stress kann verschiedene Ursachen haben, wie etwa die Ablagerung von Gb3 am ER oder ein fehlerhaft gefaltetes Enzym. „So weiß man heute, dass bei M. Gaucher, ebenfalls eine lysosomale Speichererkrankung, dieser Stress am ER für die Zellpathologie verantwortlich ist", so Kampmann. Für die Niere bedeutet der Stress am ER eine Veränderung der Podozyten sowie apoptotische Prozesse im Bereich der tubulären Zellen.

So wie in der Niere lagert sich Gb3 auch im Herzen an. Das Speicherprodukt findet sich hier in den Koronararterien, der glatten Muskulatur, der Adventitia und auch den Schwann'schen Zellen [19].

Beim M. Fabry gib es zwei unterschiedliche Verläufe: die klassische Verlaufsform und die sogenannten kardialen Varianten. Besonders bei den kardialen Varianten ist laut Kampmann auffällig, dass sie keine Niereninsuffizienz entwickeln, die Diagnose wesentlich später als bei klassischen Verläufen gestellt wird und dass sie bei Diagnosestellung eine schwere Kardiomyopathie aufweisen. Eine residuelle Enzymaktivität bleibt bei diesen Patienten bestehen. Bei diesen kardialen Varianten finden sich massive Gb3-Ablagerungen in den Myozyten, während die Gefäße frei von Gb3 sind [20]. „Patienten mit einer geringen residuellen Enzymaktivität haben eine geringere vaskuläre Komplikationsrate als Patienten ohne Enzymaktivität. Die geringe Enzymaktivität reicht jedoch offenbar nicht aus, um auch somatische Zellen zu klären", sagt Kampmann.

Kardiale Fibrosierung

Die klassische Fabry-Kardiomyopathie besteht aus einer Reihe von Komponenten wie der „kompensatorischen" Hypertrophie aufgrund des Zelltodes auf der einen Seite und der „kompensatorischen" Hypertrophie aufgrund einer Energiedefizienz. Darüber hinaus bestehen eine „defensive" Hypertrophie, eine Fehlregulation von Autophagie und Apoptose, Entzündungsprozesse, vaskuläre endotheliale Beteiligung sowie eine gestörte autonome Kontrolle [21, 22].

Die mit klassischem M. Fabry assoziierte Kardiomyopathie ist progredient und korreliert mit der Mortalität, wobei sie bei Frauen später auftritt und langsamer voranschreitet als bei Männern [23]. Mit Erhöhung der Wanddicke steigt auch der Grad der kardialen Fibrosierung [24]. Kampmann betont jedoch, dass eine Wanddicke von 12 mm nicht generell als Grenzwert angenommen werden kann, da vor allem Frauen auch bei geringeren Wanddicken bereits Fibrosen haben können.

Chronische Schädigung des Myokards, etwa bei Herzinsuffizienz, führt zur Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen und zur Hochregulation von Biomarkern für Inflammation, oxidativen Stress, extrazelluläres Matrix-Remodeling, Myozyten-Schäden und -Stress [25]. Folgen davon sind u.a. LV-Dysfunktion, Lungenödeme, Kardiomyopathie und endotheliale Dysfunktion. Am Beginn einer lysosomalen Speicherkrankheit steht ein genetischer Defekt, der Veränderungen zellulärer Prozesse und sekundärer biochemischer Pathways bewirkt, die zu Gewebspathologien und Veränderungen der Genexpression führen [26]. Zusätzlich kommt es dazu, dass Zytokine freigesetzt werden, die diese Kaskade beschleunigen.

In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die ERT bei Patienten mit Fabry-Kardiomyopathie in der Lage ist, die Spiegel von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin (IL-) 1β, IL-6, IL-2, TNFα oder Adhäsionsmolekülen zu senken [27]. Damit war auch eine Reduktion der LV-Masse, der Septumdicke sowie der Gb3-Spiegel assoziiert.

Die kardiale MRT

Die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) bietet in der Diagnostik kardialer Erkrankungen eine Reihe von Werkzeugen, mit denen sich Morphologie, Funktion und Perfusion sowohl in Ruhe als auch unter Belastung beurteilen lassen. Darüber hinaus bietet die MRT die Möglichkeit der Angiographie, der Unterscheidung von vitalem und Narbengewebe, der Flussmessung sowie des Mappings. Noch im experimentellen Stadium befindet sich das MR-Straining zur Darstellung von Störungen der Wandbewegung.

Die kardiale Funktion lässt sich sowohl in der kurzen Achse als auch im Vierkammerblick darstellen, womit sich die links- und rechtsventrikuläre Funktion sowohl in der Diastole als auch endsystolisch sowie die Muskelmasse bestimmen lassen. „Ein großer Vorteil ist, dass die Ergebnisse unabhängig vom Untersucher und reproduzierbar sind. Mittlerweile ist dies der Goldstandard zur genauen Bestimmung der linksventrikulären Funktion und Masse", sagt Univ.-Prof. Dr. Christian Loewe, Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Wien.

Mittels „late enhancement" kann nekrotisches oder Narbengewebe semiquantitativ von vitalem Myokard unterschieden werden. Das ist etwa für die Entscheidung, ob Maßnahmen zur Revaskularisierung sinnvoll sind oder nicht, von Bedeutung. „Software-Tools erlauben die Quantifizierung des Anteils an Narbengewebe an der Gesamt-Myokardmasse und bieten sehr gute prognostische Parameter", so Loewe.

Neue Verfahren der kardialen MRT sind das T1- und das T2-Mapping, die eine quantitative und nachvollziehbare Beurteilung des Zustandes des Myokards ermöglicht. Damit lassen sich fibrotisches Gewebe, Ödeme, Einblutungen, Fett- oder Eisen-Einlagerungen darstellen und quantifizieren. „Wünschenswert wäre, dass wir durch Kombination von nativem T1-Mapping mit Kalkulation des Extrazellulärvolumens und Bestimmung der T2- und T2*-Zeit in der Lage sind, normales Myokard, Myokarditis, Amyloidose, Morbus Fabry und eine diffuse Fibrose voneinander zu unterschieden", sagt Loewe. Noch gibt es Überlappungsbereiche dieser Diagnosen, die T1-Werte und das Extrazellulärvolumen (EZV) geben laut Loewe jedoch eine klare Richtung vor.

Vorteile des Mappings sind, dass es sowohl diagnostisch als auch prognostisch einsetzbar ist, dass es absolute Werte (ms) liefert, gut standardisiert und reproduzierbar ist und die Unterscheidung von intra- und extrazellulärer Pathologie erlaubt. Limitierend ist derzeit noch, dass die T1-Werte abhängig von der Feldstärke sind und die Vergleichbarkeit zwischen einzelnen Scannersystemen nicht gegeben ist, weshalb die Nachfolgeuntersuchungen für einzelne Patienten immer am gleichen System erfolgen sollten.

M. Fabry und kardiales MRT

„Die kardiale MRT erlaubt einen Einblick in die Myokardstruktur, die exakte Charakterisierung und Quantifizierung von Gewebe, sie ist ein diagnostisches und prognostisches Tool und nichtinvasiv und frei von Röntgenstrahlen", schildert Loewe die Rationale für den Einsatz der kardialen MRT bei M. Fabry. Das übliche MR-Protokoll bei hypertropher Kardiomyopathie (HCMP) besteht aus MR-Morphologie und -Funktion, der MR-Vitalität mittels „late Gadolinium enhancement" (LGE), T1/T2-Mapping und optionalem MR-Strain.

Gadolinium bindet an das Narbengewebe und wird dort länger gebunden als im gesunden Myokard [28]. Im Gegensatz zur Darstellung der Vaskularisierung wird der Scan beim LGE nicht unmittelbar nach Kontrastmittel (KM-) Gabe durchgeführt, sondern erst nach 10 oder mehr Minuten, bis das KM aus dem normalen Gewebe ausgewaschen und nur noch im geschädigten Myokard angereichert ist. Loewe: „Damit ist es eine sehr sensitive Technik, um Fibrosen bei Morbus Fabry zu darzustellen." (Abb. 2) Eine klinische Studie untersuchte die prognostische Wertigkeit des LGE [29]. Dabei hat sich gezeigt, dass ein negatives LGE, also keine Fibrose, mit einem geringen Risiko für maligne Arrhythmien assoziiert ist und die Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien mit dem Grad der Fibrosierung steigt.

Diagnostische Herausforderung

Beim LGE handelt es sich um ein sehr sensitives, allerdings wenig spezifisches Diagnose-Tool. Ein Schlüsselelement zu Differenzialdiagnose von Erkrankungen, die mit myokardialer Hypertrophie einhergehen, ist die Hypertrophie der Papillarmuskel [30]. So lassen sich späte Stadien von M. Fabry, die mit stark ausgeprägter Hypertrophie der Papillarmuskulatur assoziiert sind, von Hypertrophie aufgrund von Hypertonie, Aortenstenosen oder Amyloidosen unterscheiden.

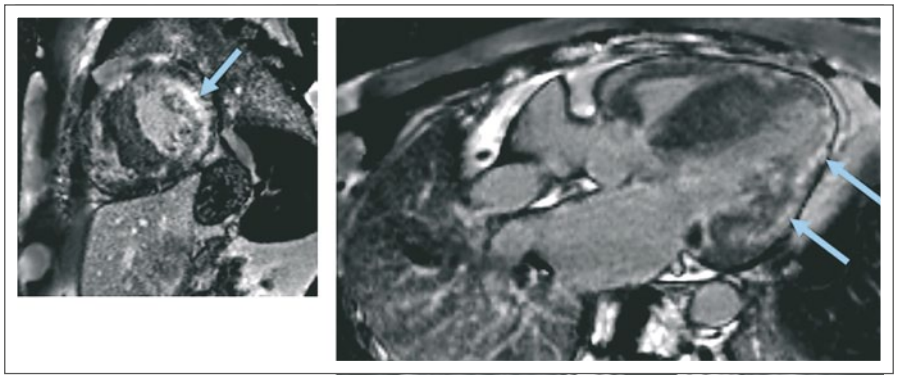

Abbildung 2: M. Fabry: positives LGE bevorzugt in der Lateral- / Hinterwand = Fibrose MR-Kurzachsen und 3-Kammerschnitt einer Patientin mit bekannten M. Fabry. Die weißen Bereiche bei der Lateralwand repräsentieren ausgedehnte fibrotische Veränderungen. Das Septum imponiert deutlich verdickt. (Foto: Dr. Dietrich Beitzke, Medizinische Universität Wien)

Auch das LGE kann zur Differenzialdiagnose vom M. Fabry und anderen HCMP beitragen. Bei M. Fabry ist das LGE vorwiegend lateral und an der Hinterwand lokalisiert und eher flächig, während es bei einer ausgeprägten HCMP typischerweise im Septum zu finden und fleckig ist. Bei der Amyloidose hingegen „funktioniert das LGE nur schlecht und ist eher diffus."

Während späte Formen von M. Fabry relativ gut zu diagnostizieren sind, stellt das Erkennen von frühen Formen eine diagnostische Herausforderung dar. Hilfreich dabei ist laut Loewe das T1-Mapping, das bei M. Fabry in spezifischer Weise verkürzt ist. So sind außer dem M. Fabry nur noch der Eisen-Overload und fettige Myokardveränderungen im Rahmen eines Diabetes mellitus mit einer Verkürzung des T1-Mappings assoziiert [31]. Bei Frauen sind diese Veränderungen allerdings geringer ausgeprägt [32], sodass möglicherweise die Grenzwerte adaptiert werden müssten.

Loewe weist darauf hin, dass es im Verlauf der Erkrankung aufgrund der Inflammation zu einer Pseudonormalisierung des T1-Mapping kommen kann. Daher ist die Kombination mit dem T2-Mapping interessant, mit dem die Entzündungskomponente nachgewiesen werden kann [33].

Ausblick

Derzeit ist eine Reihe von Studien zum Therapie-Monitoring mittels MR, dem Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie sowie dem Einsatz der MRT bei Patienten mit aktiven Implantaten im Laufen. So werden in einer Britisch-Australischen Studie an 400 Fabry-Patienten der Verlauf des T1- und T2-Mappings sowie der LV-Masse unter 12 Monaten ERT untersucht. „Ziel sollte sein, die Patienten früher zu identifizieren und zu behandeln, um in Zukunft die Ausbildung von Fibrosen zu verhindern", sagt Loewe.

Bei der simultanen PET/MR-Untersuchung sollen mittels MR Masse und Funktion, Mapping sowie Fibrose und mittels PET die molekularen Marker für Inflammation und Innervation bestimmt werden. Eine Studie hat gezeigt, dass damit die Früherkennung der kardialen Beteiligung bei M. Fabry möglich ist [34], allerdings ist dieses Verfahren mit hohen Kosten und aufwendiger Logistik verbunden.

Während bei älteren Schrittmacher/ICD-Systemen die MRT kontraindiziert war, sind neue Systeme MR-tauglich, wobei allerdings Limitationen bestehen. So erlauben nicht alle Systeme Ganzkörperuntersuchungen oder 3 Tesla-Untersuchungen und es bestehen Limitationen hinsichtlich Sequenzen und Spulenposition.

Fazit MRT

Die Herz-MRT stellt eine nichtinvasive Bildgebungsmodalität mit einer Vielzahl an Tools dar. In fortgeschrittenen Stadien des M. Fabry ist die MRT von großer diagnostischer Bedeutung und erlaubt die exakte Differenzialdiagnose bei Hypertrophie des LV. Bei Frühformen wird das T1-Mapping in Zukunft einen Beitrag zur Diagnosestellung leisten können. Das T2-Mapping erlaubt das Monitoring unter ERT und die Erfassung von Fibrosen und Inflammation. Des Weiteren ist zu erwarten, dass das MRT in Zukunft vollständig Schrittmacher/ICD-tauglich sein wird.

Österreichisches Fabry-Register

Im an die beiden Vorträge anschließenden Expertengespräch kam zum Ausdruck, dass die Awareness für die Fabry-Kardiomyopathie sowohl an kardiologischen Abteilungen als auch im niedergelassenen Bereich erhöht werden müsse. So sollte bei Patienten mit ungeklärter HCMP auch an das eventuelle Vorliegen eines M. Fabry gedacht und entsprechende diagnostische Maßnahmen eingeleitet werden.

Auf Interesse stieß auch die Idee eines österreichweiten Fabry-Registers, in das gescreente und diagnostizierte Patienten eingeschlossen werden. Damit lassen sich nicht nur Leitsymptome, die zur Diagnose geführt haben, erfassen, sondern auch Scores entwickeln, mit denen Fabry-Patienten identifiziert werden können. Ziel ist, einen Algorithmus für die Diagnostik der HCMP zu entwickeln.

Literatur:

1. Sachdev B et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2002; 105: 1407–11.

2. Chimenti C et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2004; 110: 1047–53.

3. Mehta A et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004; 34: 236–42.

4. MacDermot KD et al. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001; 38: 750–60.

5. Meikle PJ et al. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999; 281: 249–54.

6. Scott CR et al. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. J Pediatr 2013; 163: 498–503.

7. Hopkins PV et al. Lysosomal storage disorder screening implementation: findings from the first six months of full population pilot testing in Missouri. J Pediatr 2015; 166: 172–7.

8. Eng CM et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis 2007; 30: 184–92.

9. Kampmann C et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. Acta Paediatr 2008; 97: 463–9.

10. Schiffmann R et al. Four-year prospective clinical trial of agalsidase alfa in children with Fabry disease. J Pediatr 2010; 156: 832–7.

11. Sodi A et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. Br J Ophthalmol 2007; 91: 210–4.

12. Fellgiebel A et al. CNS manifestations of Fabry's disease. Lancet Neurol 2006; 5: 791–5.

13. Paavilainen T et al. Diffusion tensor imaging and brain volumetry in Fabry disease patients. Neuroradiology 2013; 55: 551–8.

14. Okeda R, Nisihara M. An autopsy case of Fabry disease with neuropathological investigation of the pathogenesis of associated dementia. Neuropathology 2008; 28: 532–40.

15. Mogi M, Horiuchi M. Clinical interaction between brain and kidney in small vessel disease. Cardio Res Pract 2011; ID 306189.

16. Rohard I et al. Association between polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene (NOS3) and left posterior wall thickness (LPWT) of the heart in Fabry disease. J Inherit Metab Dis 2008; 31 (Suppl 2): S349–56.

17. Persu A et al. Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. Hum Mol Genet 2002; 11: 229–41.

18. Maekawa H, Inagi R. Stress signal network between hypoxia and ER stress in chronic kidney disease. Front Physiol 2017; 8: 74.

19. Askai H et al. Cellular and tissue localization of globotriaosylceramide in Fabry disease. Virchows Arch 2007; 451: 823–34.

20. Elleder M et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1990; 417: 449–55.

21. Kampmann C et al. The heart in Anderson Fabry disease. Z Kardiol 2002; 91: 786–95.

22. Weidemann F et al. The Fabry cardiomyopathy: models for the cardiologist. Annu Rev Med 2011; 62: 59–67.

23. Kampmann C et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008; 130: 367–73.

24. Niemann M et al. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: consequences for diagnostic assessment. JACC Cardiovascular Imaging 2011; 4: 592–601.

25. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. N Engl J Med 2008; 358: 2148–59.

26. Futerman AH, van Meer G. The cell biology of lysosomal storage disorders. Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5: 554–65.

27. Chen H et al. Evaluation of proinflammatory prognostic biomarkers for Fabry cardiomyopathy with enzyme replacement therapy. Can J Cardiol 2016; 32: 1221.e1–e9.

28. Moon JC et al. The histological basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in a patient with Anderson-Fabry disease. J Cardiovasc Magn Reson 2006; 8: 479–82.

29. Krämer C et al. Relation of burden of myocardial fibrosis to malignant ventricular arrhythmias and outcomes in Fabry disease. Am J Cardiol 2014; 114: 895–900.

30. Kozor R et al. Insight into hypertrophied hearts: a cardiovascular magnetic resonance study of papillary muscle mass and T1 mapping. Eur Heart J Cardiovasc Imag 2017; 18: 1034–40.

31. Messroghli DR et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). J Cardiovasc Magn Reson 2017; 19: 75.

32. Pica S et al. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson 2014; 16: 99.

33. Nordin S et al. Cardiac Fabry Disease With Late Gadolinium Enhancement Is a Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2016; 68: 1707–8.

34. Nappi C et al. First experience of simultaneous PET/MRI for the early detection of cardiac involvement in patients with Anderson-Fabry disease. Eur J Nucl Med Mol Imag 2015; 42: 1025–31.

Korrespondenzadresse:
Mag. Harald Leitner
E-Mail: hl@teamword.at

Mit freundlicher Unterstützung von Shire

VV-PUB-4903
Entgeltliche Einschaltung

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☑ Medizintechnik-Produkte

Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik

Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH

Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH

InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☑ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum **Disclaimers & Copyright** **Datenschutzerklärung**