

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Stefan Frantz

Die Kardiomyopathie in der Friedreich-Ataxie

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Christiane Katharina Reichert, geb. Florescu

aus Würzburg

Würzburg, Dezember 2017

Referent: Prof. Dr. med. Frank Weidemann

Koreferentin: Prof. Dr. med. Claudia Sommer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Januar 2018

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Friedreich-Ataxie	1
1.2 Fragestellung der Arbeit	4
2 Methoden	5
2.1 Studienpopulation	5
2.2 Echokardiographie	8
2.2.1 Standardechokardiographie	8
2.2.2 Speckle Tracking	10
2.3 Magnetresonanztomographie	13
2.4 Langzeitblutdruckmessung	15
2.5 Elektrokardiogramm	16
2.5.1 Ruhe-Elektrokardiographie	16
2.5.2 Langzeit-Elektrokardiographie	17
2.6 Fahrradergometrie	18
2.7 International Cooperative Ataxia Rating Scale	21
2.8 Bluttest auf high-sensitive Troponin-T	21
2.9 Statistik	22
3 Auswertung des Gesamtkollektivs	23
3.1 Klinische Auswertung des Gesamtkollektivs	23
3.1.1 Klinische Daten	23
3.1.2 Magnetresonanztomographie	24
3.1.3 Fahrradergometrie	25
3.1.4 Einteilungskriterien	25
3.2 Klinische Auswertung der drei Gruppen <i>no Cardiomyopathy</i> , <i>Cardiomyopathy</i> und <i>end-stage Cardiomyopathy</i>	28
3.2.1 Einteilungskriterien	28
3.2.2 Klinische Daten	28
3.2.3 Echokardiographie	29
3.2.4 Magnetresonanztomographie	30

3.2.5 Ruhe-Elektrokardiographie	31
3.2.6 Langzeit-Elektrokardiographie	31
3.2.7 International Cooperative Ataxia Rating Scale.....	32
3.2.8 High-sensitive Troponin	32
3.3 Klinische Auswertung der fünf Gruppen <i>no, early, intermediate, severe</i> und <i>end-stage Cardiomyopathy</i>	35
3.3.1 Einteilungskriterien.....	35
3.3.2 Klinische Daten	37
3.3.3 Echokardiographie	37
3.3.4 Magnetresonanztomographie	42
3.3.5 Ruhe-Elektrokardiographie	43
3.3.6 Langzeit-Elektrokardiogramm	44
3.3.7 International Cooperative Ataxia Rating Scale.....	45
3.3.8 High-sensitive Troponin	46
4 Diskussion	50
4.1 Einteilung	50
4.2 Echokardiographie	53
4.3 Kardiale Magnetresonanztomographie mit Late Enhancement.....	54
4.4 High-sensitive Troponin	55
4.5 Klinische Bedeutung	55
4.6 Limitationen der Studie	57
5 Zusammenfassung	58
6 Abkürzungsverzeichnis.....	61
7 Literaturverzeichnis.....	63

1 Einleitung

1.1 Friedreich-Ataxie

Die Friedreich-Ataxie ist eine autosomal-rezessiv vererbte neurodegenerative Erkrankung.^{1, 2} Mit einer Prävalenz von 1/50.000¹⁻³ wird sie laut EU-Verordnungsgesetz als eine seltene Erkrankung definiert⁴. Dennoch ist sie die häufigste Heredoataxie.^{1, 5, 6} In Deutschland wird von 1.500 Fällen der Friedreich-Ataxie ausgegangen.⁷ „Die Prävalenz in Europa folgt einem Süd-Nord-Gefälle mit einer Prävalenz von 4,7/100.000 in Spanien, bis zu 0,13/100.000 in Finnland.“⁷

Campuzano et al. gibt die Häufigkeit der Anlageträger in Europa mit 1 zu 120 an⁵, für Deutschland liegt die Anzahl der Anlageträger laut Oertel bei 1 zu 80⁷.

Die Erstbeschreibung der Friedreich-Ataxie erfolgte 1863 durch den in Würzburg geborenen⁸ Heidelberger Medizinprofessor Nicolaus Friedreich in seiner Arbeit „Über degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge“.^{9, 3, 6, 10}

1989 konnte von Chamberlain et al. erstmalig der Ort des genetischen Defekts bei der Friedreich-Ataxie beschrieben werden: Chromosom 9q13.¹¹ Hier liegt das Gen *FXN*, welches Frataxin, ein in den Mitochondrien lokalisiertes Protein, kodiert.^{3, 12} Der Erkrankung liegt eine GAA-Trinukleotid-Expansion im *FXN*-Gen zugrunde.¹³ Normale Chromosome enthalten bis zu 40 GAA-Wiederholungen, ab etwa 100 Wiederholungen des GAA-Triplets wird die Krankheit hervorgerufen. Liegt die Anzahl der GAA-Triplet-Wiederholungen zwischen 40 und 82, spricht man von einer sog. Prämutation. In diesen Fällen besteht die Gefahr einer Friedreich-Ataxie in den folgenden Generationen.^{3, 14} Um die Friedreich-Ataxie zu diagnostizieren oder Anlageträger zu identifizieren, ist „seit 1996 eine molekulargenetische Untersuchung möglich“³.

Die Mutation führt zu transkriptionellem Gen-Silencing des *FXN*-Gens, was zu einer verminderten Bildung von Frataxin führt.¹³⁻¹⁶

Frataxin ist ein Protein in der Matrix von Mitochondrien, das in den Eisenmetabolismus involviert ist. Durch den Mangel von Frataxin kommt es zur Eisenanreicherung in den Mitochondrien, was zu einem erhöhten oxidativen Stress und mitochondrialer Dysfunktion führt.¹⁶ Diese findet sich vor allem in Gewebe mit einem hohen Anteil an Mitochondrien, wie z.B. Nerven- und Herzgewebe.¹⁷ Dies lässt sich dadurch erklären, dass Neuronen und Myozyten postmitotisches Gewebe sind, das weitgehend vom wirksamen oxidativen Energiestoffwechsel abhängig ist.¹⁸

Die Friedreich-Ataxie ist eine Erkrankung, die durch ihre neurologische Symptomatik großen Einfluss auf das Leben der Betroffenen hat.¹⁰

Typische Symptome sind Ataxie, Dysarthrie, Areflexie der unteren Extremität, Sensibilitätsstörungen und Pyramidenbahnzeichen. Die Symptome beginnen meist vor dem 20. Lebensjahr¹ bzw. während der Pubertät¹⁰, wobei es auch early-onset- und late-onset-Varianten gibt.¹⁰ Aufgrund der unaufhaltsamen Progression der Erkrankung sind die meisten Patienten bereits vor Erreichen ihres 30. Lebensjahres an den Rollstuhl gebunden.^{1, 3} Skelettanomalien wie Skoliose und der Hohlfuß, auch Friedreich-Fuß genannt¹⁹, können den neurologischen Symptomen um Jahre vorausgehen.¹⁰

Neben der neurologischen Beteiligung leiden Patienten an einer hypertrophen Kardiomyopathie und Diabetes mellitus.¹⁰ Die hypertrophe Kardiomyopathie, die zu Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz führt, unterliegt – wie auch die neurologische Symptomatik – einer Progredienz.³ Die Störungen von Herzkreislauf- und Nervensystem verlaufen nicht streng parallel⁶ und es konnte keine direkte Korrelation zwischen der Schwere der Kardiomyopathie und der neurologischen Funktion oder der GAA-Tripletlänge gezeigt werden.^{2, 20} Allerdings zeigt sich bei jüngeren Patienten eine Tendenz zur fortgeschrittenen Kardiomyopathie.²

„Aufgrund der Konstanz des gemeinsamen Auftretens von neurologischer und kardialer Symptomatik wird in der Literatur gelegentlich von „neurocardiac disease“ gesprochen.“^{6, 21}

Die neurologische Beteiligung ist bereits gut beschrieben und wird am besten durch den ICARS Score (International Cooperative Ataxia Rating Scale) dargestellt.

Im Gegensatz dazu ist die Kardiomyopathie der Friedreich-Ataxie noch nicht gut erforscht²² und „eine nosologische Einordnung der Myokard-Beteiligung ist bis jetzt nicht gelungen.“⁶ „Zu beachten ist aber, dass nicht alle Patienten eine Kardiomyopathie entwickeln“³, welche meist erst im späten Verlauf der Friedreich-Ataxie auftritt und deren Ausprägung recht variabel ist.^{3, 23} Da aber der überwiegende Teil der Patienten aus kardialer Ursache verstirbt,⁶ laut einer retrospektiven Studie von Tsou et al. sind es 59%²⁴, ist es sehr wichtig die Kardiomyopathie in der Friedreich-Ataxie besser zu verstehen.

2012 wurde in einer Studie ein Algorithmus vorgeschlagen, um die Kardiomyopathie in der Friedreich-Ataxie zu beurteilen. Diese Einteilung basiert vor allem auf der echokardiographischen Morphologie und der globalen linksventrikulären Funktion.^{2, 22}

Von anderen hypertrophen Kardiomyopathien weiß man, dass Auffälligkeiten im Ruhe-Elektrokardiogramm (EKG), Myokardfibrose und kardiale Biomarker entscheidend sind, um das Stadium der Herzbeteiligung zu beschreiben.^{22, 25}

In diesem Zusammenhang ist heutzutage die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens mit Late Enhancement (LE) besonders wichtig, da sie den nicht-invasiven Nachweis von Myokardfibrose ermöglicht.^{22, 26}

Obwohl es bisher keine kausale Therapie für die Kardiomyopathie in der Friedreich-Ataxie gibt, ist es wichtig eine vollständige kardiologische Untersuchung durchzuführen, da man von anderen Kardiomyopathien weiß, dass eine genaue Beschreibung der Erkrankung im späten Stadium nötig ist, um unterstützende Therapiemaßnahmen einzuleiten.²⁶

1.2 Fragestellung der Arbeit

Bisher gab es wenige Studien, die sich mit dem Langzeitverlauf der Kardiomyopathie in der Friedreich Ataxie beschäftigt haben. Im Rahmen der "Mitochondrial Protection With Idebenone in Cardiac or Neurological Outcome (MICONOS)" Studie wurde erstmals die Morphologie und Funktion des Herzens mittels Ruhe-EKG, Standard Echokardiographie, Fahrradergometrie und kardialer MRT (ohne LE-Darstellung) bei 205 Patienten mit Friedreich-Ataxie untersucht.² Die MICONOS-Studie ist eine Querschnittsstudie und daher nicht geeignet, um den Verlauf einer Erkrankung zu beschreiben.²

Zur bestmöglichen Betreuung der Friedreich-Ataxie-Patienten stellt sich die Frage welche Patienten eine umfassende kardiologische Untersuchung erhalten sollten? Wann sollte diese durchgeführt werden und welche kardiologischen Untersuchungen sind zu welchem Zeitpunkt sinnvoll? Kann ein Algorithmus für den klinischen Alltag erstellt werden? Gibt es einen Biomarker, mit dem sich die Kardiomyopathie beurteilen lässt?

Wir haben eine Studie durchgeführt, in der das Herz der Patienten umfassend untersucht wurde. Hierzu wurden ein Ruhe-EKG, ein Langezeit-EKG, eine Standard Echokardiographie, Speckle Tracking, eine kardiale MRT mit LE-Darstellung, eine Langzeitblutdruckmessung, eine Fahrradergometrie und ein Bluttest für high sensitive Troponin-T (hsTNT) durchgeführt.

Ziel der Arbeit ist es eine genaue Beschreibung des Verlaufs der Kardiomyopathie und ihrer Krankheitsstadien zu geben.

2 Methoden

2.1 Studienpopulation

In unserer Studie wurden 32 konsekutive Patienten (33 ± 13 Jahre, Altersrange: 14 bis 68 Jahre) mit molekulargenetisch bestätigter Friedreich-Ataxie untersucht. Die Untersuchungen erfolgten von Juli 2012 bis September 2013 am Universitätsklinikum Würzburg.

In der untersuchten Kohorte befanden sich 22 Männer und zehn Frauen.

Von allen Patienten wurde in einer ausführlichen Anamnese das Vorliegen einer Hypertonie, eines Diabetes mellitus, einer Fettstoffwechselstörung, einer Koronaren Herzkrankheit, familiärer kardialer Belastung, weiterer Fälle von Friedreich-Ataxie in der Familie und das Jahr der Diagnosestellung erfragt. Kardiale Beschwerden, wie Dyspnoe und Angina Pectoris, wurden ebenfalls erfragt, um das NYHA-Stadium der Patienten ermitteln zu können. Die Patienten wurden auf Beinödeme befragt und untersucht. Des Weiteren wurden die Studienteilnehmer auf stattgehabte Synkopen, ihren Nikotinkonsum, das Einnehmen von Idebenone (nach Ende der MICONOS-Studie), andere einzunehmenden Medikamente und das Vorliegen weiterer Erkrankungen befragt.

Die Patienten wurden körperlich untersucht, erhielten ein Ruhe- und ein Langzeit-EKG, eine transthorakale Echokardiographie, inklusive Speckle Tracking, ein kardiales MRT mit LE-Darstellung, eine Langzeitblutdruckmessung, eine Fahrradergometrie, eine Blutuntersuchung auf hsTNT, sowie eine neurologische Untersuchung, bei der der sog. ICARS Score erhoben wurde.

27 der 32 untersuchten Patienten waren ehemalige Studienpatienten der MICONOS-Studie. Die morphologischen Ergebnisse der aktuell durchgeführten Echokardiographien, die wir als Follow-up-Studie der MICONOS-Studie erhoben haben, wurden mit drei retrospektiven Echokardiographien der letzten fünf Jahre verglichen, die während der MICONOS-Studie erhoben worden sind. Die anderen fünf Patienten wurden im Rahmen der klinischen Begutachtung untersucht.

Allen Patienten wurde mündlich erklärt, dass ihre Daten im Rahmen einer Studie systematisch erhoben werden und keine medizinische Therapie durchgeführt wird, dass es sich also um eine reine Diagnostikstudie handelt. Die Identität der Patienten wurde geschützt indem jedem Studienteilnehmer eine einzigartige Identifizierungsnummer zugeordnet wurde.

Die MICONOS-Studie wurde nach Good Clinical Practice, der Deklaration von Helsinki und den Richtlinien für Good Clinical Practice durchgeführt.

Das Prinzip des informed consent nach der Deklaration von Helsinki wurde in der klinischen Studie umgesetzt.

Alle Patienten der MICONOS-Studie wurden schriftlich aufgeklärt.

Tabelle 1: Durchgeführte Untersuchungen zum Follow-up Zeitpunkt

Organ/Domäne	Untersuchung/Parameter	Durchgeführt (%) (n=32)
Anamnese	Symptome, Jahr der Diagnose, Familienanamnese, Medikamente	100 % (n=32)
Ärztliche Untersuchung	Körperliche Untersuchung	100 % (n=32)
<i>Kardiologie</i>		
EKG	Ruhe-EKG, Langzeit-EKG	100 % (n=32)
	Ergometrie	25 % (n=8)
Langzeitblutdruckmessung		81 % (n=26)
Echokardiographie	Standard (transthorakal), Speckle Tracking	100 % (n=32)
Kardiales MRT	Standard, Late Enhancement	97 % (n=31)
<i>Neurologie</i>	ICARS Score	100 % (n=32)
<i>Labor</i>	hsTNT	100 % (n=32)

2.2 Echokardiographie

2.2.1 Standardechokardiographie

Die Echokardiographie nimmt als nicht invasives bildgebendes Verfahren eine zentrale Stellung in der Struktur- und Funktionsdiagnostik des Herzens ein.²⁷

Ultraschallwellen haben eine Grundfrequenz von über 20 kHz (20.000 Schwingungen/s), und liegen somit oberhalb der hörbaren Frequenz. In der Echokardiographie werden meistens Frequenzen zwischen 2 und 7 MHz verwendet.²⁸

Ultraschall kann sich in flüssigen, gasförmigen und festen Medien ausbreiten.²⁸ Luft, und somit auch die Lunge, sind für Ultraschallwellen undurchlässig. Aus diesem Grund kann die transthorakale echokardiographische Untersuchung nur in bestimmten Positionen, z.B. parasternal (in Linksseitenlage) und subkostal (in Rückenlage) durchgeführt werden.^{27, 28}

Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Ultraschallwellen beträgt in Gewebe etwa 1540 m/s.²⁸

Die echokardiographische Diagnostik unserer Kohorte wurde mit einem Vingmed Vivid 7 Gerät der Firma GE, Horten, Norway mit 3,5 MHz durchgeführt.²²

M-Mode-Echokardiographie (M steht für Motion) ist eine eindimensionale Messung entlang eines gedachten Strahls. Die Strukturen in der Achse des Strahls (y-Achse) werden in Abhängigkeit von der Zeit (x-Achse) bei konstanter Position des Ultraschalls dargestellt.²⁷⁻²⁹ „Die Amplitudenhöhe wird in Grautöne umgerechnet. Ein parallel aufgezeichnetes Elektrokardiogramm dient als zeitlicher Orientierungsmaßstab.“²⁹ „Mittels M-Mode wurde aus dem parasternalen Langachsenschnitt des linken Ventrikels in Höhe des 2. Interkostalraums links die enddiastolische und endsystolische Dicke der Hinterwand und des Septums gemessen.“²⁹ Während dieser Untersuchung wurde die Dicke des enddiastolischen interventrikulären Septums (IVSD), die Dicke der enddiastolischen linksventrikulären Hinterwand (LVPWD), der

endsystolische (LVSD) und enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels (LVEDD) bestimmt. Aus den letztgenannten Parametern (LVSD und LVEDD) wurde die Verkürzungsfraction, das Fractional Shortening (FS), zur Beurteilung der systolischen Funktion berechnet ($FS = (LVEDD - LVSD) / LVEDD$).^{28, 29} Der wichtigste Parameter zur Beurteilung der globalen systolischen Funktion ist die Ejektionsfraction (EF). Diese wurde in unserer Studie nach Simpson biplan bestimmt.^{28, 29}

Die myokardiale Masse wurde mittels der Devereux-Formel berechnet ($0,8 \{ 1,04 [(LVEDD + IVSD + LVPWD)^3] \} + 0,6$).

Das linke Atrium wurde mittels M-Mode in der parasternalen Langachse gemessen, da chronische diastolische Druckerhöhung zu seiner Vergrößerung führen kann.²⁸

Ein Pulsdoppler wurde verwendet, um wichtige diastolische Parameter der Herzfunktion zu ermitteln. Durch Messung des Einstroms über der Mitralklappe wurde die frühe diastolische Füllung (E-Welle) und die späte diastolische Füllung (A-Welle) gemessen und in Verhältnis zueinander gesetzt. Die E-Welle entsteht während der frühen diastolischen Füllung und repräsentiert „den passiven Bluteinstrom in den linken Ventrikel während der Entspannung des linken Vorhofs.“³⁰ Während der späten diastolischen Füllung, also während der Vorhofkontraktion, entsteht die A-Welle. Diese beiden Parameter wurden zu entsprechenden Zeitpunkten gemessen und in Verhältnis zueinander gesetzt (E/A). In der Regel liegt das Verhältnis von E/A über 1,6. Bei einem gesunden Herzen ist der passive Einstrom größer als die aktive Pumpleistung.^{29, 30}

Ein weiterer diastolischer Parameter, der mittels Pulsdoppler gemessen wurde, ist die Dezelerationszeit (DT). Die DT ist das Zeitintervall, in dem die Blutgeschwindigkeit der E-Welle von ihrem Höhepunkt auf null absinkt, „d.h. die Zeit, die der linke Ventrikel zur Entspannung braucht.“³⁰ Eine kurze DT deutet auf einen steifen, unnachgiebigen linken Ventrikel hin.²⁸

Zur Ermittlung der frühdiastolischen Gewebegeschwindigkeit (e') des linken Ventrikels wurde die septale und laterale Mitralanulusbewegung im Vierkammerblick mit dem gepulsten Gewebedoppler aufgezeichnet. Der Quotient E/e' wurde zur Abschätzung des linksventrikulären Füllungsdrucks

berechnet.²⁸ Diese Parameter sind sehr empfindlich in Bezug auf die globale Kontraktion und Relaxation des linken Ventrikels, denn sie können pathologische Veränderungen, wie Frühformen von hypertrophen oder dilatativen Kardiomyopathien, „bereits anzeigen, bevor klassische Parameter (etwa die EF) pathologisch werden.“²⁸

Die Störung der diastolischen Dysfunktion wird in drei Grade eingeteilt: Grad I wird als Relaxationsstörung, Grad II als pseudonormale Füllung und Grad III als restriktive Füllung bezeichnet.³⁰

Die diastolische Funktion lässt sich in abnormales, pseudonormales und restriktives Füllungsmuster unterteilen. Das pseudonormale und restriktive Füllungsmuster widerspiegeln eine fortgeschrittene diastolische Dysfunktion.

Die linksventrikuläre enddiastolische Dicke des Septums und der Hinterwand wurden mit retrospektiven echokardiographischen Daten verglichen, die während der MICONOS-Studie fünf Jahre vor unserer Studie erhoben worden sind.

2.2.2 Speckle Tracking

Speckle Tracking ist eine Technik, mit der die Verformung des Myokards gemessen werden kann. Diese Technik beruht auf der Mustererkennung in zeitlich aufeinanderfolgenden Bilddaten.²⁸

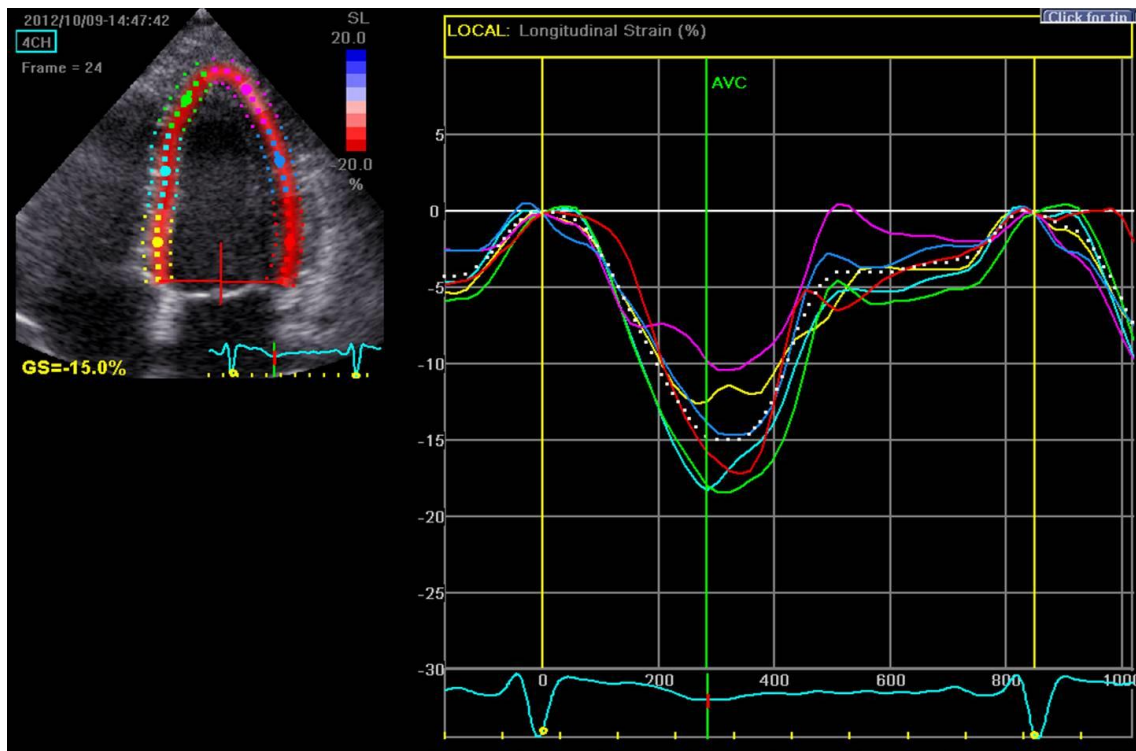
Die Verformung („Strain“) ist ein aus dieser Technik resultierender Parameter zur Darstellung der regionalen Myokardfunktion, die bei bestimmten Fragestellungen, z.B. bei Myokardfibrose, Zusatzinformationen geben kann.²⁸

In unserer Studie wurden die echokardiographischen Daten aller Patienten mit der Software Echopac[®] GE Ultrasound analysiert, um den globalen longitudinalen systolischen Strain zu ermitteln. Die Region des Myokards, in der seine Geschwindigkeit gemessen wird, bezeichnet man als Region of Interest (ROI). Die ROI wurde gewählt, indem die Grenze des Endokards im Vier-, Zwei- und Dreikammerblick per Hand umfahren wurde. Im Anschluss verfolgte das System automatisch das Gewebe und unterteilte das Myokard in

Standardsegmente. Das „Tracking“ wurde vom Untersucher visuell überprüft, um sicherzustellen, dass die ROI während des kompletten Herzzyklus exakt im Myokard liegt, und bei Bedarf wurde diese manuell angepasst. Der longitudinale systolische Strain wurde im basalen, mittventrikulären und apikalen Segment des linken Ventrikels und in dessen sechs Wänden (Vorderwand, Anterolateralwand, Inferolateralwand, Hinterwand, Inferoseptalwand und Anteroseptalwand) berechnet.³¹ Der globale longitudinale systolische Strain errechnet sich aus dem Durchschnitt des systolischen Strains aus dem Vier-, Zwei- und Dreikammerblick.

Ein positiver Strain entspricht einer Verlängerung, ein negativer Strain einer Verkürzung des Myokards.³² Da der Strain eine dimensionslose Größe ist, wird er in Prozent angegeben.³³ Der Normwert des globalen longitudinalen systolischen Strains liegt bei - 18,4 %.³⁴

Abbildung 1: Globaler longitudinaler systolischer Strain eines 21-jährigen Patienten mit *intermediate Cardiomyopathy*



Links oben: Herz im Vierkammerblick, Myokard des linken Ventrikels „getrackt“ (ROI). Rechts: Die Kurven entsprechen dem Strain des farblich passenden Myokardareals im linken Bild. Der globale longitudinale Strain liegt bei - 15,31 % und ist somit reduziert.

2.3 Magnetresonanztomographie

Die MRT des Herzens mit LE-Darstellung ist der Goldstandard zum nicht-invasiven Nachweis myokardialer Fibrose.^{35, 36}

Bei dieser Untersuchung wird dem Patienten das MR-Kontrastmittel Gadobenate Dimeglumine 0,1 mmol/kg (Mulithance, Braco Diagnostics, Italy) intravenös appliziert.²² Dabei kommt es zu einer Anreicherung des Kontrastmittels in Myokardarealen mit vergrößerten Extrazellularräumen. Eine Vergrößerung des Extrazellularraums entsteht z.B. durch Fibrose, der pathologischen Vermehrung von Bindegewebszellen. In gesundem Myokard fehlt die Kontrastmittelanreicherung. Das Maximum der Signalanhebung wird nach 15 Minuten sichtbar, weshalb man von einer späten Signalanhebung bzw. einem Late Enhancement spricht.^{29, 30, 37}

Da bei einem Patienten die Untersuchung wegen Klaustrophobie nicht durchgeführt werden konnte, erhielten 31 der 32 Patienten eine kardiale MRT.

Die Untersuchung wurde mit einem 1,5-T Scanner (Magnetom Symphony Quantum, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) durchgeführt.²²

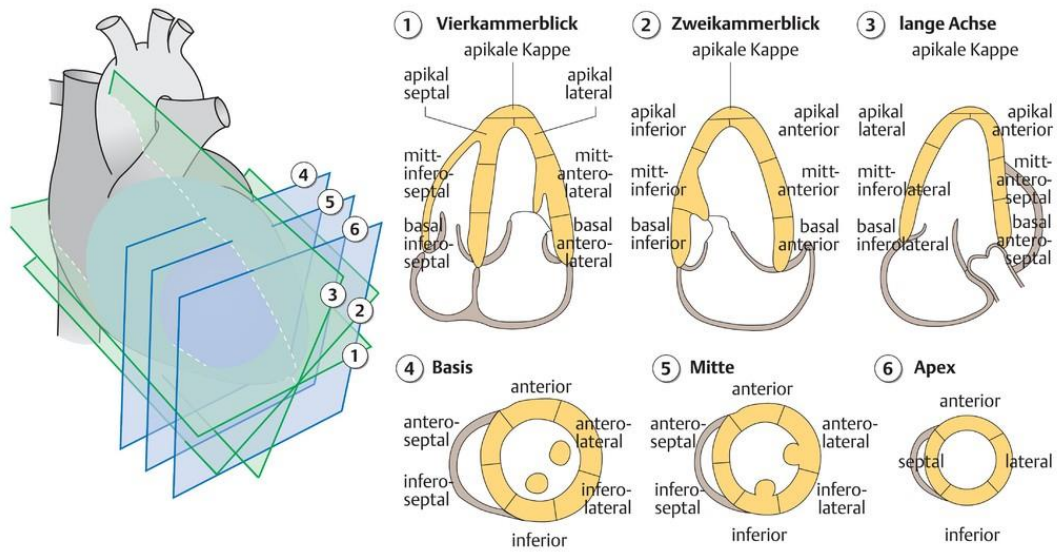
Die LE-Aufnahme erfolgte mit einer sog. Inversion-Recovery-Sequence mit Atemanhalten. Die Dicke jeder Aufnahme beträgt 8 mm, die Größe des Sichtfeldes 240 x 320 mm², die Matrixgröße 165 x 256. Die Wiederholungszeit liegt bei 7,5 ms, die Echozeit bei 3,4 ms und der Flipwinkel bei 25°.

Kurzachsenschnitte im basalen, mittleren und apikalen Segment wurden verwendet, um den ganzen linken Ventrikel abdecken. Zur Bewertung des Auftretens von Fibrose diente das 17-Segment-Model der American Heart Association (Abbildung 2).

Durch Standard SSFP Kurzachsenschnitte konnten die Dicke der Wände, die kardiale Masse und die EF bestimmt werden.

Alle MRT-Befunde wurden unabhängig von den echokardiographischen und klinischen Ergebnissen ausgewertet.

Abbildung 2: 17-Segment-Modell des linken Ventrikels der American Heart Association³¹



2.4 Langzeitblutdruckmessung

25 der 32 Studienteilnehmer erhielten eine Langzeitblutdruckmessung mit einem digitalen oszillometrischen Blutdruckmessgerät (Mobil-O-Graph NG Version 20, I.E.M. GmbH, Deutschland).²² Bei zwei Patienten konnte das Gerät auch nach mehrmaliger Überprüfung und Austauschen des Geräts trotz Anwendung der Standardanforderungen keinen Blutdruck messen. Bei fünf Patienten stand die Untersuchung nicht zu Verfügung.

Die Messung des Blutdrucks erfolgte alle 15 Minuten an einem Tag mit normaler körperlicher Betätigung über ca. 24 Stunden (im Durchschnitt 21,6 Stunden).

Die Langzeitblutdruckmessung wurde durchgeführt, da sie die zuverlässigste Methode ist, um Bluthochdruck zu diagnostizieren.³⁸

Blutdruck besitzt sowohl bei normotensiven, als auch bei hypertensiven Patienten, eine sehr exakte und gut reproduzierbare Tagesrhythmik, mit Höchstwerten im Verlauf des Tages und Tiefstwerten zwischen Mitternacht und zwei Uhr nachts. Während der Aufwachphase steigt der Blutdruck wieder und erhöht sich zwischen vier Uhr nachts und zwölf Uhr mittags schnell auf die höheren Tageswerte.³⁸ Patienten mit diesem typischen Tagesrhythmus, bei denen der Blutdruck in der Nacht um ca. 10 bis 20 % abfällt, werden als „Dipper“ bezeichnet. Fehlt die nächtliche Blutdruckabsenkung, werden die Patienten als „Non-Dipper“ bezeichnet.³⁸ „Non-Dipper“ neigen eher zu kardiovaskulären Komplikationen, da sie über einen längeren Zeitraum den hohen Blutdruckwerten ausgesetzt sind³⁹ und erleiden mit höherer Wahrscheinlichkeit supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien als „Dipper“⁴⁰.

2.5 Elektrokardiogramm

„Das Oberflächen-Elektrokardiogramm repräsentiert die intrakardiale Ausbreitung und Rückbildung elektrischer Impulse, die vom Sinusknoten gebildet, über Vorhöfe, AV-Knoten und His-Bündel auf die Kammern übergeleitet werden und sich in den Kammern über Reizleitungsschenkel und Purkinje-Faser-System ausbreiten“⁴¹.

„Das Standard-Oberflächen-EKG umfasst 12 Ableitungen:“⁴¹ Sechs Extremitäten- und sechs Brustwandableitungen. Zu den Extremitätenableitungen gehören die bipolaren Ableitungen nach Einthoven (I, II, III) und die unipolaren Ableitungen nach Goldberger (aVR, aVL, aVF).

Diese „projizieren die elektrischen Vorgänge am Herzen auf die Frontalebene des Körpers.“⁴¹ Die Brustwandableitungen nach Wilson (V₁ bis V₆) sind unipolare Ableitungen, die die elektrischen Abläufe am Herzen in der Horizontalebene darstellen.

Das richtige und sorgfältige Anlegen der Elektroden ist wichtig, um ein sauberes EKG ohne Artefakte zu erhalten.⁴¹

2.5.1 Ruhe-Elektrokardiographie

Alle Patienten erhielten ein 12-Kanal-Ruhe-EKG, das nach allgemein geltenden Standards angelegt wurde. Die Auswertung erfolgte unabhängig von den klinischen Befunden. Die Durchlaufgeschwindigkeit des EKGs betrug 25 mm/s. Für die Auswertung wurden Standardkriterien angewendet: Die Dauer der P-Welle wurde auf 50 bis 100 ms definiert, die Dauer der PQ-Strecke auf 120 bis 200 ms und die Dauer des QRS-Komplexes auf 60 bis 100 ms. Um die linksventrikuläre Hypertrophie zu beurteilen, wurde der Sokolov-Lyon-Index verwendet. Hierbei wurden die S-Zacke in Ableitung V₁ oder V₂ (je nachdem welche größer war) und die R-Zacke in Ableitung V₅ oder V₆ (je nachdem welche größer war) addiert. War die Summe größer als 3,5 mV, wurde eine linksventrikuläre Hypertrophie festgestellt. Der Sokolov-Lyon-Index-II wurde zur

Bestimmung der Rechtsventrikulären Hypertrophie verwendet. Hier wurden die R-Zacke in Ableitung V_1 mit der S-Zacke in Ableitung V_5 oder V_6 (je nachdem welche größer war) addiert. Ab einem Wert größer als 1,05 mV wurde eine rechtsventrikuläre Hypertrophie diagnostiziert. Die QT-Zeit, deren Normalwert zwischen 300 und 440 ms liegt, wurde vom Beginn des QRS-Komplexes bis zum Ende der T-Welle gemessen. Eine ST-Streckenhebung wurde durch eine J-Punkt-Hebung in den Brustwandableitungen um ≥ 2 mV, bzw. um ≥ 1 mV in den Extremitätenableitungen definiert. Eine ST-Streckensenkung wurde durch eine J-Punkt-Senkung von $\geq 1,5$ mm in den Brustwandableitungen bzw. ≥ 1 mm in den Extremitätenableitungen definiert. Die T-Welle wurde in ihrer Morphologie beurteilt und als negativ definiert, wenn sie sich unterhalb der isoelektrischen Linie befand.

2.5.2 Langzeit-Elektrokardiographie

Eine Untersuchung mit einem Langzeit-EKG, das auch häufig nach seinem Erfinder Norman J. Holter als Holter-EKG bezeichnet wird, wird durchgeführt, um Herzrhythmusstörungen zu erfassen.

Anders als beim Ruhe-EKG müssen die Elektroden zur Aufzeichnung eines Langzeit-EKGs über Knochen angelegt werden, „um die elektrischen Potentiale der Interkostalmuskulatur zu umgehen.“⁴² „Das optimale Anlegen der Elektroden ist entscheidend, um über die gesamte Untersuchungsdauer eine reproduzierbare und saubere Aufnahme ohne Artefakte zu erhalten.“⁴² Um die Platzierung der Elektroden zu verifizieren, wurde „jede Ableitung durch die Aufzeichnung mit einem klassischen EKG-Apparat überprüft.“⁴²

Die Aufzeichnung eines Langzeit-EKGs sollte 24 Stunden betragen⁴², in unserer Kohorte lag die durchschnittliche Untersuchungsdauer bei 20,07 Stunden.

Das Langzeit-EKG wurde mit dem Langzeit-EKG-Rekorder SpiderView der Firma ELA MEDICAL aufgezeichnet und mit der Software Langzeit-EKG-System Easyscope (ELA MEDICAL) ausgewertet.²²

In die Auswertung gingen folgende Parameter mit ein: die Dauer der Langzeit-EKG-Messung, die durchschnittliche, minimale und maximale Herzfrequenz, das Auftreten von tachykarden oder bradykarden Phasen und Pausen, das Auftreten supraventrikulärer und ventrikulärer Extrasystolen, sowie das Auftreten einer Arrhythmia absoluta.

2.6 Fahrradergometrie

Die Ergometrie ist ein dynamisches Belastungsverfahren, das zur „quantitative(n) Messung und Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Belastbarkeit von Gesunden und Kranken“⁴³ herangezogen werden kann. In Deutschland ist die Belastung mittels Fahrradergometer das bevorzugte Verfahren.⁴³ Die Patienten in dieser Studie wurden auf dem Ergometrics 900 EL der Firma Ergoline, Bitz, Germany, im Halbliegen belastet.²²

Die Anordnung der Elektroden für die Brustwandableitungen nach Wilson (V_1 bis V_6) entspricht der des Ruhe-EKGs. Für die Extremitätenableitungen werden die Beinelektroden auf den Beckenkamm und die Armelektroden auf der Schultervorderseite angebracht.⁴³ „Hierdurch wird die Qualität des EKG besser. Allerdings verändern sich durch die Verlagerung der Elektroden die Amplituden, speziell die Q-Zacken der inferioren Ableitungen werden kleiner. Es ist daher nicht zulässig, mit dieser Elektrodenanordnung ein „Ruhe-EKG“ zu registrieren und zu bewerten.“⁴³

Eine indirekte Blutdruckmessung wird in Ruhe, bei jeder Belastungsstufe 39 Sekunden vor deren Ende und in der ersten, dritten und fünften Minute der Erholungsphase durchgeführt.⁴³

„Zur Leistungsbeurteilung wird die maximale ergometrische Belastbarkeit als Maß für die kardiale Leistungsfähigkeit herangezogen. Dabei sind Alter, Geschlecht und Körpergewicht zu berücksichtigen.“⁴⁴

Die Belastung muss beendet werden, wenn die maximal zu erreichende Herzfrequenz $(220 - \text{Alter in Jahren})$ ⁴⁵ oder der Sollwert der Belastung erreicht wurde⁴³ oder ein Abbruchkriterium (siehe Tabelle 2) eingetreten ist.

Um eine Orthostasereaktion nach Belastung zu mildern oder zu vermeiden, sollte der Proband ohne Widerstand weiterrücken.⁴³

Die Studienteilnehmer starteten je nach Leistungsfähigkeit bei einer Belastung von 25 W bzw. 50 W. Alle zwei Minuten wurde die Belastung stufenweise um 25 W oder 50 W gesteigert. Während der Ergometrie sollte eine Drehzahl von 50 bis 60 Umdrehungen pro Minute eingehalten werden.

Zur Auswertung der Ergometrie wurden folgende Parameter herangezogen: das Auftreten ventrikulärer und supraventrikulärer Extrasystolen, eines Linksschenkelblock, von ST-Streckensenkungen oder –hebungen, sowie eine Akzentuierung der T-Negativierung. Des Weiteren wurden die Ruheherzfrequenz, die maximale Herzfrequenz und das Erreichen der Zielherzfrequenz bewertet, sowie der systolische und diastolische Blutdruck in Ruhe, sein Maximalwert und ein Abfall des systolischen oder diastolischen Blutdruckes. Die Angabe von Angina Pectoris, Dyspnoe, Koordinationsproblemen und muskulärer Erschöpfung gingen ebenso in die Beurteilung mit ein. Die Zeit, die die Fahrradergometrie dauerte, die maximal erreichte Wattzahl, sowie der Abbruchgrund wurden ebenfalls erfasst.

Tabelle 2: Abbruchkriterien von Belastungsuntersuchungen⁴⁵

Indikation	Kriterien
Absolut	<ul style="list-style-type: none">- ST-Streckensenkung ≥ 3 mm- ST-Streckenabfall ≥ 1 mm- Blutdruckabfall > 10 mmHg (Vergleich zum Ausgangsblutdruck) mit Zeichen einer myokardialen Ischämie (Angina Pectoris, ST-Senkung)- Mäßig schwere Angina Pectoris-Symptomatik- Schwere Dyspnoe- Klinische Zeichen einer Minderperfusion (Zyanose)- Anhaltende (Dauer > 30 s) ventrikuläre Tachykardie- Erschöpfung des Patienten- Technische Probleme (defekte EKG-Registrierung, Monitorausfall)
Relativ	<ul style="list-style-type: none">- Hypertensive Fehlregulation (systolisch 230-260 mmHg, diastolisch ≥ 115 mmHg)- Blutdruckabfall > 10 mmHg (Vergleich zum Ausgangsblutdruck) ohne Zeichen einer myokardialen Ischämie (keine Angina Pectoris, keine ST-Senkung)- Polymorphe Extrasystolie, Paare (2 konsekutive VES), Salven (≥ 3 konsekutive VES)- Supraventrikuläre Tachykardien- Bradyarrhythmien- Leitungsstörungen- Auftreten von Leitungsstörungen (höhergradiger AV-Block, Schenkelblock)- Verstärkte Angina Pectoris-Symptomatik

2.7 International Cooperative Ataxia Rating Scale

Die ICARS wurde entwickelt, um Symptome der Ataxie zu beurteilen.⁴⁶⁻⁴⁸ Sie wird häufig in klinischen Studien zur Friedreich-Ataxie verwendet, da sie eine hohe Interrater-Reliabilität hat.^{46, 47, 49} Ziel der ICARS ist es die funktionale Organisation des Cerebellums widerzuspiegeln (Vermis und Lobus anterior: Körperhaltung und Gang; Hemisphären: Ataxie der Gliedmaßen; Vermis und Flocculus: Okulomotorik).⁴⁷ Die neurologische Untersuchung zur Erhebung der ICARS dauert mindestens 20 Minuten. Hierbei werden vier Untertests durchgeführt und deren Ergebnisse addiert, sodass ein Maximalwert von 100 Punkten erreicht werden kann. Je höher die Punktzahl, desto schwerwiegender ist die neurologische Beteiligung.⁴⁷

Der erste Untertest bezieht sich auf Körperhaltung und Gang („posture and gait“). Hier werden sieben Tests durchgeführt, wobei eine maximale Punktzahl von 34 resultieren kann (12 Punkte für Gang und 22 für Haltung). Der nächste Untertest untersucht ebenfalls mit sieben Tests die Bewegungsfunktion, die Ataxie der Gliedmaßen („limb ataxia“). Jede Körperhälfte wird einzeln bewertet und zu einem Gesamtergebnis addiert. Hier kann eine maximale Punktzahl von 52 erreicht werden. Zu Beurteilung der Dysarthrie werden im dritten Untertest zwei Punkte berücksichtigt. Hier können maximal acht Punkte erreicht werden. Im letzten Untertest wird die Okulomotorik beurteilt. Aus diesen drei Tests können maximal sechs Punkte resultieren.^{47, 48}

2.8 Bluttest auf high-sensitive Troponin-T

Allen Patienten wurde peripher venöses Blut abgenommen, nachdem sie sich 15 Minuten in Rückenlage befanden. Die Blutproben wurden sofort untersucht und das hsTNT im Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg bestimmt.

hsTNT wurde von uns als Biomarker gewählt, da es ein Marker für myokardiale Umbauprozesse in Richtung myokardialer Fibrose ist.³⁵

2.9 Statistik

Kontinuierliche Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder Median (Quartil) und kategoriale Variablen in Prozent angegeben. Für die Unterscheidung der kontinuierlichen Daten zwischen drei Gruppen wurden die Einweg-Varianzanalyse (ANOVA) verwendet und wenn erforderlich, entweder durch den Tukey oder Games-Howell Post-hoc-Test ergänzt. Nicht normalverteilte Variablen wurden vor der Analyse durch natürlichen Logarithmus oder invertierte Werte normalisiert. Kategoriale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test zwischen den Gruppen verglichen. Unterschiede der kontinuierlichen Daten zwischen der Baseline- und Follow-up-Untersuchung wurden mit dem Student's t-Test oder dem gepaarten Wilcoxon-Rangsummentest verglichen. Der Zusammenhang zwischen hsTNT und LE, Krankheitsstadium, EF und linksventrikulären Dicke der Hinterwand wurden mit dem Spearman Rangkorrelationskoeffizienten (r_s) untersucht. Ein zweiseitiger Wahrscheinlichkeitswert (p-Wert) kleiner 0,05 wurde als signifikant angesehen. Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS, Version 21 für Windows (SPSS) durchgeführt.²²

3 Auswertung des Gesamtkollektivs

3.1 Klinische Auswertung des Gesamtkollektivs

3.1.1 Klinische Daten

Die aus 32 Patienten bestehende Kohorte enthielt 69 % Männer (n=22) und war im Durchschnitt 33 ± 13 Jahre alt. Das Alter bei Diagnosestellung betrug 20 ± 12 Jahre.

Die Körpergröße der Patienten lag durchschnittlich bei 173 ± 11 cm, das Körpergewicht bei 70 ± 15 kg und der Body-Mass-Index (BMI) bei 23 ± 4 kg/m². Die Herzfrequenz lag bei 77 ± 15 / min. Der systolische Blutdruck betrug 116 ± 9 mmHg und der diastolische Blutdruck 72 ± 7 mmHg. Bei 22 % (n=7) der Patienten lag ein arterieller Hypertonus vor.

Eine Fettstoffwechselstörung wurde bei 31 % (n=10) der Patienten festgestellt. Obwohl Diabetes mellitus als eine häufige Manifestation bei Friedreich-Ataxie gilt⁵⁰, waren in unserer Kohorte nur 16 % (n=5) betroffen. Der ICARS Score war bei allen Patienten, mit 59 ± 19 Punkten (32 bis 95 Punkte), pathologisch.

Das hsTNT war mit $21,6 \pm 24,2$ ng/ml (5 bis 121,1 ng/ml) (Normwert < 14 ng/ml) ebenfalls erhöht. Ein Patient (3 %) litt zusätzlich an einer koronaren Herzkrankheit, die bereits zu einem Myokardinfarkt geführt hatte.

Tabelle 3: Allgemeine Daten der Friedreich-Patienten beim Follow-up

Geschlecht (m/w)	22/10 (69 %, 31 %)
Alter (Jahre)	33 ± 13
Alter bei Diagnosestellung (Jahre)	20 ± 12
Körpergröße (cm)	173 ± 11
Körpergewicht (kg)	70 ± 15
BMI (kg/m ²)	23 ± 4
Herzfrequenz (1/min)	77 ± 15
Systolischer Blutdruck (mmHg)	116 ± 9
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	72 ± 7
Bluthochdruck (ja/nein)	7/25 (22 %, 78 %)
Fettstoffwechselstörung (ja/nein)	10/22 (31 %, 69 %)
KHK (ja/nein)	1/31 (3 %, 97 %)
Diabetes mellitus (ja/nein)	5/27 (16 %, 84 %)
ICARS-Score	59 ± 19
hsTNT (ng/ml)	14,0 (9,1-21,3)

Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis

3.1.2 Magnetresonanztomographie

Bei 31 der 32 Studienteilnehmer wurde eine kardiale MRT durchgeführt. Bei einem Patienten war die Untersuchung aufgrund von Klaustrophobie nicht möglich.

21 (67,75 %) der untersuchten 31 Patienten wiesen ein LE-positives Myokard auf. Im Durchschnitt waren fünf (ein bis elf) Segmente nach dem 17-Segment-Modell der American Heart Association LE-positiv.

Drei Patienten wiesen LE-positive Segmente intramyokardial auf. Es waren jeweils ein, vier und sechs (im Durchschnitt 3,7) Segmente betroffen.

Neun Patienten wiesen eine diffuse Fibrose auf. Bei den Patienten waren zwei bis elf (im Durchschnitt 5,75) Segmente betroffen.

Eine diffuse intramyokardiale Fibrose ließ sich bei zwei Patienten finden, hier wiesen ein und drei (im Durchschnitt zwei) Segmente ein positives LE auf.

Bei jeweils einem Patienten war das LE subepikardial, transmural, intramyokardial und subepikardial, subendokardial und transmural, fokal und als diskrete fleckförmige Fibrose zu finden. Es waren zwei bis acht (im Durchschnitt 5,2) Segmente betroffen. Der eine Patient, bei dem eine transmurale Narbe im MRT gefunden wurde, hatte in der Vergangenheit einen ST-Hebungsinfarkt erlitten. Insgesamt wies er neun LE-positive Segmente auf, von denen vier auf den Myokardinfarkt und fünf auf die Kardiomyopathie der Friedreich-Ataxie zurückzuführen sind.

3.1.3 Fahrradergometrie

Die Fahrradergometrie konnte nur bei 8 der 32 Patienten (25 %) durchgeführt werden, da es den meisten Patienten auf Grund der Schwere ihrer neurologischen Beeinträchtigung nicht möglich war sich auf das Ergometer zu setzen. Bei allen Patienten, die an der Untersuchung teilnehmen konnten, war der Abbruchgrund muskuläre Erschöpfung in den Beinen. Kein Patient erreichte seine Zielherzfrequenz. Wie schon andere Untersuchungen zeigten, ist die Ergometrie eher mit der Schwere der neurologischen Symptome als der Schwere der Kardiomyopathie assoziiert.² Deshalb kann diese Untersuchung nicht zur Beurteilung der Kardiomyopathie herangezogen werden.

3.1.4 Einteilungskriterien

Durch Kombination der folgenden Parameter konnte bei fast allen Patienten (außer bei zwei Patienten, die zum Zeitpunkt der Untersuchung 50 und 68 Jahre alt waren) eine Kardiomyopathie festgestellt werden (n=30, 94 %):

- Negativierung der T-Wellen im Ruhe-EKG als Zeichen einer abnormalen Repolarisation
- linksventrikulärer enddiastolischer Diameter der Hinterwand ($\geq 11\text{mm}$) als Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie
- Präsenz von LE-positiven Segmenten im kardialen MRT als Zeichen myokardialer Fibrose
- der Biomarker hsTNT, als Zeichen myokardiale Schädigung
- die globale EF ($< 55\%$) als Zeichen der globalen linksventrikulären Funktion

Diese 30 Patienten wurden alle nach ihrer globalen linksventrikulären Funktion klassifiziert. Nach gängiger Praxis wurde die *end-stage Cardiomyopathy* durch eine reduzierte EF ($< 55\%$) definiert, welche bei acht Patienten (25 % der Kohorte, 27 ± 7 Jahre) nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse der drei Gruppen *no Cardiomyopathy*, *Cardiomyopathy* und *end-stage Cardiomyopathy* finden sich in Kapitel 3.2 und in Tabelle 5.

Die übrigen 22 Patienten mit einer Kardiomyopathie wurden weiter nach der Anwesenheit von linksventrikulärer Hypertrophie ($\text{LVPWD} \geq 11\text{mm}$) und einem LE-positiven Myokard in die Gruppen *early Cardiomyopathy*, *intermediate Cardiomyopathy* und *severe Cardiomyopathy* eingeteilt. Die Ergebnisse zu diesen Gruppen sind in Kapitel 3.3 und Tabelle 7 aufgeführt.

Tabelle 4: Übersicht der Einteilungskriterien

		<i>no CM</i>	<i>early CM</i>	<i>intermediate CM</i>	<i>severe CM</i>	<i>end-stage CM</i>
EKG	T-Wellen Negativierung	-	++	++	++	++
Echo	Verdickte LVPWD	-	-	+	+/-	+/-
MRT	LE	-	-	-	++	++
Biomarker	hsTNT Erhöhung	-	-	+/-	+	++
Echo	EF < 55 %	-	-	-	-	++

Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis

3.2 Klinische Auswertung der drei Gruppen *no Cardiomyopathy*, *Cardiomyopathy* und *end-stage Cardiomyopathy*

3.2.1 Einteilungskriterien

Die Patienten, die der *no Cardiomyopathy*-Gruppe zugeordnet wurden, weisen keinerlei pathologische Veränderungen in der kardialen Diagnostik auf (n=2,6 % der untersuchten Patienten).

Patienten mit einer erniedrigten EF in der Echokardiographie (n=8, 25 %) wurden nach gängiger Praxis in die *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe eingeteilt.

Alle anderen Patienten (n=22, 69 %) wurden der *Cardiomyopathy*-Gruppe zugeordnet.

3.2.2 Klinische Daten

Durch Auswertung der klinischen Daten konnte festgestellt werden, dass die Patienten in den Gruppen *Cardiomyopathy* und *end-stage Cardiomyopathy* signifikant jünger als die Patienten ohne Kardiomyopathie waren. Das Alter bei Diagnosestellung ist bei der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe signifikant geringer im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen.

Insgesamt nahmen zwar mehr Männer (69 %, n=22) an der Studie teil, es konnte jedoch keine geschlechterspezifische Verteilung in den einzelnen Gruppen beobachtet werden.

Der BMI der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe ist mit $20 \pm 3 \text{ kg/m}^2$ noch im Normbereich, aber signifikant geringer als der der *Cardiomyopathy*-Gruppe und scheint auch geringer als der der *no Cardiomyopathy*-Gruppe zu sein.

Kein Patient aus der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe litt an arterieller Hypertonie. Ein Patient (50 %) aus der *no Cardiomyopathy*-Gruppe und sechs (27 %) aus der *Cardiomyopathy*-Gruppe hatten eine arterielle Hypertonie.

Ein Patient (12,5 %) aus der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe litt an einer Koronaren Herzkrankheit.

An einer Fettstoffwechselstörung litten in der *no Cardiomyopathy*-Gruppe die Hälfte der Patienten ($n=1$), in der *Cardiomyopathy*-Gruppe 41 % ($n=9$) und in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe kein Patient.

Diabetes konnte bei keinem Patienten der *no Cardiomyopathy*-Gruppe, aber bei 9 % ($n=2$) der *Cardiomyopathy*-Gruppe und bei 37,5 % ($n=3$) der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe nachgewiesen werden.

3.2.3 Echokardiographie

Der LVEDD und der LVESD befanden sich bei allen drei Gruppen im Bereich der Norm, jedoch war der LVESD der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe im Vergleich zu der *no Cardiomyopathy*-Gruppe signifikant vergrößert.

Die FS war bei der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe erniedrigt.

Der LVPWD und IVSD unterschieden sich kaum in den einzelnen Gruppen (Werte siehe Tabelle 5).

Der linksventrikuläre Massenindex ($91 \pm 18 \text{ g/m}^2$) war in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe signifikant gegenüber den Patienten der anderen beiden Gruppen erhöht.

Die EF war in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe mit $48 \pm 4 \%$ gegenüber den anderen beiden Gruppen signifikant erniedrigt.

Der LAD war in allen Gruppen im Normbereich, bei der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe war er im Vergleich zu den anderen beiden leicht vergrößert.

Beide Patienten ohne Kardiomyopathie wiesen eine abnormale diastolische Funktion auf. 77% (n=17) der Patienten der *Cardiomyopathy*-Gruppe zeigten eine normale diastolische Funktion und 23 % (n=5) eine abnormale Funktion. In der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe hatten 37,5 % (n=3) der Patienten eine normale diastolische Funktion, 25 % (n=2) eine abnormale. 37,5 % (n=3) der Patienten zeigten eine fortgeschrittene diastolische Dysfunktion, 12,5 % (n=1) eine pseudonormale und 25 % (n=2) eine restriktive Füllung.

Der globale longitudinale Strain lag in den beiden Gruppen *no Cardiomyopathy* (-21 ± 4 %) und *Cardiomyopathy* (-18 ± 3 %) in Normbereich. In der Gruppe *end-stage Cardiomyopathy* war der globale longitudinale Strain im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant erniedrigt (-13 ± 2 %).

3.2.4 Magnetresonanztomographie

Alle Patienten der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe (n=8) wiesen in der kardialen MRT LE-positive Segmente auf. In der *Cardiomyopathy*-Gruppe waren es 62 % der Studienteilnehmer (n=13), in der *no Cardiomyopathy*-Gruppe keiner.

Die Anzahl der LE positiven Segmente unterschied sich nicht signifikant in den Gruppen mit Kardiomyopathie. In der *Cardiomyopathy*-Gruppe waren $4,5 \pm 3,5$ Segmente LE positiv, in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe $5,9 \pm 3,7$.

Die EF der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe war mit 47 ± 6 % signifikant niedriger im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen. Diese wiesen Normalwerte für die EF auf.

Das Herzzeitvolumen unterschied sich zwischen den verschiedenen Gruppen nicht signifikant, jedoch war die *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe mit $4,6 \pm 1,9$ l/min gerade noch normwertig und im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen erniedrigt.

Die linksventrikuläre Masse nach Devereux (siehe Methodik 2.2.1) war bei der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe (93 ± 21 g/m²) signifikant höher als bei den

anderen beiden Gruppen (*no Cardiomyopathy* $50 \pm 8 \text{ g/m}^2$, *Cardiomyopathy* $66 \pm 14 \text{ g/m}^2$).

3.2.5 Ruhe-Elektrokardiographie

Im Ruhe-EKG zeigten sich interessanterweise kaum signifikante Unterschiede zwischen der *end-stage*-Gruppe und den anderen beiden Kardiomyopathie-Gruppen. Lediglich die Dauer der P-Welle war in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant kürzer, aber immer noch im Normbereich. Dasselbe traf für die PQ-Zeit der *Cardiomyopathy*- und der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe im Vergleich zur *no Cardiomyopathy*-Gruppe zu.

Die QT-Dauer war bei allen Gruppen in der Norm.

Ein Patient aus der *Cardiomyopathy*-Gruppe zeigte Vorhofflimmern, alle anderen Patienten einen Sinusrhythmus. ST-Hebungen könnten bei 50 % (n=11) der Patienten in der *Cardiomyopathy*-Gruppe und 75 % (n=6) der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe gefunden werden. Alle Patienten der *Cardiomyopathy*-Gruppe wiesen T-Negativierungen im Ruhe-EKG auf, aber kein Patient aus der *no Cardiomyopathy*-Gruppe.

Ein Patient aus der *end-stage*-Gruppe wies einen Rechtschenkelblock auf.

Bei keiner der Gruppen ließ sich im Mittel ein positiver Sokolov-Lyon-Index als Zeichen für linksventrikuläre Hypertrophie nachweisen.

3.2.6 Langzeit-Elektrokardiographie

Alle Patienten der Studie erhielten ein Langzeit-EKG, um ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen zu erfassen und zu quantifizieren. Auf die Ergebnisse der einzelnen Gruppen werde ich in Kapitel 3.3.6 näher eingehen.

3.2.7 International Cooperative Ataxia Rating Scale

Sowohl bei den Patienten ohne Herzbeteiligung, als auch bei den Patienten mit Kardiomyopathie und *end-stage Cardiomyopathy* war der ICARS Score hoch. Bei den Patienten ohne Herzbeteiligung lag er bei 61 ± 5 , bei den Patienten mit Kardiomyopathie bei 55 ± 19 und bei den Patienten mit *end-stage Cardiomyopathy* bei 70 ± 20 . Ein signifikanter Unterschied konnte nicht festgestellt werden.

3.2.8 High-sensitive Troponin

Der Median des hsTNT (Normwert < 14 pg/ml) war sowohl bei den Patienten ohne Kardiomyopathie (8,9 pg/ml (8,4 - 9,3)) als auch bei den Patienten mit Kardiomyopathie (12,4 pg/ml (8,4 - 18,5)) im Normbereich. Die hsTNT-Werte der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe waren signifikant erhöht (23,0 pg/ml (19,3 - 38,2)). Erhöhte hsTNT-Werte korrelieren signifikant ($p < 0,001$) mit dem Auftreten von LE-positiven Segmenten im Myokard.

Tabelle 5: Gruppen Charakteristika der drei Gruppen

	<i>no CM</i>	<i>CM</i>	<i>end-stage CM</i>
	n=2	n=22	n=8
Allgemeine Daten			
Geschlecht (m/w)	1/1 (50%, 50%)	14/8 (64%, 36%)	7/1 (87.5%, 12.5%)
Alter (Jahre)	59 ± 13	33 ± 12*	27 ± 7*
Alter bei Diagnosestellung	41 ± 6	22 ± 12	12 ± 5*†
Größe (cm)	179 ± 16	173 ± 9	170 ± 14
Gewicht (kg)	82 ± 16	73 ± 14	60 ± 15
BMI (kg/m ²)	25 ± 0,5	24 ± 3	20 ± 3†
Klinische Daten			
HF (1/min)	70 ± 2	78 ± 14	77 ± 17
Systolischer RR (mmHg)	119 ± 4	116 ± 7	114 ± 13
Diastolischer RR (mmHg)	80 ± 6	72 ± 7	69 ± 7
Bluthochdruck (j/n)	1/1 (50%, 50%)	6/16 (27%, 73%)	0/8 (0%, 100%)
Fettstoffwechselstörung (j/n)	1/1 (50%, 50%)	9/13 (41%, 59%)	0/8 (0%, 100%)
KHK (j/n)	0/2 (0%, 100%)	0/22 (0%, 100%)	1/7 (12,5%, 87,5%)
Diabetes (j/n)	0/2 (0%, 100%)	2/20 (9%, 91%)	3/5 (37,5%, 62,5%)
ICARS Score	61 ± 5	55 ± 19	70 ± 20
hsTNT (ng/ml)	8,9 (8,4 - 9,3)	12,4 (8,4 - 18,5)	23,0 (19,3 - 38,2)*†
Ruhe-EKG			
Sinusrhythmus (j/n)	2/0 (100%, 0%)	21/1 (95,5%, 4,5%)	8/0 (100%, 0%)
ST-Hebung (j/n)	0/2 (0%, 100%)	11/11 (50%, 50%)	6/2 (75%, 25%)
T-Negativierung (j/n)	0/2 (0%, 100%)	21/0 (100%, 0%)	8/0 (100%, 0%)
LSB (j/n)	0/2 (0%, 100%)	0/22 (0%, 100%)	0/8 (0%, 100%)
RSB (j/n)	0/2 (0%, 100%)	0/22 (0%, 100%)	1/7 (87,5%, 12,5%)
P-Dauer (ms)	100 ± 0	92 ± 9	79 ± 11*†
PQ-Dauer (ms)	183 ± 24	139 ± 23*	129 ± 19*
QT-Dauer (ms)	414 ± 37	353 ± 48	381 ± 65
LV-Sokolow-Index (mV)	3,1 ± 2,5	2,6 ± 1,1	2,0 ± 1,6
RV-Sokolow-Index (mV)	0,7 ± 0,7	0,5 ± 0,4	0,9 ± 0,6

Langzeit-EKG

Durchschnittliche HF (1/min)	75 ± 0	80 ± 20	79 ± 12
Maximale HF (1/min)	105 ± 28	137 ± 29	130 ± 25
Minimale HF (1/min)	61 ± 1	55 ± 9	54 ± 9
Nachtabenkung (j/n)	1/1 (50%, 50%)	20/1 (95%, 5%)	8/0 (100%, 0%)
Pausen (j/n)	0/2 (0%, 100%)	1/21 (4,5%, 95,5%)	0/8 (0%, 100%)
Supraventrikuläre Extrasystolen (Isoliert/Couplet/Triplet/Salve)	0/0/0/0 (0%, 0%, 0%, 0%)	17/10/2/3 (77%, 45%, 9%, 14%)	7/4/0/3 (87,5%, 50%, 0%, 37,5%)
Ventrikuläre Extrasystole (Isoliert/Couplet/Triplet/Salve)	0/0/0/0 (0%, 0%, 0%, 0%)	12/6/1/0 (54,5%, 27%, 4,5%, 0%)	8/4/0/0 (75%, 50%, 0%, 0%)

Echokardiographie

LVEDD (mm)	44 ± 11	45 ± 5	46 ± 6
LVESD (mm)	31 ± 8	30 ± 4	37 ± 8†
FS (%)	35 ± 5	34 ± 5	27 ± 8
IVSD (mm)	9,5 ± 0,7	9,7 ± 0,9	9,8 ± 1,4
LVPWD (mm)	9,5 ± 0,7	9,5 ± 0,8	9,5 ± 1,3
LVMI (g/m ²)	68 ± 11	78 ± 12	91 ± 18*†
EF (%)	67 ± 7	63 ± 7	48 ± 4*†
LAD (mm)	34 ± 5	34 ± 4	35 ± 8
Normale /abnormale diastolische Funktion / pseudonormale / restriktive Füllung	0/2/0/0	17/5/0/0	3/2/1/2
Globaler longitudinaler Strain (%)	-21 ± 4	-18 ± 3	-13 ± 2*†

Kardiales MRT

LE (j/n)	0/2 (0%, 100%)	13/8 (62%, 38%)	8/0 (100%, 0%)
Anzahl der LE+ Segmente (n)	-	4,5 ± 3,5	5,9 ± 3,7
EF (%)	69 ± 0	63 ± 9	47 ± 6*†
HZV (l/min)	5,5 ± 0,3	5,8 ± 1,4	4,6 ± 1,9
LVMI (g/m ²)	50 ± 8	66 ± 14	93 ± 21*†

*p < 0,05 vs. *no CM*; †p < 0,05 vs. *CM*

Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis

3.3 Klinische Auswertung der fünf Gruppen *no*, *early*, *intermediate*, *severe* und *end-stage* *Cardiomyopathy*

3.3.1 Einteilungskriterien

Die Einteilungskriterien für die *no* und *end-stage* *Cardiomyopathy*-Gruppe sind bei dieser Einteilung in fünf Gruppen identisch mit den Einteilungskriterien der drei Gruppen. Es wird zusätzlich eine Unterteilung der *Cardiomyopathy*-Gruppe, das sind 69 % (n=22) der untersuchten Kohorte, in *early*, *intermediate* und *severe* *Cardiomyopathy* vorgenommen.

Die *early* *Cardiomyopathy* wird alleinig durch T-Negativierungen im Ruhe-EKG charakterisiert. 16 % (n=5) der untersuchten Patienten wiesen ausschließlich diese Veränderung in den durchgeführten Untersuchungen auf.

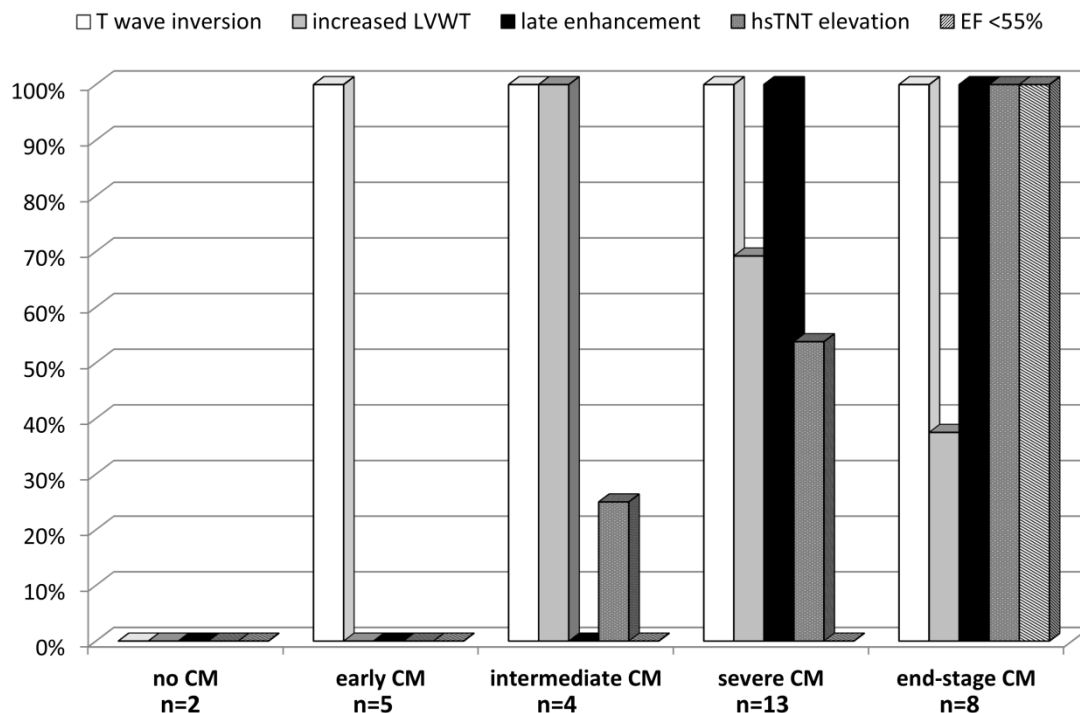
Patienten, die zusätzlich zur T-Negativierung eine linksventrikuläre Hypertrophie (LVPWD \geq 11 mm) aufwiesen, wurden der *intermediate* *Cardiomyopathy*-Gruppe zugeordnet. Dieser Gruppe ließen sich 12 % (n=4) der untersuchten Patienten zuordnen. Per Definition wies kein Patient dieser beiden Gruppen ein LE-positives Myokard auf.

Wiesen Patienten zusätzlich zu den oben genannten Parametern (T-Negativierung und linksventrikuläre Hypertrophie der Hinterwand) ein LE-positives Myokard im kardialen MRT, sowie erhöhtes hsTNT auf, erfolgte eine Zuordnung in die *severe* *Cardiomyopathy*-Gruppe. 41 % (n=13) unserer Kohorte ließen sich dieser Gruppe zuordnen.

Wie schon in 3.2.1 erwähnt, ist die *end-stage* *Cardiomyopathy*-Gruppe (n=8) durch eine reduzierte EF und des Weiteren durch ein LE-positives Myokard, sowie erhöhte hsTNT-Werte und T-Negativierungen im EKG definiert. Eine linksventrikuläre Hypertrophie gehört nicht zu den Klassifikationskriterien, da bei

diesen Patienten im Vergleich zu den retrospektiven Daten ein Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie festgestellt werden konnte. Abbildung 3 zeigt die eben genannten Kriterien für die Einteilung und deren Verteilung in die fünf verschiedenen Kardiomyopathie-Gruppen.

Abbildung 3: Überblick über die Schlüsselparameter für die Einteilung der Stadien der Kardiomyopathie



a) negative T-Wellen im Ruhe-EKG (ja/nein) als Zeichen einer abnormalen Repolarisation, b) verdickter enddiastolischer Diameter der Hinterwand (LVPWD \geq 11mm) als Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie, c) LE-positives Myokard (ja/nein) als Zeichen myokardialer Fibrose, d) erhöhtes high-sensitive Troponin (hsTNT \geq 14pg/ml) als Zeichen für myokardiale Schädigung, und e) reduzierte EF (< 55 %) als Zeichen der globalen linksventrikulären Funktion

3.3.2 Klinische Daten

Durch Auswertung der klinischen Daten aller 32 Patienten konnte in Bezug auf den ihnen nach Schweregrad zugeordneten fünf Kardiomyopathie-Gruppen ein signifikanter Unterschied im Alter der Patienten festgestellt werden. Die Patienten in den Gruppen mit LE-positivem Myokard (*severe* und *end-stage Cardiomypathy*-Gruppen) waren signifikant jünger als die Patienten ohne Herzbeteiligung (*no Cardiomypathy* 59 ± 13 , *severe Cardiomypathy* 32 ± 11 , *end-stage Cardiomypathy* 27 ± 7 Jahre).

Auch das Alter bei Diagnosestellung unterschied sich in der *end-stage Cardiomypathy*-Gruppe von den anderen Studienteilnehmern signifikant ($p < 0,029$). Die Patienten waren bei Diagnosestellung erst 12 ± 5 Jahre alt.

Wie auch bei der Einteilung in die drei Gruppen war der BMI in der *end-stage Cardiomypathy*-Gruppe der niedrigste, allerdings war der Unterschied auf Grund der kleineren Gruppengrößen nicht signifikant.

In der *severe Cardiomypathy*-Gruppe litten die wenigsten Patienten an einer arteriellen Hypertonie. In der *end-stage Cardiomypathy*-Gruppe war es sogar kein Patient.

In allen Gruppen, bis auf die *end-stage Cardiomypathy*-Gruppe, litten Patienten an einer Fettstoffwechselstörung. In der *severe Cardiomypathy*-Gruppe waren es mit 54 % die meisten.

Ein Patient aus der *end-stage Cardiomypathy*-Gruppe hatte eine Koronare Herzkrankheit.

Ein Diabetes mellitus war nur bei Patienten mit LE-positiven Segmenten im Myokard zu finden (*severe Cardiomypathy* 15 % (n=2), *end-stage Cardiomypathy* 37,5 % (n=3)).

Die genauen klinischen Daten sind Tabelle 7 zu entnehmen.

3.3.3 Echokardiographie

Der LVEDD war bei allen Kardiomyopathie-Gruppen in der Norm, so auch der LVESD. Jedoch konnte beim LVESD ein signifikanter Unterschied zwischen der

end-stage Cardiomyopathy-Gruppe (36 ± 5 mm) und der *early Cardiomyopathy*-Gruppe (31 ± 3 mm) festgestellt werden.

Die Verkürzungsfraction (FS) lag im Mittel bei allen Patientengruppen in der Norm. Bei der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe war der Mittelwert gerade noch im Normbereich (27 ± 8 %), die Standardabweichung zeigte aber, dass einige Patienten dieser Gruppe eine reduzierte FS hatten.

Die LVPWD war im Mittel bei allen Patientengruppen im Normbereich (< 10 mm), die IVSD war lediglich in der *intermediate Cardiomyopathy*-Gruppe hypertrophiert.

Der linksventrikuläre Massenindex in Bezug auf die Körperoberfläche befand sich bei allen Patientengruppen im Normbereich, allerdings war eine Erhöhung dieses Indexes bei den Gruppen *severe* (82 ± 10 g/m²) und *end-stage Cardiomyopathy* (91 ± 18 g/m²) zu sehen. Daher kann man sagen, dass sich der linksventrikuläre Massenindex mit fortschreitendem Stadium der Kardiomyopathie vergrößert.

Die EF war bei der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe (48 ± 4 %) im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant erniedrigt.

Das linke Atrium war bei allen fünf Gruppen im Mittel normwertig.

Beide Patienten aus der *no Cardiomyopathy*-Gruppe wiesen eine abnormale diastolische Funktion auf, alle fünf Patienten aus der *early Cardiomyopathy*-Gruppe eine normale. 77 % (n=10) der Patienten der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe zeigten eine normale und 23 % (n=3) eine abnormale diastolische Funktion. Fortgeschrittene Stadien der diastolischen Dysfunktion waren erst in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe zu sehen, es waren 38 % (n=3) davon betroffen. Ein Patient zeigt eine pseudonormale, zwei Patienten eine restriktive Füllung. Zwei Patienten wiesen eine abnormale, drei Patienten eine normale diastolische Funktion auf.

Der globale longitudinale systolische Strain war in den Gruppen *no* ($- 21 \pm 4$ %), *early* ($- 19 \pm 3$ %) und *intermediate Cardiomyopathy* ($- 18 \pm 2$ %) im Normbereich. In der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe sah man bereits einen erniedrigten globalen longitudinalen systolischen Strain ($- 17 \pm 3$ %) und in der *end-stage*-Gruppe einen signifikant reduzierten globalen longitudinalen

systolischen Strain ($-13 \pm 2\%$). Zwar war der globale longitudinale systolische Strain erst in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe signifikant erniedrigt, aber es war bereits eine sukzessive Erniedrigung mit Fortschreiten der Kardiomyopathie zu sehen.

Vergleicht man die morphologischen Ergebnisse der Echokardiographien dieser Studie mit den Echokardiographien, die im Rahmen der MICONOS-Studie über einen Zeitraum von fünf Jahren erhoben worden sind, lässt sich ein signifikanter Rückgang der Dicke der enddiastolischen linksventrikulären Hinterwand bei Patienten in fortgeschrittenen Stadien der Kardiomyopathie (*severe Cardiomyopathy* von $10,9 \pm 1,9$ mm auf $9,7 \pm 0,9$ mm, *end-stage Cardiomyopathy* von $10,7 \pm 1,2$ mm auf $9,5 \pm 1,3$ mm) beobachten. Hingegen nahm bei Patienten in Anfangsstadien der Kardiomyopathie die Wanddicke zu (*early Cardiomyopathy* $8,8 \pm 0,5$ mm auf $9,0 \pm 0,7$ mm, *intermediate Cardiomyopathy* $9,3 \pm 0,5$ mm auf $9,8 \pm 0,5$ mm).

Der linksventrikuläre enddiastolische und endsystolische Durchmesser waren im Vergleich zur Baseline-Untersuchung bei den *end-stage Cardiomyopathy*-Patienten signifikant vergrößert (von 42 ± 7 mm auf 46 ± 6 mm bzw. von 29 ± 6 mm auf 36 ± 5 mm) (Tabelle 6).

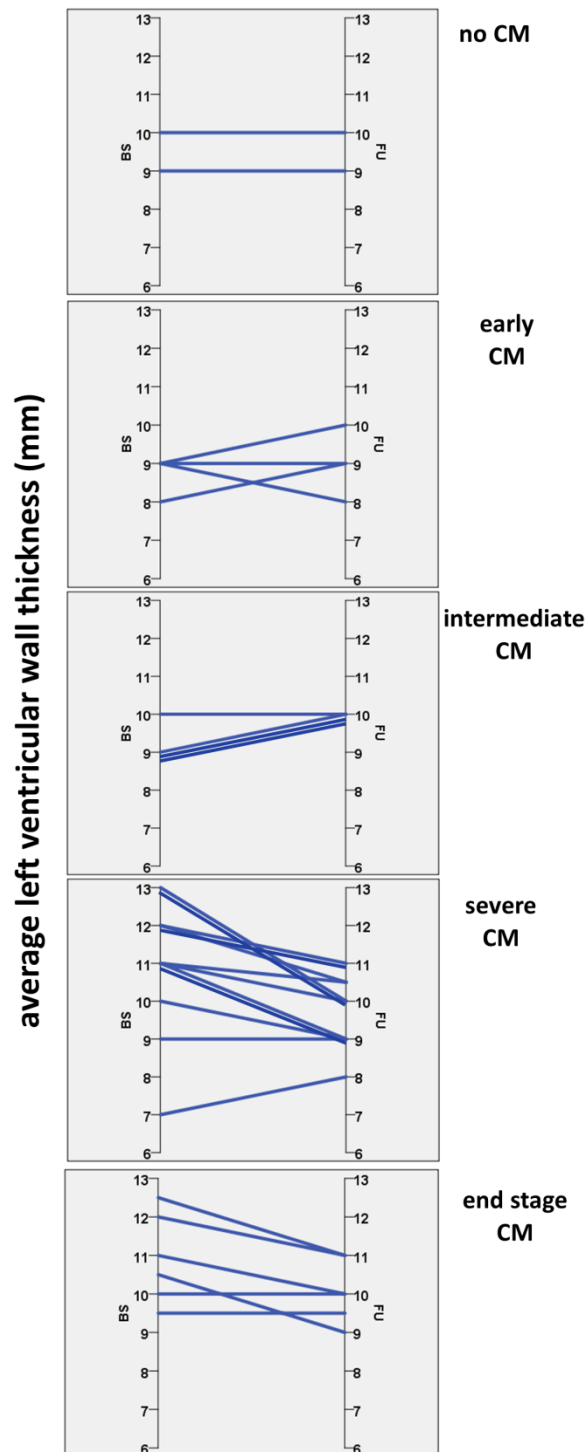
Die individuelle Veränderung der enddiastolischen linksventrikulären Wanddicke zeigt Abbildung 4.

Tabelle 6: Veränderung der echokardiographisch gemessenen linksventrikulären Geometrie und der systolischen Funktion zwischen der Baseline- und Follow-up-Untersuchung

		<i>no CM</i> n=2	<i>early CM</i> n=5	<i>intermediate CM</i> n=4	<i>severe CM</i> n=13	<i>end-stage CM</i> n=8
LVEDD (mm)	Baseline	41 ± 6	41 ± 2	44 ± 2	44 ± 8	42 ± 7
	Follow-up	44 ± 11	44 ± 3	45 ± 5	45 ± 5	46 ± 6*
LVESD (mm)	Baseline	29 ± 12	25 ± 4	30 ± 5	28 ± 5	29 ± 6
	Follow-up	31 ± 8	31 ± 3	31 ± 5	29 ± 4	36 ± 5*
LVPWD (mm)	Baseline	9,5 ± 0,7	8,8 ± 0,5	9,3 ± 0,5	10,9 ± 1,9	10,7 ± 1,2
	Follow-up	9,5 ± 0,7	9,0 ± 0,7	9,8 ± 0,5	9,7 ± 0,9*	9,5 ± 1,3*
EF (%)	Baseline	72 ± 9	70 ± 5	65 ± 6	65 ± 6	62 ± 8
	Follow-up	67 ± 7	66 ± 8	64 ± 5	61 ± 7	48 ± 4*

*p < 0,05 vs. Baseline-Untersuchung

Abbildung 4: Durchschnittliche Linksventrikuläre Wanddicke Baseline vs. Follow-up



Die Veränderung individueller Daten (dargestellt durch die einzelnen Linien) der linksventrikulären end-diastolischen Wanddicke (Septum + Hinterwand) während des 5-Jahres-Follow-ups. Die Linien sind jeweils in den verschiedenen Kardiomyopathie-Stadien dargestellt.

3.3.4 Magnetresonanztomographie

Patienten mit LE-positiven Segmenten wurden, wie bereits erwähnt, abhängig von ihrer EF der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe bzw. der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe zugeordnet.

Die Patienten in der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe (n=13, 41 %) wiesen nach dem 17-Segment-Modell der American Heart Association ein bis elf betroffene Segmente auf. Bei einem Patienten konnte keine Aussage zur genauen Anzahl der betroffenen Segmente gemacht werden, da wegen eines Softwarefehlers nur die kurze Achse, nicht aber die lange Achse untersucht werden konnte. Im Durchschnitt waren in dieser Gruppe $4,5 \pm 3,5$ Segmente LE-positiv.

Bei den meisten Patienten der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe (n=8, 62 %) konnte im kardialen MRT eine diffuse Fibrose festgestellt werden. Eine diffuse intramyokardiale Fibrose fand sich bei zwei Patienten (15 %). Subendokardiale und transmurale, fokale und diskret fleckförmige Fibrose konnte bei jeweils einem Patienten (8 %) aus dieser Gruppe festgestellt werden.

Patienten der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe, 25 % (n=8) aller untersuchten Patienten, wiesen ebenfalls LE-positive Segmente auf. Bei den verschiedenen Patienten dieser Gruppe waren ein bis elf Segmente betroffen, im Durchschnitt waren es $5,9 \pm 3$. Die Anzahl der betroffenen Segmente ist bei der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe zwar höher, jedoch ohne signifikanten Unterschied ($p = 0,323$).

Ein Patient der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe konnte den Atemkommandos während der Untersuchung nicht folgen und daher war eine genaue Angabe über Lokalisation und Anzahl der LE-positiven Segmente nicht möglich. Da dieser Patient eine reduzierte EF aufwies, war eine eindeutige Stadienzuordnung möglich.

In der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe wiesen 38 % der Patienten (n=3) eine intramyokardiale Fibrose auf. Jeweils ein Patient dieser Gruppe wies eine subepikardiale, transmurale, intramyokardiale und subepikardiale, subendokardiale und transmurale Fibrose auf. Eine diffuse Fibrose, die in der

severe Cardiomyopathy-Gruppe der Großteil der Patienten (62 %, n=8) aufwies, zeigte in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe nur ein Patient.

Die Verteilung der LE-positiven Segmente war ungleichmäßig, eine quantitative Aussage war daher nicht möglich.

Die EF in der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe (per Definition normale EF > 55 %) liegt bei 61 ± 7 %, unterschied sich aber signifikant von der EF der Patienten, ohne Herzbeteiligung. Deren EF lag bei 69 ± 0 %.

Nach den Klassifikationskriterien hatten alle Patienten in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe eine reduzierte EF. Diese lag bei 47 ± 6 % und wies einen signifikanten Unterschied sowohl zu der Patientengruppe ohne Kardiomyopathie (61 ± 7 %) als auch zur *early Cardiomyopathy*-Gruppe (70 ± 11 %) auf.

Das Herzzeitvolumen (HZV) war bei der *severe* und *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe im Vergleich zur *early*- und *intermediate*-Gruppe nicht signifikant verringert.

Die linksventrikuläre Masse, ermittelt durch die Devereux-Formel (siehe Methodik 2.2.1), ist in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe signifikant zur *no*, *early* und *severe Cardiomyopathy*-Gruppe größer. Auch im Vergleich zur *intermediate Cardiomyopathy*-Gruppe lag eine Vergrößerung vor, allerdings ist diese Gruppe (n=4) zu klein, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen. Die genauen Werte sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

3.3.5 Ruhe-Elektrokardiographie

Bis auf einen Patienten aus der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe waren alle Patienten im Sinusrhythmus. Dieser eine Patient hatte Vorhofflimmern. ST-Streckenhebungen ließen sich bei 53 % aller untersuchten Patienten finden. Kein Patient ohne Kardiomyopathie wies eine ST-Streckenhebung auf. Bei der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe waren es 75 %. Eine T-Negativierung fand sich bei allen Patienten mit Kardiomyopathie, aber bei keinem Patienten ohne

Herzbeteiligung. Hier zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Herzbeteiligung und ohne. Die Dauer der P-Welle war bei allen Patienten in der Norm (50 bis 100 ms), jedoch konnte bei Patienten aus der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe eine signifikant kürzere Dauer der P-Welle im Vergleich zur *no Cardiomyopathy*-Gruppe und der *early Cardiomyopathy*-Gruppe festgestellt werden. Der Durchschnitt der PQ-Zeit war ebenfalls bei allen Gruppen in der Norm, doch auch hier konnte bei der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe eine signifikant kürzere Dauer im Vergleich zur *early Cardiomyopathy* festgestellt werden. Die QT-Zeit war bei allen Gruppen in der Norm und wies keine signifikanten Unterschiede untereinander auf. Die Berechnung der linksventrikulären Hypertrophie durch den Sokolov-Lyon-Index konnte nur bei der *intermediate Cardiomyopathy*-Gruppe eine linksventrikuläre Hypertrophie zeigen. Bei allen anderen Patientengruppen lag dieser Wert im Normbereich. Eine rechtsventrikuläre Hypertrophie, berechnet nach dem Sokolov-Lyon-Index-II, konnte in keiner Patientengruppe nachgewiesen werden. Ein Patient aus der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe wies einen Rechtsschenkelblock im EKG auf.

3.3.6 Langzeit-Elektrokardiogramm

Die Herzfrequenz war bei allen Gruppen in der Norm. Eine Nachtabsenkung zeigte sich bei allen, außer bei zwei Patienten (ein Patient ohne Herzbeteiligung, aber mit arterieller Hypertonie und ein Patient aus der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe ohne arterielle Hypertonie).

Relevante Bradykardien und Tachykardien wurden während der Langzeit-EKG-Messung bei keinem Patienten festgestellt.

Das wichtigste Ergebnis waren supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, die vor allem in den fortgeschrittenen Stadien der Kardiomyopathie vorkommen. In der *no Cardiomyopathy*-Gruppe konnten keine supraventrikulären Arrhythmien, in der *early* und *intermediate Cardiomyopathy*-Gruppe nur vereinzelte isolierte supraventrikuläre Arrhythmien und Couplets festgestellt werden. Mit

steigendem Schweregrad der Herzbeteiligung stieg die Anzahl der supraventrikulären Arrhythmien, sodass in der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe neben isolierten supraventrikulären Arrhythmien (85 %, n=11) und supraventrikulären Couplets (61 %, n=8), 23 % (n=3) der Patienten supraventrikulären Triplets und 8 % (n=1) supraventrikulären Salven zeigten. In der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe wiesen sogar fast alle Patienten (87,5 %, n=7) isolierte supraventrikuläre Arrhythmien, 50 % (n=4) supraventrikuläre Couplets und 37,5 % (n=3) supraventrikuläre Salven auf.

Im Gegensatz dazu konnten keine gravierenden ventrikulären Herzrhythmusstörungen nachgewiesen werden. Lediglich ein Patient (20 %) aus der *early Cardiomyopathy*-Gruppe wies ventrikuläre Couplets auf, in der *intermediate Cardiomyopathy*-Gruppe waren ausschließlich isolierte ventrikuläre Arrhythmien (75 %, n=4) zu finden. Weder in der *severe* noch in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe konnten ventrikuläre Salven nachgewiesen werden. Ein ventrikuläres Triplet konnte in der gesamten Kohorte nur bei einem Patienten (3,125 %) aus der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe gefunden werden. Isolierte ventrikuläre Arrhythmien zeigten 61,5 % (n=8) in der *severe* und 75 % (n=8) in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe. Ventrikuläre Couplets zeigten sich bei 38,5 % der *severe* (n=5) und der Hälfte der Patienten (n=4) der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe.

3.3.7 International Cooperative Ataxia Rating Scale

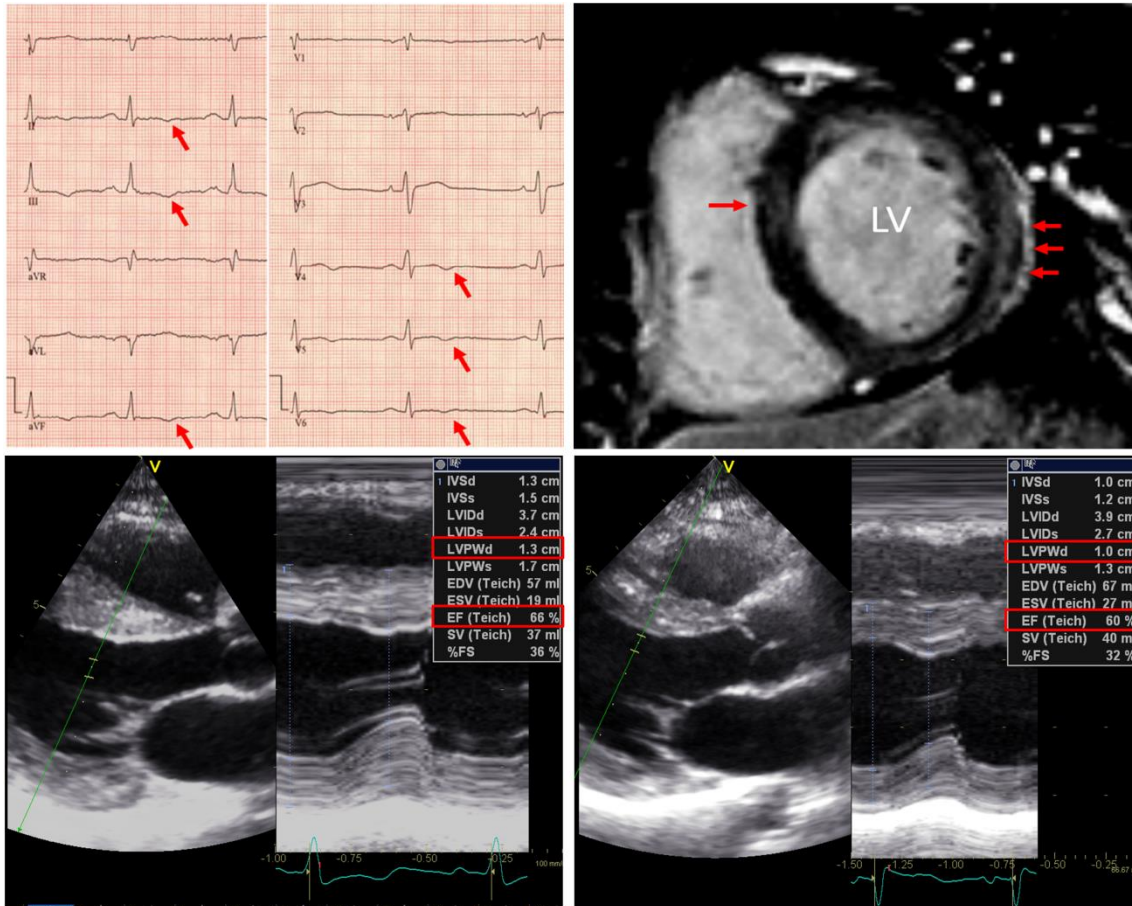
Der ICARS Score war in allen Kardiomyopathie-Gruppen recht hoch. In der *no Cardiomyopathy*-Gruppe betrug er 61 ± 5 , in der *early Cardiomyopathy*-Gruppe 43 ± 17 , in der *intermediate Cardiomyopathy*-Gruppe 45 ± 6 , in der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe 62 ± 19 und in der *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe 70 ± 20 . Es konnte daher kein Zusammenhang zwischen der neurologischen Beteiligung und der Schwere der Kardiomyopathie festgestellt werden.

3.3.8 High-sensitive Troponin

Der Median des hsTNT (Normwert < 14 pg/ml) war bei Patienten ohne Kardiomyopathie (8,9 pg/ml (8,4 - 9,3)), bei Patienten mit *early* (7,2 pg/ml (5,4 - 9,9)) und *intermediate Cardiomypathy* (10,8 pg/ml (11,5 - 22,1)) nicht erhöht. Bei Patienten mit *severe Cardiomypathy* war er leicht erhöht (14,8 pg/ml (11,5 - 22,1)). Die *end-stage Cardiomypathy*-Gruppe wies ein signifikante ($p < 0,001$) Erhöhung der hsTNT-Werte im Vergleich zu Patienten ohne Herzbeteiligung und mit *early Cardiomypathy* auf.

Erhöhte hsTNT-Werte korrelieren signifikant ($p < 0,001$) mit dem Auftreten von LE-positiven Segmenten im Myokard.

Abbildung 5: Typisches Beispiel einer 26-jährigen Friedreich-Ataxie-Patientin mit severe *Cardiomyopathy*



Oben links: Negative T-Wellen im Ruhe-EKG. **Oben rechts:** Unregelmäßiges LE-positive Regionen im linken Ventrikel durch kardiales MRT. **Links unten:** Retrospektive M-Mode Echokardiographie mit linksventrikulärer Hypertrophie und einer enddiastolischen Wanddicke von 13 mm (EF = 66 %). **Rechts unten:** M-Mode Echokardiographie im 5-Jahres-Follow-up zeigt eine Abnahme der enddiastolischen Wanddicke auf 10 mm (EF = 66 %). Das hsTNT war bei dieser Patientin erhöht (16,5 ng/ml).

Tabelle 7: Gruppen Charakteristika fünf Gruppen

	<i>no CM</i>	<i>early CM</i>	<i>intermediate CM</i>	<i>severe CM</i>	<i>end-stage CM</i>
	n=2	n=5	n=4	n=13	n=8
Allgemeine Daten					
Geschlecht (m/w)	1/1 (50%, 50%)	4/1 (80%, 20%)	3/1 (75%, 25%)	7/6 (54%, 46%)	7/1 (87.5%,12.5%)
Alter (Jahre)	59 ± 13	37 ± 16	32 ± 13	32 ± 11*	27 ± 7*
Alter bei Diagnosestellung	41 ± 6	29 ± 18	26 ± 12	18 ± 8	12 ± 5*†§‡
Größe (cm)	179 ± 16	177 ± 13	177 ± 10	170 ± 7	170 ± 14
Gewicht (kg)	82 ± 16	76 ± 19	80 ± 9	69 ± 13	60 ± 15
BMI (kg/m ²)	25 ± 0,5	24 ± 3	25 ± 0,4	24 ± 4	20 ± 3
Klinische Daten					
HF (1/min)	70 ± 2	80 ± 12	76 ± 9	77 ± 17	77 ± 17
Systolischer RR (mm Hg)	119 ± 4	119 ± 3	121 ± 8	113 ± 6	114 ± 13
Diastolischer RR (mm Hg)	80 ± 6	73 ± 3	78 ± 11	70 ± 5	69 ± 7
Bluthochdruck (j/n)	1/1 (50%, 50%)	3/2 (60%, 40%)	1/3 (25%, 75%)	2/11 (15%, 85%)	0/8 (0%, 100%)
Fettstoffwechselstörung (j/n)	1/1 (50%, 50%)	1/4 (20%, 80%)	1/3 (25%, 75%)	7/6 (54%, 46%)	0/8 (0%, 100%)
KHK (j/n)	0/2 (0%, 100%)	0/5 (0%, 100%)	0/4 (0%, 100%)	0/13 (0%, 100%)	1/7 (12.5%,87.5%)
Diabetes (j/n)	0/2 (0%, 100%)	0/5 (0%, 100%)	0/4 (0%, 100%)	2/11 (15%, 85%)	3/5 (37.5%,62.5%)
ICARS Score	61 ± 5	43 ± 17	45 ± 6	62 ± 19	70 ± 20
hsTNT (ng/ml)	8,9 (8,4-9,3)	7,2 (5,4-9,9)	10,8 (7,3-16,5)	14,8 (11,5-22,1)	23,0*† (19,3-38,2)
Ruhe-EKG					
Sinusrhythmus (j/n)	2/0 (100%, 0%)	5/0 (100%, 0%)	4/0 (100%, 0%)	12/1 (92%, 8%)	8/0 (100%, 0%)
ST-Hebung (j/n)	0/2 (0%, 100%)	1/4 (20%, 80%)	3/1 (75%, 25%)	7/6 (54%, 46%)	6/2 (75%, 25%)
T-Negativierung (j/n)	0/2 (0%, 100%)	5/0* (100%, 0%)	4/0* (100%, 0%)	13/0* (100%, 0%)	8/0* (100%, 0%)
LSB (j/n)	0/2 (0%, 100%)	0/5 (0%, 100%)	0/4 (0%, 100%)	0/13 (0%, 100%)	0/8 (0%, 100%)
RSB (j/n)	0/2 (0%, 100%)	0/5 (0%, 100%)	0/4 (0%, 100%)	0/13 (0%, 100%)	1/7 (87,5%,12,5%)
P-Dauer (ms)	100 ± 0	89 ± 6	96 ± 5	92 ± 11	79 ± 11*†
PQ-Dauer (ms)	183 ± 24	147 ± 26	144 ± 26	134 ± 21	129 ± 19*
QT-Dauer (ms)	414 ± 37	328 ± 70	373 ± 25	356 ± 44	381 ± 65

LV-Sokolow-Index (mV)	3,1 ± 2,5	2,3 ± 1,0	3,9 ± 1,3	2,2 ± 0,9	2,0 ± 1,6
RV-Sokolow-Index (mV)	0,7 ± 0,7	0,5 ± 0,4	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,9 ± 0,6
Langzeit-EKG					
Durchschnittliche HF (1/min)	75 ± 0	80 ± 12	83 ± 9	79 ± 25	79 ± 12
Maximale HF (1/min)	105 ± 28	133 ± 22	135 ± 19	139 ± 35	130 ± 25
Minimale HF (1/min)	61 ± 1	58 ± 10	55 ± 7	53 ± 9	54 ± 9
Nachtsenkung (j/n)	1/1 (50%, 50%)	4/0 (100%, 0%)	4/0 (100%, 0%)	12/1 (92%, 8%)	8/0 (100%, 0%)
Pausen (j/n)	0/2 (0%, 100%)	0/5 (0%, 100%)	0/4 (0%, 100%)	1/12 (8%, 92%)	0/8 (0%, 100%)
Supraventrikuläre	0/0/0/0	4/1/0/0	2/1/0/0	11/8/3/1	7/4/0/3
Extrasystolen (Isoliert/ Couplet/Triplet/Salve)	0%, 0%, 0%, 0%)	(80%, 20%, 0%, 0%)	(50%, 25%, 0%, 0%)	(85%, 61,5%, 23%, 8%)	(87,5%, 50%, 0%, 37,5%)
Ventrikuläre Extrasystolen (Isoliert/Couplet/Triplet/ Salve)	0/0/0/0 (0%, 0%, 0%, 0%)	0/1/0/0 (0%, 20%, 0%, 0%)	4/0/0/0 (75%, 0%, 0%, 0%)	8/5/1/0 (61,5%, 38,5%, 8%, 0%)	8/4/0/0 (75%, 50%, 0%, 0%)
Echokardiographie					
LVEDD (mm)	44 ± 11	44 ± 3	45 ± 5	45 ± 5	46 ± 6
LVESD (mm)	31 ± 8	31 ± 3	31 ± 5	29 ± 4	36 ± 5†
FS (%)	35 ± 5	31 ± 4	36 ± 6	35 ± 5	27 ± 8
IVSD (mm)	9,5 ± 0,7	9,0 ± 0,7	10,0 ± 0,0	9,8 ± 1,0	9,8 ± 1,4
LVPWD (mm)	9,5 ± 0,7	9,0 ± 0,7	9,8 ± 0,5	9,7 ± 0,9	9,5 ± 1,3
LVMI (g/m ²)	68 ± 11	69 ± 14	77 ± 13	82 ± 10	91 ± 18
EF (%)	67 ± 7	66 ± 8	64 ± 5	61 ± 7	48 ± 4*†§‡
LAD (mm)	34 ± 5	33 ± 2	35 ± 6	34 ± 5	35 ± 8
Normale / abnormale diastolische Funktion/ pseudonormale/restriktive Füllung	0/2/0/0	5/0/0/0	2/2/0/0	10/3/0/0	3/2/1/2
Globaler longitudinaler Strain (%)	-21 ± 4	-19 ± 3	-18 ± 2	-17 ± 3	-13 ± 2*†§‡
Kardiales MRT					
LE (j/n)	0/2 (0%, 100%)	0/5 (0%, 100%)	0/3 (0%, 100%)	13/0 (100%, 0%)	8/0 (100%, 0%)
Anzahl der LE+ Segmente (n)	-	-	-	4,5 ± 3,5	5,9 ± 3,7
EF (%)	69 ± 0	70 ± 11	61 ± 9	61 ± 7*	47 ± 6*†
HZV (l/min)	5,5 ± 0,3	6,6 ± 1,7	6,7 ± 0,4	5,3 ± 1,2	4,6 ± 1,9
LVMI (g/m ²)	50 ± 8	65 ± 10	65 ± 17	66 ± 15	93 ± 21*†§

*p < 0,05 vs. *no CM*; †p < 0,05 vs. *early CM*; §p < 0,05 vs. *intermediate CM*; ‡p < 0,05 vs. *severe CM*

Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis

4 Diskussion

4.1 Einteilung

Das kardiale MRT mit LE-Darstellung und serologische Biomarker liefern neben den diagnostischen Standardmethoden, wie EKG und Echokardiographie, wichtige Informationen für das Staging von Kardiomyopathien. Diese Studie nutzte etablierte Standardverfahren und hochentwickelte Untersuchungsmethoden, um die verschiedenen Krankheitsstadien der Kardiomyopathie in der Friedreich-Ataxie systematisch zu untersuchen. Die Hauptergebnisse sind:

- 1) Fast alle Friedreich-Ataxie-Patienten zeigten einen gewissen Grad an kardialer Beteiligung, mit T-Negativierung im Ruhe-EKG als frühestes Zeichen einer Kardiomyopathie.
- 2) Der Verlauf der Kardiomyopathie von leichten zu fortgeschrittenen Stadien scheint durch eine anfängliche Zunahme der Wanddicke, gefolgt von einer späteren Abnahme der Wanddicke und linksventrikulären Dilatation charakterisiert zu sein.
- 3) Kardiales MRT mit LE-Darstellung ist geeignet um fortgeschrittene Stadien der Kardiomyopathie zu bestimmen.
- 4) Die *end-stage Cardiomyopathy* ist neben der linksventrikulären Dysfunktion durch erhöhte hsTNT-Werte charakterisiert, die ein Zeichen für chronischen Myozytenschaden mit darauffolgender myokardialer Fibrose sind.²²

Eine systematische Herangehensweise zur Kardiomyopathie bei Patienten mit Friedreich-Ataxie erfordert eine umfassende Bewertung von vielen verschiedenen Aspekten des Herzens, dazu gehören elektrische Re- und Depolarisation, Arrhythmien, Veränderung der Morphologie des Herzens und

des Herzgewebes, Größe der Herzhöhlen und –wände, diastolische und systolische Funktion und zusätzlich Biomarker für Myozytenumbauprozesse. Von den in dieser Studie untersuchten Patienten zeigten lediglich 6 % keine kardialen Auffälligkeiten und konnten folglich als „kardiomyopathie-frei“ klassifiziert werden.²² Interessanterweise sind diese zwei Patienten die ältesten im Kollektiv, was sich mit früheren Forschungsergebnissen deckt, dass sich die typische Kardiomyopathie in der Friedreich-Ataxie früh im Leben entwickelt.² Demzufolge stellen wir die Hypothese auf, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass diese Patienten eine lebensbedrohliche Kardiomyopathie entwickeln werden, obwohl sie Träger einer molekulargenetisch bestätigten Friedreich-Ataxie sind.

Im Gegensatz dazu konnte bei 25 % der Kohorte eine *end-stage Cardiomyopathy* gefunden werden. Die Patienten dieser Gruppe waren relativ jung. Übereinstimmend mit früheren Studien, die zeigten, dass Patienten mit fortgeschrittener Kardiomyopathie eine reduzierte EF aufweisen⁵¹ und der kürzlich durchgeführten MICONOS-Studie, die diesen allgemein akzeptierten Parameter verwendete², setzten wir das Vorhandensein einer reduzierten EF als Hauptkriterium ein, um die *end-stage Cardiomyopathy* zu definieren. Von Bedeutung ist, dass bei allen untersuchten Herzen, die ein myokardiales LE zeigen, das hsTNT deutlich erhöht und der linke Ventrikel vergrößert ist, die Wände aber nicht verdickt sind. In diesem Zusammenhang ist die progrediente Änderung der linksventrikulären Maße und der Wanddicke während des 5-Jahres-Follow-ups wichtig. Vor allem in der *end-stage Cardiomyopathy* ist der linke Ventrikel dilatiert und seine Wanddicke im Vergleich zu Voruntersuchungen rückläufig. Bereits 1988 wurde von Casazza und Marpugo ein Fall beschrieben, in dem der linke Ventrikel eines Friedreich-Ataxie-Patienten anfänglich hypertrophiert war und eine leicht eingeschränkte kardiale Funktion aufwies. Innerhalb von fünf Jahren wurden der linken Ventrikel hypokinetisch, das interventrikuläre Septum und die Hinterwand zunehmend dünner, die Herzkammern größer und die Hypokinesie schlimmer, sodass der Patient eine Herzinsuffizienz entwickelte, an der er verstarb.⁵² Dieser Patient

weist die typischen Merkmale auf, die eine *end-stage Cardiomyopathy* charakterisieren.

Der Staging-Algorithmus für die anderen Kardiomyopathie-Kategorien basiert auf linksventrikulärer Wanddicke und Fibrose. Da myokardiale Fibrose irreversibel ist, wurde sie zur Definition der *severe Cardiomyopathy* herangezogen. Die größte Gruppe unserer Kohorte wurde als *severe Cardiomyopathy* klassifiziert, mit noch normaler EF, aber mit myokardialer Fibrose im MRT. Trotz der normalen EF war der globale longitudinale Strain bereits signifikant erniedrigt und das hsTNT erhöht. Die Kombination von erniedrigtem globalen longitudinalen Strain und normaler EF passt zu kürzlich veröffentlichten Studien, die die kardiale Funktion von Patienten mit Friedreich-Ataxie untersuchten.^{53, 54} Folglich hat in diesem Stadium die myokardiale Fibrose einen großen Einfluss auf die regionale longitudinale Funktion. Zusätzlich war bei den meisten Patienten der *severe Cardiomyopathy*-Gruppe ein Rückgang der Wanddicke während des natürlichen Krankheitsverlaufs zu sehen.

Im Gegensatz dazu wiesen die Patienten der Gruppe *intermediate Cardiomyopathy* die dicksten linksventrikulären Wände auf. Alle bis auf einen Patienten entwickelten dickere Wände während des Follow-ups. Bei den Patienten dieser Gruppe war keine myokardiale Fibrose zu finden und das hsTNT war nur leicht erhöht.

Die Gruppe der Patienten mit *early Cardiomyopathy* war relativ klein. Die Herzen dieser Patienten waren gemäß echokardiographischen und kardialen MRT-Kriterien nicht hypertrophiert. Kein Patient zeigte Zeichen von Fibrose und sowohl die longitudinale Funktion als auch das hsTNT waren im Normbereich. Die einzige nachweisbare Auffälligkeit waren negative T-Wellen im Ruhe-EKG. Folglich sollte als frühestes Zeichen einer potenziellen Kardiomyopathie nach negativen T-Wellen im Ruhe-EKG gesucht werden. Ist diese Untersuchung unauffällig, kann auf weitere Bildgebung verzichtet werden. Zeigen sich in dieser Untersuchung T-Negativierungen oder sogar ST-Streckenhebung sollten eine Echokardiographie und die Bestimmung von hsTNT erfolgen. Ist das

hsTNT erhöht sollte unbedingt ein kardiales MRT mit LE-Darstellung durchgeführt werden.

4.2 Echokardiographie

Die aktuellen Daten dieser Studie implizieren, dass leichte Stadien der Kardiomyopathie nur durch eine verdickte linksventrikuläre Wand charakterisiert werden. Während des Krankheitsverlaufs führen komplexe Remodelling-Prozesse zu einer Abnahme der Wanddicke. Am wahrscheinlichsten steht die Abnahme der Wanddicke in Beziehung zu der Entwicklung von Fibrose. Gleichzeitig dilatiert der linke Ventrikel und führt schließlich zu einer verminderten globalen systolischen Funktion. Diese Theorie wird stark durch die Daten des longitudinalen echokardiographischen 5-Jahres-Follow-up unterstützt. In diesem Zusammenhang ist die Studie von Mariotti et al. sehr interessant. Sie fand eine signifikante Reduktion der Wanddicke während einer zwölf monatigen Behandlung mit Idebenone.⁵⁵ Die Patienten in dieser Studie hatten eine fortgeschrittene Herzbeteiligung (Wanddicke > 12 mm). Betrachtet man die Abnahme der Wanddicke in unserer *end-stage Cardiomyopathy*-Gruppe, lässt sich diese eher als ein Zeichen der Krankheitsprogression denn als positives Ansprechen der Therapie werten. Auch im Zusammenhang mit der Fabry-Kardiomyopathie wird lebhaft diskutiert, ob die Abnahme der Wanddicke nicht doch eher als Krankheitsfortschritt (Verdünnung der linksventrikulären Wand durch Fibrose) und nicht als Therapieerfolg zu werten ist.^{26, 56}

4.3 Kardiale Magnetresonanztomographie mit

Late Enhancement

Die MICONOS-Studiengruppe schlägt eine Einteilung der Friedreich-Kardiomyopathie in *no*, *mild*, *intermediate* und *severe Cardiomyopathy* vor. Diese Einteilung basiert auf echokardiographischen Ergebnissen, nämlich linksventrikulärer Wanddicke, relativer Wanddicke und EF.² In unterschiedlichen (hypertrophen) Kardiomyopathien wurde das kardiale MRT ein wichtiges diagnostisches Werkzeug, um zusätzliche Informationen über den Krankheitsschweregrad zu erlangen.⁵⁷⁻⁶⁰

Das Muster des LE im Myokard scheint sich in der Friedreich-Ataxie von anderen bekannten hypertrophen Kardiomyopathien zu unterscheiden.^{56, 61} Das LE im Myokard unserer Friedreich-Kohorte ist ungleichmäßig, betrifft verschiedene Segmente des linken Ventrikels und zeigte stark Unterschiede bezüglich des Grades der betroffenen Wandschichten und überwiegenden Lokalisation.

Fibrose könnte nicht nur eine fortgeschrittene Kardiomyopathie aus morphologischer Sicht anzeigen, sondern auch eine Hauptrolle im Outcome der Patienten bezüglich Symptomatik und Prognose spielen. Es wurde berichtet, dass das Vorhandensein von LE in hypertropher Kardiomyopathie die Anfälligkeit für Arrhythmien erhöht⁶², eine große Menge an LE schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse vorhersagt^{63, 64} und dass es mit einer fortschreitenden ventrikulären Dysfunktion und einer schlechten Prognose assoziiert ist⁶¹. Warum Friedreich-Ataxie Patienten mit Herzbeteiligung vorzeitig versterben, ist nach wie vor unklar.²⁴ Die Entwicklung von myokardialer Fibrose könnte hierbei eine Hauptrolle spielen, indem sie den Weg für Arrhythmien und Herzinsuffizienz ebnet. In Bezug auf letztere zeigten die *end-stage*-Patienten unserer Kohorte eine hohe Rate an supraventrikulären, nicht aber ventrikulären Arrhythmien. Dieser Frage sollte sich in künftigen Studien gewidmet werden, vor allem in solchen, die invasive elektrophysiologische Untersuchungen in Friedreich-Patienten durchführen.

4.4 High-sensitive Troponin

Die Höhe des hsTNT korreliert interessanterweise stark mit der myokardialen Fibrose und dem Stadium der Herzbeteiligung. Daher scheint hsTNT ein geeigneter Biomarker zu sein, um den kumulativen Myozytenschaden anzuzeigen, der zu Fibrose führt. Diese Hypothese wird durch die Tatsache gestützt, dass alle Patienten ohne Fibrose normale hsTNT-Werte aufweisen.

Friedman et al. veröffentlichten vor kurzem eine interessante Studie, die Troponin I Werte von asymptomatischen Friedreich-Ataxie Patienten in einer Querschnittsstudie untersucht.¹³ 47 % der Patienten hatten ein erhöhtes Troponin I, wobei 16 % so stark erhöhte Werte hatten, wie man sie eigentlich bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt erwartet.¹³ In unserer Kohorte, welche auch symptomatisch fortgeschrittene Patienten enthält, zeigten 50 % aller Patienten erhöhte hsTNT Werte und die meisten von ihnen (94 %) waren im kardialen MRT LE-positiv. Es häufen sich die Hinweise darauf, dass hsTNT nicht nur ein Marker für einen akuten Myokardschaden ist, sondern auch für chronische Remodelling-Prozesse.⁶⁵ Dies könnte mit myokardialer Hypertrophie und myokardialer Fibrose in Verbindung stehen.

In diesem Zusammenhang ist die Studie von Koeppen et al. sehr interessant.⁶⁶ Es wurde in Autopsiegewebe nachgewiesen, dass das Hauptmerkmal der Friedreich-Kardiomyopathie eine chronische Myokarditis mit Nekrose der Herzfasern und endomyokardialer Fibrose ist.⁶⁶ Folglich kann davon ausgegangen werden, dass diese Entzündungsprozesse für das erhöhte hsTNT verantwortlich sind.²²

4.5 Klinische Bedeutung

Diese Studie empfiehlt, dass bei Patienten mit Friedreich-Ataxie mindestens einmal eine Untersuchung mit hochentwickelter Bildgebung, EKG und Biomarkern im Blut durchgeführt werden sollte. Diese Untersuchung sollte

bereits in jungen Jahren erfolgen, da junge Friedreich-Ataxie Patienten vermehrt an einer Herzbeteiligung leiden. Reine echokardiographische Untersuchungen reichen nicht aus, da Patienten mit fortgeschrittener myokardialer Fibrose übersehen werden würden. Um frühe Stadien der Herzbeteiligung nachweisen zu können, ist das klassische Ruhe-EKG sehr nützlich. Im Gegensatz dazu ist bei fortgeschrittenen Stadien ein kardiales MRT notwendig.

In künftigen Studien sollte weiter untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen myokardialer Fibrose und der Pathophysiologie von Herzrhythmusstörungen besteht. Vor allem, wenn es Hinweise darauf gibt, dass der frühzeitige Tod durch einen plötzlichen Herztod ausgelöst wird. Darüber hinaus sollte untersucht werden, ob wirklich supraventrikuläre Arrhythmien oder doch ventrikuläre Arrhythmien das Hauptproblem in der Friedreich-Ataxie darstellen. Um dies herauszufinden, wird ein jährliches Langzeit-EKG nicht ausreichen, weshalb fortgeschrittene Techniken wie ein Event-Recorder erwägt werden müssen. Abhängig von den Ergebnissen muss diskutiert werden, ob ein interner kardialer Defibrillator in der Friedreich-Kardiomyopathie zum Einsatz kommen soll.

Man kann nur spekulieren, welche Bedeutung das Vorhandensein oder die Abwesenheit von myokardialer Fibrose auf die aktuellen bzw. zukünftigen therapeutischen Optionen der Friederich-Kardiomyopathie haben wird.

Vor kurzem wurde eine Gentherapie für Friedreich-Herzen erfolgreich in einem Mausmodell eingesetzt.⁶⁷ Wenn dieses Konzept erfolgsversprechend ist und in die klinische Anwendung übertragen wird, wird es nötig werden schon frühzeitig nach Fibrose zu suchen, da diese morphologische Erscheinung irreversibel ist.

4.6 Limitationen der Studie

Um das Fortschreiten der Kardiomyopathie in der Friedreich-Ataxie zu bewerten, wurden nur echokardiographische Daten genutzt, da während der MICONOS-Studie kein kardiales MRT mit LE-Darstellung und auch kein hsTNT erhoben wurden. Folglich konnte das Fortschreiten der myokardialen Fibrose nicht quantifiziert werden. Aus ethischen Gründen wurden Myokardbiopsien nicht durchgeführt. Deshalb ist es nicht möglich die Histopathologie zu bestimmen, die den beobachteten morphologischen und funktionellen Änderungen zu Grunde liegt.

Da es sich bei dieser Studie um keine Longitudinalstudie handelt, lässt sich aus den Ergebnissen nicht ableiten, dass die hier genannte Klassifikation das Risiko der Friedreich-Ataxie-Patienten stratifiziert.

Das Querschnittsdesign dieser Studie erlaubt keine Entscheidung darüber, ob die vorgeschlagene Klassifikation einen Krankheitsverlauf von nicht betroffenen bis zu schwer betroffenen Patienten darstellt oder ob sie eher verschiedene Verläufe der Krankheit repräsentiert. Dies muss in künftigen Studien untersucht werden.

Aufeinanderfolgende Messungen von hsTNT sind nötig, um den diagnostischen Wert von hsTNT in der Friedreich-Ataxie weiter zu bewerten. Zusätzlich sind Follow-up-Studien mit aufeinanderfolgenden kardialen MRT-Untersuchungen notwendig, um das Fortschreiten der kardialen Fibrose zu bewerten.

Der Einschluss der Friedreich-Ataxie-Patienten in dieser Studie könnte einer Stichprobenverzerrung unterliegen. Man kann spekulieren, dass Patienten mit nicht so fortgeschrittener Erkrankung eher der Teilnahme an dieser Studie zugestimmt haben, und dass kränkere Patienten die Teilnahme eher abgelehnt haben.

5 Zusammenfassung

Die Friedreich-Ataxie ist eine autosomal-rezessiv vererbte neurodegenerative Erkrankung, die sich meistens vor dem 20. Lebensjahr manifestiert.

Der Erkrankung liegt eine GAA-Trinukleotid-Expansion im *FXN*-Gen (Chromosom 9q13) zu Grunde. Diese Mutation führt zu einer verminderten Bildung von Frataxin, wodurch es zur Eisenanreicherung in den Mitochondrien kommt. Diese Eisenakkumulation führt zu oxidativem Stress und mitochondrialer Dysfunktion, die sich vor allem in Gewebe mit einem hohen Anteil an Mitochondrien, wie z.B. Nerven- und Herzgewebe, findet.

Die neurologischen Symptome (Ataxie, Dysarthrie, Areflexie und Sensibilitätsstörungen) manifestieren sich meist während der Pubertät und verschlechtern sich im Verlauf, sodass die meisten Patienten bereits vor Erreichen des 30. Lebensjahres an den Rollstuhl gebunden sind.

Die neurologische Beteiligung ist bereits gut beschrieben und wird am besten durch den ICARS Score dargestellt.

Neben der neurologischen Beteiligung leiden die Patienten an einer hypertrophen Kardiomyopathie und Diabetes mellitus. Die hypertrophe Kardiomyopathie verläuft, wie auch die neurologische Beteiligung, progredient und ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit Friedreich-Ataxie.

Die kardiale Beteiligung, deren Ausprägung sehr variabel ist, wurde bisher noch nicht gut erforscht. 2012 wurde in einer Studie ein Algorithmus vorgeschlagen, um die Kardiomyopathie in der Friedreich-Ataxie zu beurteilen. Diese Studie, deren Einteilung vor allem auf der echokardiographischen Morphologie und der globalen linksventrikulären Funktion basiert, ist eine Querschnittsstudie und daher nicht geeignet, um den Verlauf der Erkrankung zu beschreiben.

Von anderen hypertrophen Kardiomyopathien weiß man, dass Auffälligkeiten im EKG, Myokardfibrose (dargestellt durch kardiales MRT mit LE-Darstellung) und

kardiale Biomarker entscheidend sind, um das Stadium der Herzbeteiligung zu beschreiben.

Es wurden 32 Patienten (Alter 33 ± 13) mit molekulargenetisch bestätigter Friedreich-Ataxie untersucht. Alle Patienten erhielten ein Ruhe-EKG, ein Langzeit-EKG, ein Belastungs-EKG, eine Langzeitblutdruckmessung, eine Echokardiographie mit Speckle Tracking, eine kardiale MRT mit LE als Marker für myokardiale Fibrose und eine Messung von hsTNT. Zusätzlich wurden die morphologischen Parameter der Echokardiographie retrospektiv mit vor fünf Jahren erhobenen Befunden verglichen.

Basierend auf Kriterien, die die EF ($< 55\%$), die linksventrikuläre enddiastolische Dicke der Hinterwand ($LVPWD \geq 11\text{ mm}$), myokardiale Fibrose im kardialen MRT, $hsTNT \geq 14\text{ ng/ml}$ und/oder negative T-Wellen beinhalten, konnte bei nahezu allen (bis auf zwei Patienten) eine Kardiomyopathie nachgewiesen werden (94%). Diesen Kriterien zu Grunde liegend schlagen wir die folgende Einteilung vor:

- a) *early Cardiomyopathy* (n=5, 16%; nur negative T-Wellen)
- b) *intermediate Cardiomyopathy* (n=4, 12%; negative T-Welle mit linksventrikulärer Hypertrophie aber ohne myokardiale Fibrose)
- c) *severe Cardiomyopathy* (n=13, 41%; myokardiale Fibrose mit erhöhtem hsTNT)
- d) *end-stage Cardiomyopathy* (n=8, 25%; EF $< 55\%$). Alle Patienten mit *end-stage Cardiomyopathy* weisen Fibrose im kardialen MRT, negative T-Wellen im EKG, deutlich erhöhte hsTNT-Werte und eine Abnahme der linksventrikulären Wanddicke in den letzten fünf Jahren auf (von $10,7 \pm 1,2\text{ mm}$ auf $9,5 \pm 1,3\text{ mm}$, $p = 0,025$). Zusätzlich hatten 38% (n=3) dieser Patienten supraventrikuläre Tachykardien im Langzeit-EKG.

Eine umfassende kardiale Untersuchung wird bei fast allen Friedreich-Ataxie-Patienten eine Kardiomyopathie zeigen, mit Auffälligkeiten im Ruhe-EKG als frühestes Zeichen. Fortgeschrittene Stadien sind durch erhöhtes hsTNT und myokardiale Fibrose charakterisiert. Die myokardiale Fibrose führt zum Rückgang der linksventrikulären Hypertrophie, zur Reduzierung der globalen myokardialen Funktion und zu elektrischer Instabilität.²²

Unter Berücksichtigung aller genannten Ergebnisse empfiehlt diese Studie bei Patienten mit Friedreich-Ataxie mindestens einmal eine Untersuchung mit hochentwickelter Bildgebung, Elektrokardiographie und Biomarkern im Blut durchzuführen.

6 Abkürzungsverzeichnis

AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
CM	Cardiomyopathy
DT	Dezelerationszeit
Echo	Echokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FS	Fractional Shortening
HF	Herzfrequenz
hsTNT	High-sensitive Troponin-T
HZV	Herzzeitvolumen
ICARS	International Cooperative Ataxia Rating Scale
IVSD	Dicke Enddiastolischen des interventrikulären Septums
J	Ja
KHK	Koronare Herzkrankheit
KM	Kardiomyopathie
LAD	Linkсарtrialer Diameter
LE	Late Enhancement
LSB	Linksschenkelblock
LV	Linker Ventrikel / linksventrikulär
LVEDD	enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels
LVESD	endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels
LVMl	Linksventrikulärer Massenindex

LVPWD	Dicke der enddiastolischen linksventrikulären Hinterwand
LVSD	Endsystolischer Durchmesser des linken Ventrikels
MICNOS	Mitochondrial Protection With Idebenone in Cardiac or Neurological Outcome Study
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Nein
n	Anzahl
ROI	Region of Interest
RR	Blutdruck
RSB	Rechtsschenkelblock
RV	Rechter Ventrikel / rechtsventrikulär
VES	Ventrikuläre Extrasystole
vs.	Versus
W	Watt

7 Literaturverzeichnis

1. Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, Mandel JL, Brice A, Koenig M. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *N Engl J Med.* 1996;335:1169-1175
2. Weidemann F, Rummey C, Bijmens B, Stork S, Jasaityte R, Dhooge J, Baltabaeva A, Sutherland G, Schulz JB, Meier T. The heart in Friedreich ataxia: Definition of cardiomyopathy, disease severity, and correlation with neurological symptoms. *Circulation.* 2012;125:1626-1634
3. Weidemann F, Scholz F, Florescu C, Liu D, Hu K, Herrmann S, Ertl G, Störk S. Herzbeteiligung bei Friedreich-Ataxie. *Herz.* 2015;40:85-90
4. Art. 3 Abs. 1 a) in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltenen Leiden A. Verordnung (eg) nr. 141/2000 des europäischen Parlamentes und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltenen Leiden. 1999
5. Campuzano V, Montermini L, Molto MD, Pianese L, Cossee M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Canizares J, Koutnikova H, Bidichandani SI, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patel PI, Di Donato S, Mandel JL, Coccozza S, Koenig M, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: Autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science.* 1996;271:1423-1427
6. Reinhardt F, Erbguth F, Reynen K, Claus D, Neundörfer B. Morbus Friedreich ein neurokardiologisches Syndrom mit unklarer nosologischer Einordnung der Herzbeteiligung. *Der Nervenarzt.* 1997;68:678-681
7. Oertel WH, Deuschl G, Poewe W. *Parkinson-Syndrome und andere Bewegungsstörungen.* Georg Thieme Verlag; 2011. S. 328
8. http://www.pathologie.uni-wuerzburg.de/geschichte/historische_direktoren/nicolaus_friedreich/. 06.08.2015
9. Friedreich Nv. Ueber degenerative Atrophie der spinalen Hinterstränge. *Virchows Archiv.* 1863;26:391-419
10. Schulz JB, Boesch S, Burk K, Durr A, Giunti P, Mariotti C, Pousset F, Schols L, Vankan P, Pandolfo M. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: A european perspective. *Nat Rev Neurol.* 2009;5:222-234
11. Chamberlain S, Shaw J, Wallis J, Rowland A, Chow L, Farrall M, Keats B, Richter A, Roy M, Melancon S, et al. Genetic homogeneity at the Friedreich ataxia locus on chromosome 9. *Am J Hum Genet.* 1989;44:518-521
12. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2004;363:1881-1891
13. Friedman LS, Schadt KA, Regner SR, Mark GE, Lin KY, Sciascia T, St John Sutton M, Willi S, Lynch DR. Elevation of serum cardiac troponin I in a cross-sectional cohort of asymptomatic subjects with Friedreich ataxia. *Int J Cardiol.* 2013;167:1622-1624

14. Hick A, Wattenhofer-Donze M, Chintawar S, Tropel P, Simard JP, Vaucamps N, Gall D, Lambot L, Andre C, Reutenauer L, Rai M, Teletin M, Messaddeq N, Schiffmann SN, Viville S, Pearson CE, Pandolfo M, Puccio H. Neurons and cardiomyocytes derived from induced pluripotent stem cells as a model for mitochondrial defects in Friedreich's ataxia. *Dis Model Mech.* 2013;6:608-621
15. Abeti R, Uzun E, Renganathan I, Honda T, Pook MA, Giunti P. Targeting lipid peroxidation and mitochondrial imbalance in Friedreich's ataxia. *Pharmacol Res.* 2015;99:344-350
16. Wilson RB. Therapeutic developments in Friedreich ataxia. *J Child Neurol.* 2012;27:1212-1216
17. Napier I, Ponka P, Richardson DR. Iron trafficking in the mitochondrion: Novel pathways revealed by disease. *Blood.* 2005;105:1867-1874
18. Babcock M, de Silva D, Oaks R, Davis-Kaplan S, Jiralerspong S, Montermini L, Pandolfo M, Kaplan J. Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. *Science.* 1997;276:1709-1712
19. Bähr M, Frotscher M. *Duus' Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie, Funktion, Klinik.* Georg Thieme Verlag; 2003. S. 19
20. Kipps A, Alexander M, Colan SD, Gauvreau K, Smoot L, Crawford L, Darras BT, Blume ED. The longitudinal course of cardiomyopathy in Friedreich's ataxia during childhood. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:306-310
21. Hartman JM, Booth RW. Friedreich's ataxia: A neurocardiac disease. *Am Heart J.* 1960;60:716-720
22. Weidemann F, Liu D, Hu K, Florescu C, Niemann M, Herrmann S, Kramer B, Klebe S, Doppler K, Uceyler N, Ritter CO, Ertl G, Stork S. The cardiomyopathy in Friedreich's ataxia - new biomarker for staging cardiac involvement. *Int J Cardiol.* 2015;194:50-57
23. Weidemann F, Eyskens B, Mertens L, Di Salvo G, Strotmann J, Buyse G, Claus P, D'Hooge J, Bijmens B, Gewillig M, Sutherland GR. Quantification of regional right and left ventricular function by ultrasonic strain rate and strain indexes in Friedreich's ataxia. *Am J Cardiol.* 2003;91:622-626
24. Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, Perlman SL, Mathews KD, Wilmot GR, Ravina B, Koeppe AH, Lynch DR. Mortality in Friedreich ataxia. *J Neurol Sci.* 2011;307:46-49
25. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kuhl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: A position statement from the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:270-276
26. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Stork S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J. Long-term effects of enzyme replacement therapy on Fabry cardiomyopathy: Evidence for a better outcome with early treatment. *Circulation.* 2009;119:524-529
27. Greten H, Rinninger F, Greten T. *Innere Medizin.* Georg Thieme Verlag; 2010. S. 19
28. Flachskampf FA. *Kursbuch Echokardiografie: Unter Berücksichtigung der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie.* Georg Thieme Verlag; 2011. S. 8, 15 f
29. Niemann M. Der Einfluss langjähriger Enzyersatztherapie auf die Morphologie und Funktion des linken Ventrikels bei Patienten mit Morbus Fabry. 2009
30. Kämpf T. Definition eines klinisch relevanten Morbus Fabry mit Hilfe des Biomarkers Lyso Gb3 bei Patienten mit einer alpha-Galaktosidase Mutation. 2013
31. Flachskampf FA. *Praxis der Echokardiographie: Das Referenzwerk zur echokardiographischen Diagnostik.* 2011. S. 188 f

32. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: Principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1:154-170
33. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation.* 2000;102:1158-1164
34. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, Stoylen A. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: The hunt study in norway. *Eur J Echocardiogr.* 2010;11:176-183
35. Kawasaki T, Sakai C, Harimoto K, Yamano M, Miki S, Kamitani T. Usefulness of high-sensitivity cardiac troponin t and brain natriuretic peptide as biomarkers of myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2013;112:867-872
36. Debl K, Djavidani B, Buchner S, Lipke C, Nitz W, Feuerbach S, Riegger G, Luchner A. Delayed hyperenhancement in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy caused by aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy: Visualisation of focal fibrosis. *Heart.* 2006;92:1447-1451
37. Mahrholdt H, Sechtem U. Gewebedifferenzierung mittels Kontrast-MRT („late enhancement“). *Der Kardiologe.* 2008;2:215-226
38. Weir MR. *Hypertension.* ACP American College of Physicians 2005.
39. Verdecchia P, Schillaci G, Porcellati C. Dippers versus non-dippers. *J Hypertens Suppl.* 1991;9:S42-44
40. Ijiri H, Kohno I, Yin D, Iwasaki H, Takusagawa M, Iida T, Osada M, Umetani K, Ishihara T, Sawanobori T, Ishii H, Komori S, Tamura K. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn Circ J.* 2000;64:499-504
41. Trappe H-J, Schuster H-P. *EKG-Kurs für Isabel.* Georg Thieme Verlag; 2013. S. 3 ff
42. Adamec J, Adamec R. *Das langzeit-ekg: Handbuch der Interpretation des Elektrokardiogramms.* Huber Verlag; 2009. S. 19 f
43. Löllgen H, Erdmann E, Gitt AK. *Ergometrie: Belastungsuntersuchungen in Klinik und Praxis.* Springer-Verlag; 2009. S. 4, 7, 22, 24, 88
44. Dörfler H, Eisenmenger W, Lippert H-D, Wandl U. *Medizinische Gutachten.* Springer; 2008. S. 183
45. Löllgen H, Trappe H. Leitlinien zur Ergometrie. *Zeitschrift für Kardiologie.* 2000;89:821-837
46. Metz G, Coppard N, Cooper JM, Delatycki MB, Durr A, Di Prospero NA, Giunti P, Lynch DR, Schulz JB, Rummey C, Meier T. Rating disease progression of Friedreich's ataxia by the international cooperative ataxia rating scale: Analysis of a 603-patient database. *Brain.* 2013;136:259-268
47. Burk K, Schulz SR, Schulz JB. Monitoring progression in Friedreich ataxia (frda): The use of clinical scales. *J Neurochem.* 2013;126 Suppl 1:118-124
48. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, Coutinho P, Ben Hamida M, Campanella G, Filla A, Schut L, Timann D, Honnorat J, Nighoghossian N, Manyam B. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The ataxia neuropharmacology committee of the world federation of neurology. *J Neurol Sci.* 1997;145:205-211
49. Storey E, Tuck K, Hester R, Hughes A, Churchyard A. Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). *Mov Disord.* 2004;19:190-192
50. Cnop M, Mulder H, Igoillo-Esteve M. Diabetes in Friedreich ataxia. *J Neurochem.* 2013;126 Suppl 1:94-102

51. Hewer RL. Study of fatal cases of friedreich's ataxia. *Br Med J.* 1968;3:649-652
52. Casazza F, Morpurgo M. The varying evolution of Friedreich's ataxia cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1996;77:895-898
53. St John Sutton M, Ky B, Regner SR, Schadt K, Plappert T, He J, D'Souza B, Lynch DR. Longitudinal strain in Friedreich ataxia: A potential marker for early left ventricular dysfunction. *Echocardiography.* 2014;31:50-57
54. Dedobbeleer C, Rai M, Donal E, Pandolfo M, Unger P. Normal left ventricular ejection fraction and mass but subclinical myocardial dysfunction in patients with Friedreich's ataxia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2012;13:346-352
55. Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients: One-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003;60:1676-1679
56. Niemann M, Herrmann S, Hu K, Breunig F, Strotmann J, Beer M, Machann W, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Weidemann F. Differences in Fabry cardiomyopathy between female and male patients: Consequences for diagnostic assessment. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2011;4:592-601
57. Almaas VM, Haugaa KH, Strom EH, Scott H, Smith HJ, Dahl CP, Geiran OR, Endresen K, Aakhus S, Amlie JP, Edvardsen T. Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart.* 2014;100:631-638
58. Machii M, Satoh H, Shiraki K, Saotome M, Urushida T, Katoh H, Takehara Y, Sakahara H, Ohtani H, Wakabayashi Y, Ukigai H, Tawarahara K, Hayashi H. Distribution of late gadolinium enhancement in end-stage hypertrophic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy: Differential diagnosis and prediction of cardiac outcome. *Magn Reson Imaging.* 2014;32:118-124
59. Thompson RB, Chow K, Khan A, Chan A, Shanks M, Paterson I, Oudit GY. T(1) mapping with cardiovascular mri is highly sensitive for fabry disease independent of hypertrophy and sex. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:637-645
60. Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, White SK, Maestrini V, Quarta G, Lachmann RH, Murphy E, Mehta A, Hughes DA, McKenna WJ, Taylor AM, Hausenloy DJ, Hawkins PN, Elliott PM, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart.* 2012;98:1436-1441
61. Todiere G, Aquaro GD, Piaggi P, Formisano F, Barison A, Masci PG, Strata E, Bacigalupo L, Marzilli M, Pingitore A, Lombardi M. Progression of myocardial fibrosis assessed with cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:922-929
62. Adabag AS, Maron BJ, Appelbaum E, Harrigan CJ, Buros JL, Gibson CM, Lesser JR, Hanna CA, Udelson JE, Manning WJ, Maron MS. Occurrence and frequency of arrhythmias in hypertrophic cardiomyopathy in relation to delayed enhancement on cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;51:1369-1374
63. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:875-887
64. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:370-377
65. Dubin RF, Li Y, He J, Jaar BG, Kallem R, Lash JP, Makos G, Rosas SE, Soliman EZ, Townsend RR, Yang W, Go AS, Keane M, Defilippi C, Mishra R, Wolf M, Shlipak MG. Predictors of high sensitivity cardiac troponin t in chronic kidney disease patients: A

- cross-sectional study in the chronic renal insufficiency cohort (cric). *BMC Nephrol.* 2013;14:229
66. Koeppen AH, Ramirez RL, Becker AB, Bjork ST, Levi S, Santambrogio P, Parsons PJ, Kruger PC, Yang KX, Feustel PJ, Mazurkiewicz JE. The pathogenesis of cardiomyopathy in Friedreich ataxia. *PLoS One.* 2015;10:e0116396
 67. Perdomini M, Belbellaa B, Monassier L, Reutenauer L, Messaddeq N, Cartier N, Crystal RG, Aubourg P, Puccio H. Prevention and reversal of severe mitochondrial cardiomyopathy by gene therapy in a mouse model of Friedreich's ataxia. *Nat Med.* 2014;20:542-547

Danksagung

Ich bedanke mich bei

meinem Doktorvater Prof. Dr. Frank Weidemann für das Überlassen des Themas meiner Arbeit, für die optimale Betreuung, die fachliche Unterstützung, das Ermöglichen meiner Teilnahme an nationalen und internationalen Kongressen und das schnelle Korrekturlesen meiner Arbeit.

meinem Betreuer Prof. Dr. Markus Niemann für die zuverlässige und schnelle Hilfe bei der Planung und Durchführung meiner Arbeit.

Dr. Dan Liu für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten und die Durchführung aufwendiger statistischer Tests, für ihre ständige Erreichbarkeit bei Problemen und ihre schnellen Antworten auf meine E-Mails.

den Mitarbeitern der Echo-Ambulanz für das herzliche und nette Arbeitsklima und vor allem bei Larissa Buravezky, die immer ein offenes Ohr für mich hatte, wenn ich es gebraucht habe.

meinem Ehemann Clemens für seine ausdauernde moralische Unterstützung und seine vielen guten Tipps.

meinen Eltern von ganzem Herzen dafür, dass sie mir ermöglicht haben Ärztin zu werden.

Curriculum Vitae

CHRISTIANE KATHARINA REICHERT, geb. FLORESCU

INFORMATIONEN ZUR PERSON

Geburtsdatum:	4. Oktober 1987
Geburtsort:	Würzburg, Deutschland
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Familienstand:	verheiratet

AKADEMISCHE AUSBILDUNG

September 1998 – Juni 2007	Siebold Gymnasium Würzburg
Juni 2007	Allgemeine Hochschulreife
Oktober 2008 – September 2011	Studium Humanmedizin Universität für Medizin und Pharmazie Victor Babes, Temeswar, Rumänien (in englischer Sprache)
Oktober 2011 – Dezember 2015	Studium Humanmedizin Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Oktober 2014	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
November 2015	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Dezember 2015	Approbation als Ärztin

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Seit Mai 2016	Assistenzärztin für Anästhesiologie am Klinikum Würzburg Mitte - Standort Juliusospital
---------------	--

Würzburg, den 6. Dezember 2017