

Kardiale Beteiligung bei der Friedreich-Ataxie



PD Dr. Michael Steinmetz

Kinderkardiologie
Universitätsmedizin Göttingen

Disclosures

PD Dr. Steinmetz war als Berater für Fa. Biogen tätig

Friedreich-Ataxie (FA):

Die progressive neurodegenerative Erkrankung ist die häufigste erbliche Form der Ataxie¹



Symptomatik und Komorbiditäten¹

Neurologische, neuromuskuläre und kardiale Symptome, sowie Skelettdeformitäten und Diabetes mellitus



Genetik²

Abnorme Anzahl von Trinukleotid-Wiederholungen auf dem Frataxin-Gen



Krankheitsbeginn¹

Häufig zwischen dem 10. und 15. Lebensjahr



Inzidenz²

3-4 von 100.000 Einwohner*innen in Deutschland



Therapie³

Omaveloxolon seit 2024 als Therapie bei FA ab 16 Jahren zugelassen



FA: Friedreich-Ataxie; 1. Cook und Giunti *Br Med Bull.* 2017;124(1):19-30; 2. Schulz et al. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(4):222-34; 3. Gemeinsamer Bundesausschuss zu Omaveloxolon bei Friedreich-Ataxie. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-1067/2024-09-19_Geltende-Fassung_Omaveloxolon_D-1049.pdf (Letzter Zugriff: 24.09.2025)

Kardiale Beteiligung bei Friedreich-Ataxie (FA)

Entwickelt sich bei fast allen FA-Patient*innen im Verlauf der Erkrankung¹



2/3 der FA-Patient*innen leiden an **hypertropher Kardiomyopathie**.²

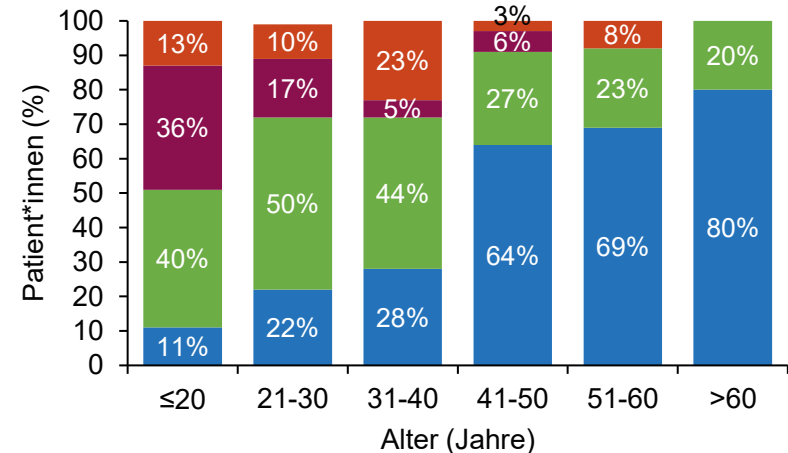


Schwerere Fälle von Kardiomyopathie treten häufig **bei jüngeren** FA-Patient*innen auf.³



Es gibt keinen spezifischen **Zusammenhang** zwischen dem Grad der **kardialen Beteiligung** und dem **neurologischen Defizit**.³

Schweregrad der Kardiomyopathie bei FA³



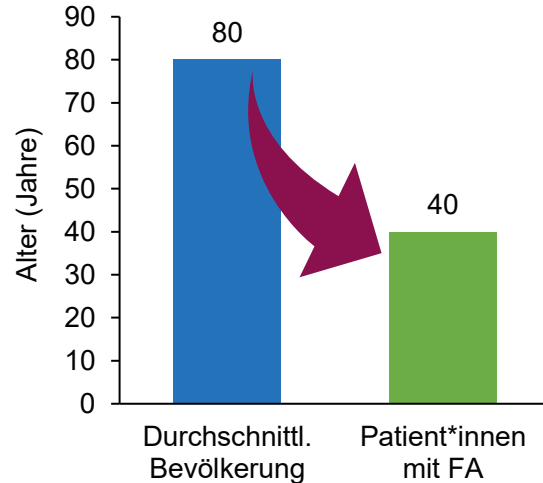
Kardiomyopathie: ■ Keine ■ Leicht ■ Mittelgradig ■ Schwer

FA: Friedreich-Ataxie

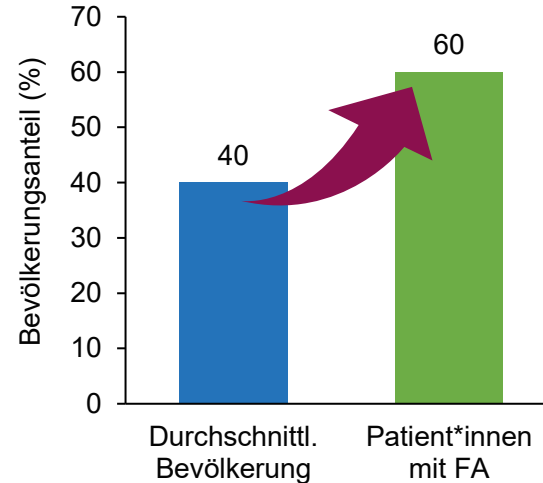
1. Monda et al. *Heart Fail Clin.* 2022;18(1):31-37; 2. Payne *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7(12):1267-1283; 3. Weidemann et al. *Circulation.* 2012;125(13):1626-34

Kardiale Erkrankungen sind die Hauptursache für vorzeitige Todesfälle bei FA¹

Durchschnittliche Lebenserwartung^{2,4}



Kardiale Erkrankung als Todesursache^{3,5}



Diagnose einer Herzerkrankung bei FA⁴

Eine kardiale Erkrankung verläuft häufig klinisch unauffällig, da die neuromuskuläre Störung die körperliche Aktivität einschränkt.

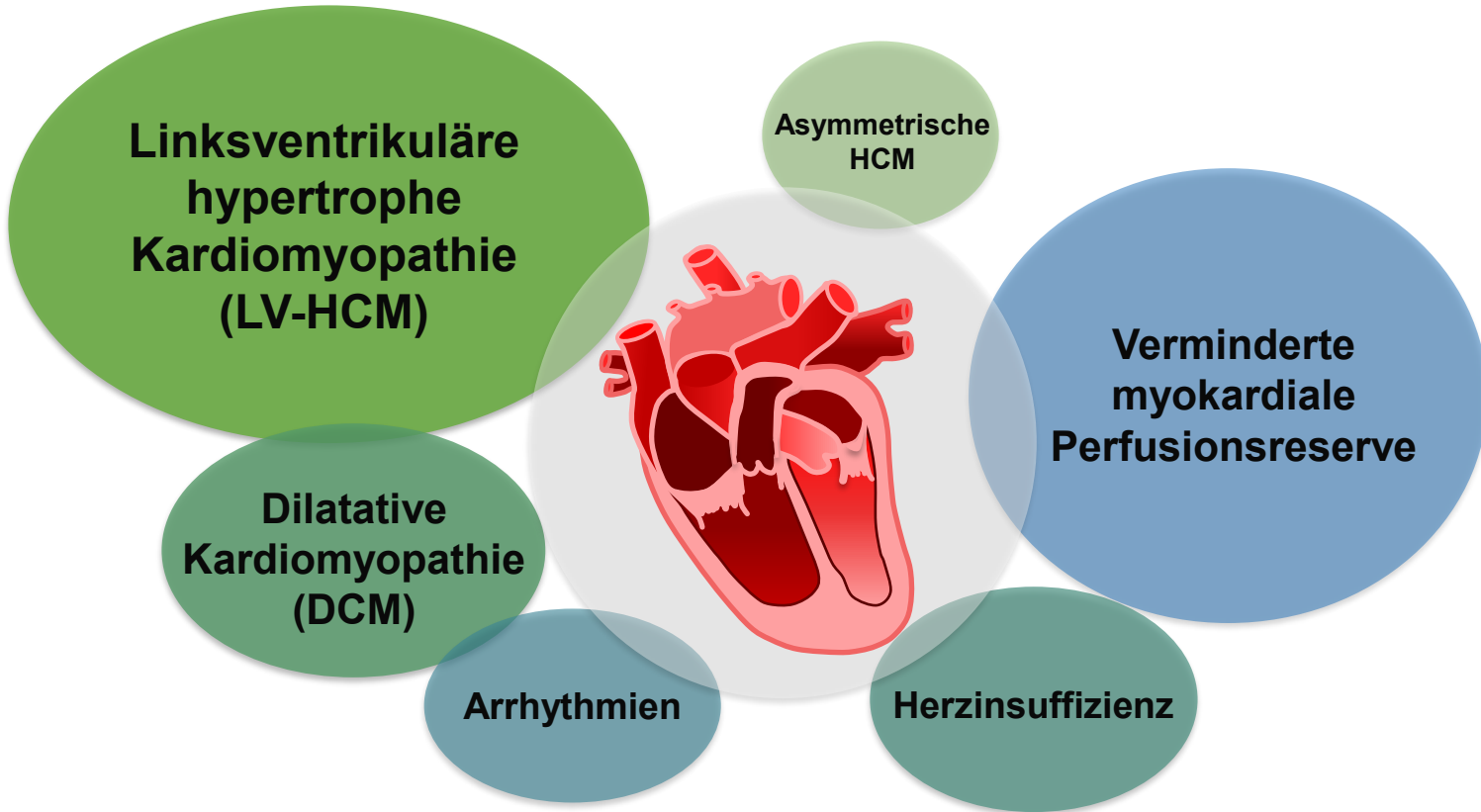
Symptome treten oft erst im fortgeschrittenen Stadium auf.

Eine frühzeitige Diagnose kann für das Überleben bei FA entscheidend sein.⁶

FA: Friedreich-Ataxie

1. Weidemann et al. *Herz* 2015;40:85–90; 2. Statista. Durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland laut der Sterbetafel 2020/20223; 3. RKI: Herz-Kreislauf-Erkrankungen; 4. Bourke und Keane *Ir J Med Sci.* 2011;180:799-805; 5. Payne *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7(12):1267-1283; 6. Hanson et al. *World J Cardiol.* 2019;11(1):1–12

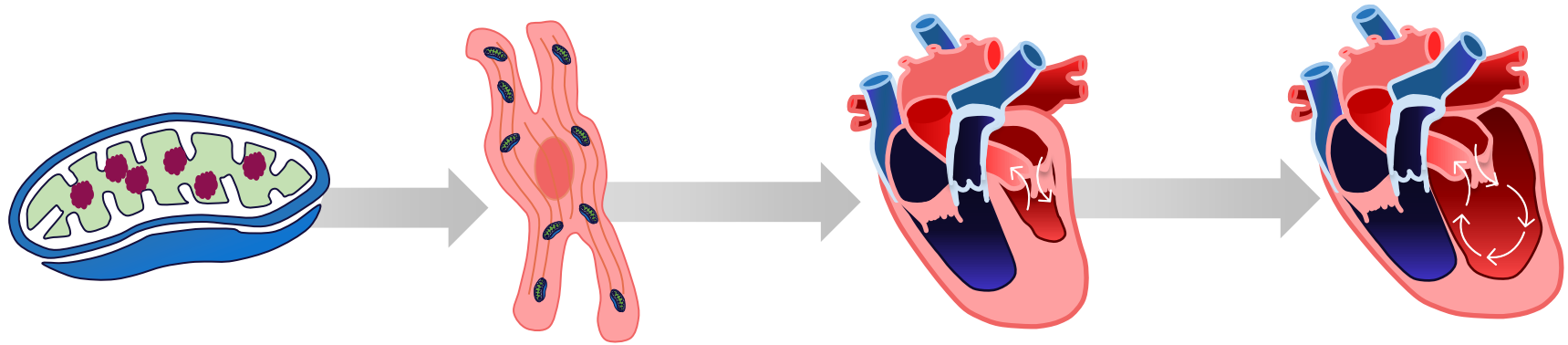
Formen der kardialen Beteiligung bei FA



DCM: Dilatative Kardiomyopathie; FA: Friedreich Ataxie; HCM: Hypertrophe Kardiomyopathie; LV-HCM: Linksventrikuläre hypertrophe Kardiomyopathie
Monda et al. *Heart Fail Clin.* 2022;18(1):31-37

Mitochondriale Dysfunktion führt zur Kardiomyopathie bei Friedreich-Ataxie

Eine Trinukleotid-Wiederholung im Frataxin-Gen führt zu einem Frataxin-Mangel bei FA.^{1,2}



Mitochondrien²

Frataxin-Mangel
→ Anreicherung von Eisen
und Sauerstoffradikalen

Kardiomyozyten²

Mitochondriale Dysfunktion
→ Zelltod → Myokardfibrose

Herz¹

Hypertrophie der
verbleibenden Kardiomyozyten
→ Linksventrikuläre
hypertrophe Kardiomyopathie

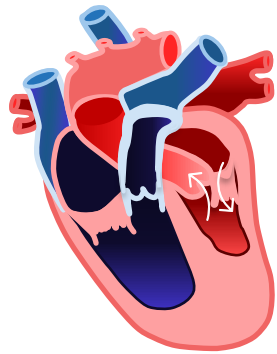
Verdünnung der Herzwand
→ Ventrikuläre Dilatation,
systolische Dysfunktionen &
Arrhythmien

FA: Friedreich-Ataxie

1. Hanson et al. *World J Cardiol.* 2019;11(1):1–12; 2. Payne *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7(12):1267–1283

Linksventrikuläre hypertrophe Kardiomyopathie als häufigste Form der kardialen Beteiligung bei FA

Linksventrikuläre hypertrophe Kardiomyopathie¹



Verdickung der linken Herzwand

Inzidenz:

Tritt bei 60% der FA-Patient*innen auf

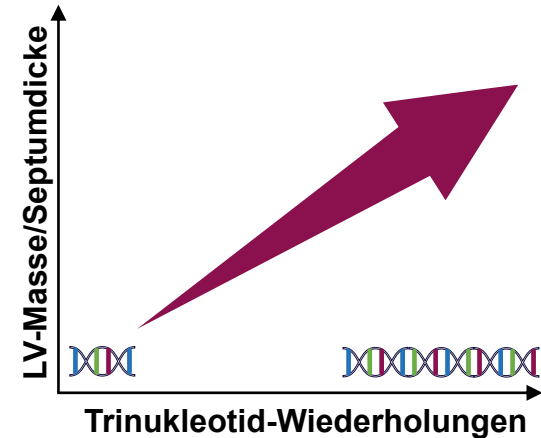
Ausprägung:

Konzentrisch und selten mit Obstruktion der linksventrikulären Auswurfraction

Verlauf:

Kann sich zur dilatativen Kardiomyopathie mit Arrhythmien entwickeln

Das Ausmaß der Erkrankung korreliert mit der Anzahl an Trinukleotid-Wiederholungen²



Diagnostische Methoden zum Nachweis einer kardialen Beteiligung bei FA



Elektrokardiographie (EKG)

Elektrische Depolarisation, Repolarisation und Arrhythmien



Holter-Monitoring (Langzeit EKG)

Extrasystolen (supraventrikulär und ventrikulär), durchschnittliche Herzfrequenz, Herzfrequenzvariabilität



Echokardiographie

Hypertrophie und Herzfunktion



Magnetresonanztomographie (cMRT)

Hypertrophie und Herzfunktion
Late Enhancement/
Fibrose



Biomarker

Myokardialer Abbau

Nachweis kardialer Beteiligung: EKG

Fast alle FA-Patient*innen mit Kardiomyopathie zeigen eine abnorme T-Wellen-Inversion^{1,2}



Erste Anzeichen:¹

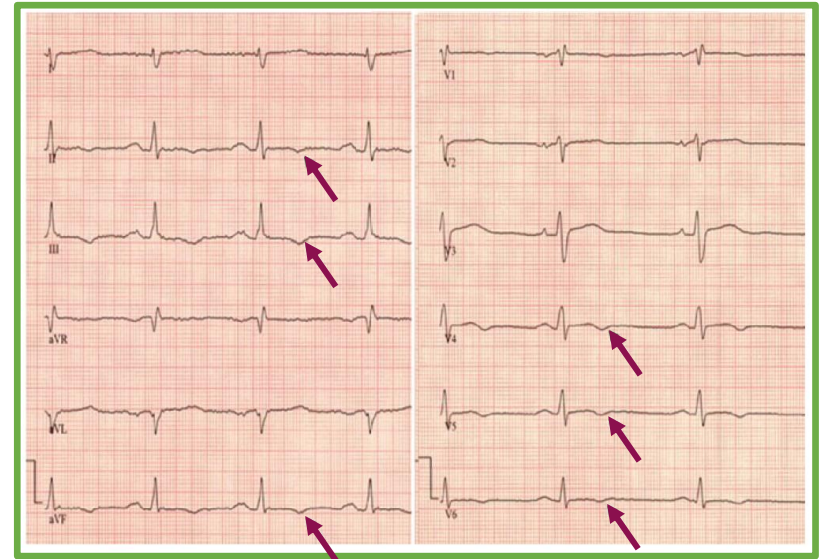
- T-Wellen-Inversion
- QRS-Komplex häufig normal



Fortschreitende Stadien:³

- Anzeichen einer linksventrikulären Hypertrophie:
 - Tiefe S-Zacke in der Ableitung V1 und V2
 - Hohe R-Zacke in der Ableitung V5 und V6

EKG mit T-Wellen-Inversion¹



EKG: Elektrokardiographie; FA: Friedreich-Ataxie

1. Weidemann et al. *Int J Cardiol.* 2015;194:50-7; 2. Monda et al. *Heart Fail Clin.* 2022;18(1):31-37; 3. Weidemann et al. *J Neurochem.* 2013;6 Suppl 1:88-93

Nachweis kardialer Beteiligung: Echokardiographie

Meist konzentrische linksventrikuläre hypertrophe Kardiomyopathie bei FA^{1,2}



Erste Anzeichen:¹

- Konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie
- Selten Obstruktion der linksventrikulären Auswurftraktion
- Diastolische Funktionsstörung, Globale systolische Funktion bleibt meistens erhalten



Fortschreitende Stadien:²

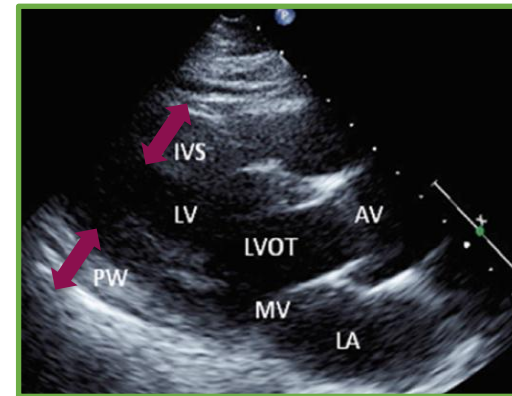
- Lange pseudonormale diastolische Funktion
- Dilatation des linken Ventrikels



Endstadium:¹

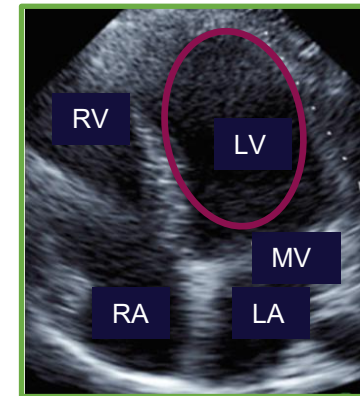
- Reduzierte Ejektionsfraktion

Vergrößerung: Interventrikuläres Septum und posteriore Hinterwand³



IVS: Interventrikuläres Septum
PW: Posteriore Hinterwand

Dilatation des linken Ventrikels³



LV: Linker Ventrikel

Nachweis kardialer Beteiligung: cMRT

Besonders zu empfehlen bei fortgeschrittenen Stadien der kardialen Beteiligung bei FA¹



Erste Anzeichen:¹

- Lückenhafte und unregelmäßige Fibrose, die vorwiegend das linksventrikuläre Septum und die postero-lateral-Wand betrifft



Adenosin-Stress-cMRT:²

- Verminderte myokardiale Perfusionsreserve, die auch schon vor der Entwicklung anderer kardialer Symptome auftreten kann



Endstadium:³

- Myokardiale Fibrose bei nahezu allen Patient*innen

Unregelmäßige Fibrose des linken Ventrikels¹

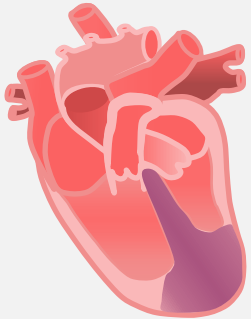


LV: Linker Ventrikel

Nachweis kardialer Beteiligung: Biomarker

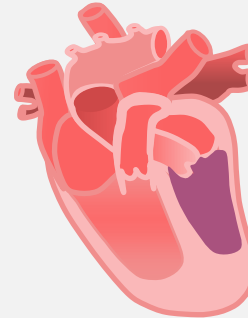
Sollten immer mit bildgebenden Verfahren kombiniert werden

Kardiales hochsensitives Troponin-T (hsTNT) & kardiales Troponin I



- Assoziiert mit verdickter Herzscheidewand.^{1,2}
- Normalwerte: hsTNT: <14 ng/l^{1,3}
Troponin I: 30-100ng/l²
- Erhöhte Werte bei FA:
 - Bei >30% aller Patient*innen^{1,2}
 - Mehr als 70%, jedoch nicht alle FA-Patient*innen mit kardialen Ereignissen* haben erhöhte Troponinwerte.¹

N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid (NT-pro BNP)



- Assoziiert mit erhöhtem Herzdruck.¹
- Normalwerte: <100-125 ng/l^{1,2}
- Erhöhte Werte bei FA:
 - Bei >14% aller Patient*innen^{1,2}
 - Besonders hohe Werte bei FA-Patient*innen mit vorherigem Herzversagen und arteriellen Arrhythmien.¹

*Kardiale Ereignisse sind definiert als: Akute kardiale Symptome wie akuter Myokardinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz, veränderter intravaskulärer Flüssigkeitsstatus, Herzrhythmusstörungen oder andere herzbezogene Probleme. hsTNT: hochsensitives Troponin; FA: Friedreich-Ataxie; NT-pro BNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid. 1. Legrand et al. *J Clin Med.* 2020;9(6):1630; 2. Lynch et al. *J. Neurol Sci.* 2024;15:461:123053; 3. Weidemann et al. *Int J Cardiol.* 2015;194:50-7.

Beurteilung der kardialen Beteiligung bei FA

Verschiedene diagnostische Methoden zur Bewertung der unterschiedlichen Schweregrade der kardialen Beteiligung

		Schweregrad der kardialen Beteiligung ^{1,2}				
Methode	Befund	Keine	Leicht	Mittelgradig	Schwer	Endstadium
EKG	T-Wellen-Inversion					
Echokardiographie	Verdickte LV posteriore Wand					
cMRT	Myokardfibrose					
Biomarker	hsTNT Erhöhung					

Anteil an FA-Patient*innen mit positivem Befund:

0%	<50%	50-70%	>70%
----	------	--------	------

cMRT: Kardiale Magnetresonanztomographie; EKG: Elektrokardiographie; FA: Friedreich-Ataxie; hsTNT: hochsensitives Troponin; LV: Linksventrikulär

1. Weidemann et al. *Int J Cardiol.* 2015;194:50-7; 2. Monda et al. *Heart Fail Clin.* 2022;18(1):31-37

Leitliniengerechtes Monitoring der kardialen Beteiligung bei FA



EKG und Echokardiogramm^{1,2}

- Bei Diagnosestellung
- Danach mindestens einmal jährlich



EKG-Monitore (Loop/Holter)¹

- Bei Extrasystolen, Palpitationen, Tachykardien



Untersuchung durch Kardiolog*in¹

- Bei kardialen Symptomen
- Bei abnormalen Ergebnissen während eines Herztests
- Vor größeren chirurgischen Eingriffen/ bei Narkose

EKG: Elektrokardiographie; FA: Friedreich-Ataxie

1. Corben et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:415; 2. Hunt et al. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1–e90

Leitliniengerechte Behandlung der kardialen Erkrankung bei FA

Herzrhythmusstörungen

- Persistierendes oder episodisches Vorhofflimmern:
→ Antikoagulantien oder Kardioversion¹⁻³
- Persistierendes oder episodisches Vorhofflimmern:
→ Katheterablation¹
- Ventrikuläre Arrhythmien:
→ Betablocker (BB)^{1,2}
- Keine negativ inotropen Antiarrhythmika (außer BB)^{1,3}

Herzinsuffizienz (HF)

- Behandlung nur bei reduzierter Ejektionsfraktion^{1,3}
- Asymptomatisch mit reduzierter Ejektionsfraktion:
→ ACEi, ARB, BB^{1,3}
- Symptomatisch mit reduzierter Ejektionsfraktion:
→ Diuretika, Sacubitril/Valsartan^{1,3}
- Keine Kontraindikation:^{1,3}
→ Implantierbare Kardioverter/Defibrillator (ICD)
→ (Herztransplantation)

Im Allgemeinen basiert die Behandlung auf den aktuellen Leitlinien der jeweiligen kardialen Erkrankungen^{1,2}

ACEi: Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer; ARB: AT1-Rezeptorantagonist; BB: Betablocker; FA: Friedreich-Ataxie, ICD: Implantierbarer Kardioverter/Defibrillator. 1. Corben et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:415; 2. Monda et al. *Heart Fail Clin.* 2022;18(1):31-37; 3. Hunt et al. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:e1–e90

Zusammenfassung

Kardiale Beteiligung bei FA

- Eine kardiale Beteiligung tritt bei fast allen FA-Patient*innen im Verlauf der Erkrankung auf.¹
- Sie ist eine der Haupttodesursachen bei FA.²

Formen der kardialen Beteiligung

- Die linksventrikuläre hypertrophe Kardiomyopathie ist die häufigste Form.^{1,3}
- Im weiteren Verlauf der FA können eine dilatative Kardiomyopathie und Arrhythmien auftreten.^{1,3}

Diagnose und Monitoring

- Ein EKG und Echokardiogramm sollten nach Diagnosestellung und einmal im Jahr durchgeführt werden.⁴
- Ein cMRT sollte bei fortgeschrittenen Stadien der kardialen Beteiligung herangezogen werden.⁵

Therapie der kardialen Beteiligung

- Im Allgemeinen basiert die Behandlung auf den aktuellen Leitlinien der jeweiligen kardialen Erkrankungen.⁴

cMRT: Kardiale Magnetresonanztomographie; EKG: Elektrokardiographie; FA: Friedreich-Ataxie

1. Monda et al. *Heart Fail Clin.* 2022;18(1):31-37; 2. Weidemann et al. *Herz* 2015;40:85-90; 3. Hanson et al. *World J Cardiol.* 2019;11(1):1-12; 4.

Corben et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17:415; 5. Weidemann et al. *Int J Cardiol.* 2015;194:50-7



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit