

Journal für

# Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/  
JNeurolNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

## Morbus Fabry - Neurologische Klinik und Möglichkeiten der Therapie

Haas S, Lampl C

*Journal für Neurologie*

*Neurochirurgie und Psychiatrie*

2004; 5 (1), 40-43

Homepage:

**www.kup.at/**

**JNeurolNeurochirPsychiatr**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche

Indexed in  
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

# 76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen  
Gesellschaft für Neurochirurgie



**2025**  
1.-4. Juni  
**HANNOVER**

© Westend61, naka - stock.adobe.com

[www.dgnc-kongress.de](http://www.dgnc-kongress.de)

Im Spannungsfeld zwischen  
Forschung und Patientenversorgung

**PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!**



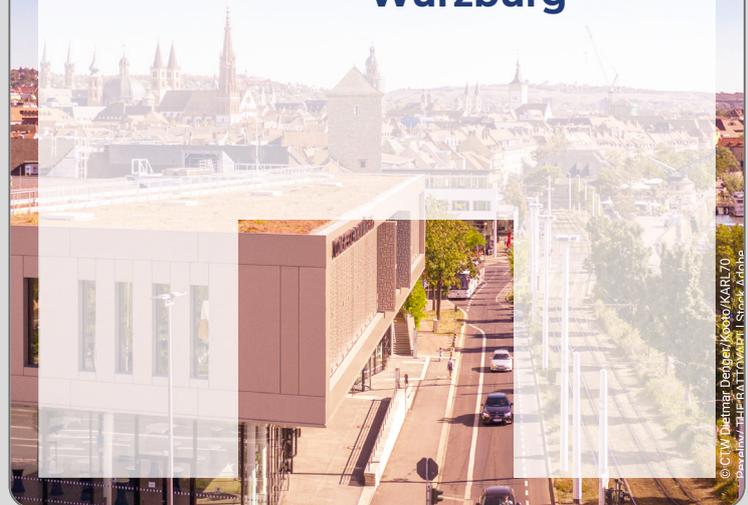
Deutsche  
Gesellschaft für  
Epileptologie



# 64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

**10.-13. Juni 2026**  
**Würzburg**



© CIM Deimer Deque, Kopp/KARL70, Bevdw, HFB, BATT, Wawert | Stock, Adobe

# MORBUS FABRY – NEUROLOGISCHE KLINIK UND MÖGLICHKEITEN DER THERAPIE

SCHNELL-  
REPETITORIUM

S. Haas, C. Lampf

Abteilung für Neurologie und Psychiatrie, AKH Linz

## ZUSAMMENFASSUNG

Morbus Fabry ist eine x-chromosomal vererbte, progressiv verlaufende Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:40.000. Aufgrund eines Gendefektes kommt es zu einer verminderten Bildung oder zum Fehlen von Alpha-Galaktosidase, einem lysosomalen Enzym, welches für den Abbau von Glykosphingolipiden verantwortlich ist. Durch Einlagerung dieser nicht abgebauten Lipide in die verschiedensten Zellen (v. a. Endothelzellen) und die dadurch entstehenden Organschäden kommt es zum Auftreten der entsprechenden klinischen Symptome. Die Erstmanifestation kann im frühen Kindesalter oder auch erst im Erwachsenenalter erfolgen, wobei jeweils unterschiedliche Symptome im Vordergrund stehen. Bei Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter sind v. a. Akroparästhesien, episodische Fabry-Krisen, Angiokeratome und Augenveränderungen auffällig, bei der Erstmanifestation im späteren Jugend- und Erwachsenenalter eher zerebrovaskuläre oder kardiovaskuläre Störungen oder auch Nierenfunktionseinschränkungen. Diagnostisch steht das Erkennen der typischen kutanen oder kornealen Veränderungen im Vordergrund, die Verdachtsdiagnose stellt sich aber auch oft durch die Familienanamnese oder das frühe Auftreten einer neurologischen Erkrankung oder Nierenfunktionsstörung. Beweisend ist letztendlich ein Alpha-Galaktosidase-Nachweis in den Leukozyten oder im Plasma.

Bei gesicherter Diagnose eines M. Fabry steht heute als Therapieoption, abgesehen von der symptomatischen Therapie, die Enzymersatztherapie mit einer rekombinanten Form der Alpha-Galaktosidase zur Verfügung. Ziel diese Therapie ist die Wiederherstellung der Enzymaktivität, um das angesammelte Substrat zu hydrolysieren und weiteren Ablagerungen vorzubeugen. Laut vorliegenden

Daten lassen sich durch diese Therapie mit großer Wahrscheinlichkeit langfristige Therapieerfolge erzielen. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2004; 5 (1): 40–3.

## EINLEITUNG

Morbus Fabry ist eine seltene, x-chromosomal vererbte Erkrankung mit einer geschätzten Inzidenz von 1:40.000 bei Männern, die Anzahl der heterozygoten Trägerinnen wird ebensohoch, wenn nicht höher eingeschätzt. Entgegen früheren Annahmen können auch heterozygote Trägerinnen behandlungsbedürftige Symptome entwickeln. Die erstmalige Beschreibung erfolgte 1896 etwa zeitgleich durch zwei Dermatologen: Johann Fabry in Deutschland und William Anderson in England, wobei sich – abgesehen von Großbritannien – weltweit die Bezeichnung „M. Fabry“ durchgesetzt hat.

Die Erkrankung zählt zu einer von über 40 bekannten genetisch bedingten lysosomalen Speicherkrankheiten. Aufgrund eines Gendefektes kommt es dabei entweder zu einer verminderten Bildung oder einem völligen Fehlen des lysosomalen Enzyms Alpha-Galaktosidase (alpha-GAL), welches für den Abbau von Lipiden mit terminalen Alpha-Galaktosyl-Ketten (Glykosphingolipiden) verantwortlich ist. Durch den fehlenden Abbau lagern sich die Glykosphingolipide (v. a. Globotriaosylceramid oder GL-3) vor allem in vaskulären Endothelzellen, aber auch in glatten Muskelzellen, Leukozyten, Fibrozyten, Nervenzellen sowie Zellen von Nieren und Herz ab. Es kommt zu einer Proliferation und Schwellung der betroffenen Zellen und in weiterer Folge zu den entsprechenden klinischen Symptomen (Tab. 1).

Das Auftreten der ersten Symptome, die betroffenen Organsysteme und die Schwere der Erkrankung sind je nach molekularem Defekt sehr unterschiedlich, der Verlauf ist jedoch

Tabelle 1: Klinische Manifestation des klassischen M. Fabry

### Frühe Manifestation (Kindheit und Jugendalter)

- Intermittierende Parästhesien und Akroparästhesien (chronische, brennende Schmerzen an den Extremitäten in der frühen Kindheit beginnend)
- Episodische Fabry-Krisen: Quälende Schmerzen, die Minuten bis Tage andauern, meist ausgelöst oder verstärkt durch Streß, Krankheit, körperliche Anstrengung oder Temperaturänderungen
- Fieberschübe verbunden mit Schmerzen und erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit
- Angiokeratome
- Hornhaut- und Linsentrübungen
- Hypo- oder Anhidrose
- Hitze- und Kälteintoleranz
- Proteinurie
- Gastrointestinale Probleme (Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen)

### Späte Manifestation (Jugend- und Erwachsenenalter)

- Nierenfunktionsstörungen (progressiver Verlauf bis zum Nierenversagen)
- Kardiovaskuläre Funktionsstörungen (Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Hypertrophie, Arrhythmien, Klappenfehler)
- Zerebrovaskuläre Veränderungen (früher Schlaganfall, TIA, PRIND, Paresen und Parästhesien, Ataxie, Schwindel)
- Lungenkomplikationen (Dyspnoe, obstruktive Lungenerkrankungen)

immer progressiv. Eine eindeutige Korrelation zwischen Geno- und Phänotyp konnte bisher nicht hergestellt werden.

Bei Erstmanifestation im Kindes- und Jugendalter stehen v. a. intermittierende Akroparästhesien (chronische, brennend-beißende Schmerzen in den Extremitäten), episodische Fabry-Krisen (quälende, Minuten bis Tage dauernde Schmerzen), intermittierendes Fieber, Angiokeratome, Hornhauttrübungen, Hypo- bis Anhidrose, Hitze- oder Kälteintoleranz, Proteinurie und gastrointestinale Probleme im Vordergrund.

Bei späterer Manifestation im Jugend- und Erwachsenenalter kommt es eher zu Nierenfunktionsstörungen (Urämie, Hypertonie), kardiovaskulären Funktionsstörungen (Myokardinfarkt, Kardiomyopathien, Arrhythmien und Klappenfunktionsstörungen), zerebrovaskulären Symptomen (früher Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken) oder Lungenkomplikationen (Obstruktion, Dyspnoe).

## NEUROLOGISCHE MANIFESTATIONEN

Im Frühstadium der Erkrankung ist die Beteiligung des ZNS weniger auffällig als bei anderen Speicherkrankheiten [1]. Im Vordergrund steht hier die Schmerzsymptomatik [2], die bei

ca. 90 % der hemizygoten Knaben und bei 10 % der heterozygoten Mädchen auftritt. Es handelt sich dabei um akut einsetzende, qualvolle Schmerzen, die an den Extremitäten beginnen, meist zum Rumpf wandern und für Minuten bis Tage anhalten können. Diese sogenannten „Fabry-Krisen“ können durch Infektionen, Streß, Müdigkeit, körperliche Anstrengung oder auch Wetteränderungen ausgelöst werden. Im Erwachsenenalter können sich diese Krisen reduzieren oder völlig verschwinden, es kann aber auch zu einer Progredienz mit Intensivierung und vermehrter Häufigkeit kommen.

Üblicherweise geht der Schmerz mit Fieber und einer erhöhten BSG einher, weswegen oft fälschlicherweise ein rheumatisches Geschehen (rheumatische oder juvenile Arthritis, rheumatisches Fieber) als Ursache angenommen wird. Weitere häufige potentielle Fehldiagnosen sind eine Erythromeralgie, M. Raynaud, Lupus erythematodes, Neurosen und Multiple Sklerose (Tab. 2).

Abgesehen von den Fabry-Krisen leiden viele Patienten unter intermittierenden Akroparästhesien, die als bohrend, stechend, beißend und brennend, vor allem als Schmerzen an Händen und Füßen, beschrieben werden. Diese Symptome können täglich oder in größeren Abständen auftreten, manifestieren sich meist in der frühen Kindheit und bleiben bis ins Erwachsenenalter bestehen. In seltenen Fällen können auch heftige abdominelle Schmerzen auftreten,

die oftmals mit Appendizitis oder Nierenkoliken verwechselt werden.

Als Ursache der Schmerzen wurde sowohl eine Degeneration kleiner markhaltiger und nichtmarkhaltiger Fasern als auch ein Verlust kleiner sensibler Neuronen in den dorsalen Wurzelganglien diskutiert [3].

Die zerebrovaskulären Manifestationen des M. Fabry sind sehr vielfältig und reichen vom vorzeitigen Schlaganfall, TIAs, Schwindel und Benommenheit, Diplopie, Nystagmus, Dysarthrie, Übelkeit, Kopfschmerz und Ataxie bis zur Demenz [4]. In der Magnetresonanztomographie kann man eine diffuse ZNS-Beteiligung in kortikaler und subkortikaler Lokalisation finden. Auch hämorrhagische Schlaganfälle als Folge der Hypertension, verursacht durch Nierenschädigungen, wurden beobachtet [5]. Das Eintreten der zerebrovaskulären Manifestation ist abhängig vom Gendefekt und erfolgt meist zwischen dem 33. (hemizygot) und dem 40. (heterozygot) Lebensjahr [6]. Vor allem junge Patienten mit einem vorzeitigen ischämischen Schlaganfall sollten auf das Vorliegen eines M. Fabry abgeklärt werden. Bei 8 von 33 Fabry-Patienten wurde ein frühzeitiger Schlaganfall beschrieben [7], in einem Fall war der Schlaganfall die einzige Symptomatik [8].

## DIAGNOSTIK

Meist wird die Diagnose durch Erkennen der typischen kutanen und kornealen Veränderungen gestellt. Eine korneale Beteiligung findet sich bei 80 % der heterozygoten Patienten und kann auch oft die einzige sichtbare Manifestation der Erkrankung sein. Aufgrund der Vielfalt der möglichen Symptome sollte daher ein interdisziplinäres Screening (Pädiater, Internist, Neurologe, Ophthalmologe, Dermatologe) erfolgen (Tab. 3).

Tabelle 2: Mögliche Fehldiagnosen bei M. Fabry

Mögliche Fehldiagnose	Symptome
Rheumatische Arthritis	Gelenkschmerzen
Rheumatisches Fieber	Schmerzen, Fieber, Blutsenkungsgeschwindigkeit erhöht
Somatisierungsstörung	Schmerzen ohne erkennbare Ursache
Raynaud-Syndrom	Schmerzen und Temperaturempfindlichkeit
Multiple Sklerose, TIA, PRIND	Parästhesien, Paresen
Lupus erythematodes	Angiokeratom
Akute Appendizitis	Starke Bauchschmerzen

Wichtige Hinweise auf das Vorliegen der Erkrankung lassen sich auch in der Familienanamnese finden (früher Schlaganfall oder Nierenerkrankungen im Jugendalter), wobei eine negative Familienanamnese das Vorliegen eines M. Fabry nicht ausschließt (*De novo*-Mutationen). Auch die Kenntnis des Trägerinnenstatus ist wichtig, da für ein Kind ein 50%iges Risiko besteht, das defekte Gen zu erben. Bei heterozygoten Frauen mit leichter oder noch fehlender klinischer Symptomatik sollte regelmäßig auf eine Progredienz oder Neuauftreten von Symptomen geachtet werden, um rasch eine Behandlung einzuleiten. Die Diagnosesicherung erfolgt letztendlich durch einen Alpha-GAL-Aktivitätsnachweis in den Leukozyten oder im Plasma.

## THERAPIE

Wie schon bei der Diagnostik, erfordert auch die Therapie ein interdisziplinäres Vorgehen. Psychologische Betreuung und Beratung der gesamten Familie stellen einen integralen Bestandteil der Therapie dar. Die Behandlung der Schmerzsymptomatik erforderte eine eigene Strategie [9], da eine Beeinflussung durch herkömmliche Analgetika kaum zielführend ist. Bei häufigen starken Schmerzanfällen kommen hier prophylaktisch bestimmte Antikonvulsiva wie Carbamacepin oder Diphenylhydantoin zum Einsatz. Zur direkten Schmerzkupierung sollten Morphine in niedriger Dosierung eingesetzt werden. Die vorrangige Abwehr besteht jedoch in der Vermeidung von schmerzauslösenden Reizen (Streß, Hitze oder Sonnenlicht, körperliche Anstrengung, größere Temperaturänderungen).

Die zerebrovaskulären Komplikationen des M. Fabry [10] sind mit Standardbehandlungsmöglichkeiten zu bewältigen. Bei lebensbedrohenden Schlaganfällen kommen dieselben

Tabelle 3: Leitsymptome aus der Sicht des Facharztes

Pädiater	Fabry-Krisen, Akroparästhesien, geringe körperliche Belastung, Wärme- und Kälteunverträglichkeit, Hypohidrose, Fieberschübe, Angiokeratome
Dermatologe	Angiokeratome, Hypo- bis Anhidrose
Ophthalmologe	Netzhaut- und Linsenanomalien, Katarakte, Cornea verticillata
Neurologe	Parästhesien, TIA, Hirninfarkt, Muskelschwäche, Hemiparese, Schwindel, Nystagmus, Ataxie
Urologe	Pathologischer Harnbefund
Kardiologe	KHK, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, linksventrikuläre Hypertrophie
Gastroenterologe	Schubweise auftretende Durchfälle, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen
Rheumatologe	Gelenkschmerzen, Fieber, Blutsenkungsgeschwindigkeit erhöht
Humangenetiker	Familienanamnestisch gehäuftes Auftreten bestimmter Symptome, v. a. Nierenerkrankungen männlicher Verwandter

Therapiemöglichkeiten wie beim Nicht-Fabry-Patienten zur Anwendung. Gleiches gilt bei renalen (Dialyse bis zur Nierentransplantation), kardialen und gastrointestinalen Komplikationen. Die auffälligen Angiokeratome können mittels Argonlaserbehandlung meist mit geringer oder keiner Narbenbildung beseitigt werden.

Eine weitere und vor allem spezifisch auf die Ursache der Erkrankung ausgerichtete Therapieoption stellt die seit neuestem zur Verfügung stehende Enzyersatztherapie dar [11–14]. Ziel der Enzymsubstitution ist die Wiederherstellung einer Enzymaktivität, die hoch genug ist, um das angesammelte Substrat zu hydrolysieren und weiteren Ablagerungen vorzubeugen. Die Indikation zur Enzyersatztherapie mit Agalsidase beta (rekombinante Form der Alpha-Galaktosidase) ist bei gesicherter Diagnose M. Fabry gegeben.

Zu den *Indikationskriterien* der Enzyersatztherapie zählen: Akroparästhesien, transitorisch ischämische Attacke und Schlaganfall, Schwindel, Hörsturz, Ataxie, beginnende Niereninsuffizienz, Myokardinfarkt, Stenokardien, Angina pectoris, Anzeichen einer beginnenden hypertrophen Kardiomyopathie, Rhythmusstörungen.

*Nebenkriterien* sind: Angiokeratome, Hypohidrose, gastrointestinale Symptome.

Für die Zulassung wurden Daten bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Kindern über dem 16. und Erwachsenen über dem 65. Lebensjahr eingereicht. Inzwischen liegen auch vereinzelt Daten bei jüngeren bzw. älteren Patienten vor. Kriterien für den Therapiebeginn im Kindesalter gibt es derzeit jedoch noch keine, generell wird diskutiert, ob durch einen frühzeitigen Behandlungsbeginn eine Manifestation der Erkrankung vermieden werden könnte.

Die Infusionen zeigten eine gute allgemeine Verträglichkeit, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ist es bisher nicht gekommen. Am häufigsten wurden vorübergehende, leichte bis mäßiggradige Reaktionen wie Schüttelfrost oder Fieber beobachtet, seltener leichte Atemnot, Beklemmungsgefühl, Flush, Pruritus, Urtikaria, Rhinitis oder Palpitationen. Sämtliche Reaktionen waren durch Verminderung der Infusionsgeschwindigkeit und die Verabreichung von Antiphlogistika, Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden gut beherrschbar. Die derzeit vorliegenden Daten weisen darauf hin, daß sich mit großer

Wahrscheinlichkeit ein langfristiger Therapieerfolg erzielen läßt.

Gentherapeutische Ansätze und Versuche mit Mikromolekülen befinden sich derzeit noch im Untersuchungsstadium.

## KONKLUSION

M. Fabry ist eine progressive, x-chromosomal genetisch bedingte Erkrankung mit Ansammlung von Glykosphingolipiden in beinahe sämtlichen Körperzellen. Aufgrund der dadurch verursachten Organschädigungen mit sehr unterschiedlichen Manifestationen wird die Diagnose meist übersehen oder verspätet gestellt. Mit den heute zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ist eine frühe Diagnose von besonderer Bedeutung, um eine wirksame und umfassende Versorgung zu gewährleisten. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Genetikern, Pädiatern, Nephrologen, Neurologen, Dermatologen, Kardiologen, Rheumatologen, Gastroentero-

logen und praktischen Ärzten ist daher unumgänglich.

### Literatur:

1. Morgan SH, Rudge P, Smith SJ, Bronstein AM, Kendall BE, Holly E, Young EP, Crawford MD, Bannister R. The neurological complications of Anderson-Fabry disease (alpha-galactosidase A deficiency)-investigation of symptomatic and presymptomatic patients. *Q J Med* 1990; 75: 491-507.
2. Birklein F. Mechanisms of neuropathic pain and their importance in Fabry disease. *Acta Paediatr Suppl* 2002; 91: 34-7.
3. Onishi A, Dyck PJ. Loss of small peripheral sensory neurons in Fabry disease. Histologic and morphometric evaluation of cutaneous nerves, spinal ganglia, and posterior columns. *Arch Neurol* 1974; 31: 120-7.
4. Mitsias P, Levine SR. Cerebrovascular complications of Fabry's disease. *Ann Neurol* 1996; 40: 8-17.
5. Kolodny EH, Pastores GM. Anderson-Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 2): S150-S153.
6. Borsini W, Giuliani G, Torricelli F, Pelo E, Martinelli F, Scordo MR. Anderson-Fabry disease with cerebrovascular complications in two Italian families. *Neurol Sci* 2002; 23: 49-53.
7. Grewal RP. Stroke in Fabry's disease. *J Neuro* 1994; 241: 153-6.
8. Grewal RP, Barton NW. Fabry's disease presenting with stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94: 177-9.
9. MacDermot J, MacDermot KD. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 121-5.

10. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW, Schiffmann R. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. *Neurology* 1998; 50: 1746-9.

11. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3<sup>rd</sup>, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, Balow JE, Brady RO. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2743-9.

12. Thurberg BL, Renke H, Colvin RB, Dikman S, Gordon RE, Collins AB, Desnick RJ, O'Callaghan M. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from multiple cell types after enzyme replacement therapy. *Kidney Int* 2002; 62: 1933-46.

13. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, Caplan L, Linthorst GE, Desnick RJ; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A-replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9-16.

14. Linthorst GE, Hollak CE, Korevaar JC, Van Manen JG, Aerts JM, Boeschoten EW. Alpha-Galactosidase A deficiency in Dutch patients on dialysis: a critical appraisal of screening for Fabry disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1581-4.

### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Selina Haas  
Abteilung für Neurologie u. Psychiatrie  
AKH Linz  
4020 Linz, Krankenhausstraße 9  
E-Mail: selina.haas@akh.linz.at

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## 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](#)