

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin,  
Klinik für Innere Medizin-Kardiologie

DISSERTATION

Erfassung kardiovaskulärer Veränderungen  
bei Erwachsenen mit Phenylketonurie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Jan-Hendrik Hassel  
aus Melsungen

Datum der Promotion: 08.12.2017

# Inhaltsverzeichnis

## Abkürzungsverzeichnis

## Abstract Deutsch

## Abstract Englisch

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	1
1.1	Rückblick.....	2
1.2	Grundlagen.....	2
1.3	Symptome.....	4
1.4	Lebenslange Diät.....	5
1.5	Fragestellung und Zielsetzung.....	6
	1.5.1 Das kardiovaskuläre Risiko bei Phenylketonurie.....	6
	1.5.2 Diagnostische Möglichkeiten.....	8
<b>2</b>	<b>Material und Methodik</b> .....	9
2.1	Patientenkollektiv und Aufbau.....	9
2.2	Datenerhebung.....	10
2.3	Das Kardio-MRT als diagnostisches Mittel der Wahl.....	13
	2.3.1 Einführung.....	13
	2.3.2 Technische Daten und MRT – Protokoll.....	15
	2.3.3 Strain und Strainrate.....	17
	2.3.4 Extrazelluläres Volumen.....	19
	2.3.5 Pulswellenanalyse.....	20
2.4	Statistische Datenanalyse.....	22
	2.4.1 Intra- und Interobservervariabilität.....	23

<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	24
3.1	Ergebnisse der klinischen Untersuchungen.....	24
3.2	Ergebnisse der Kardio-MRT-Untersuchungen.....	28
3.3	Ergebnisse der Sonographie.....	33
3.4	Vergleich regionaler und globaler Messungen auf Segmentebene..	35
3.5	Korrelationen.....	37
3.6	Intra- und Interobservervariabilität.....	41
<b>4</b>	<b>Diskussion</b> .....	45
4.1	Beurteilung der Ergebnisse.....	45
4.1.1	Risikofaktoren.....	45
4.1.2	Laboruntersuchungen.....	48
4.1.3	Kardio-MRT.....	50
4.1.3.1	Pulswellenanalyse.....	52
4.1.3.2	Ecc.....	56
4.1.3.3	ECV.....	57
4.1.4	Sonographie.....	59
4.1.5	Intra- und Interobservervariabilität.....	60
4.2	Limitationen der Arbeit.....	61
4.3	Schlussfolgerung.....	62
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	66
<b>6</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung</b> .....	75
<b>7</b>	<b>Lebenslauf</b> .....	76
<b>8</b>	<b>Publikationsliste</b> .....	77
<b>9</b>	<b>Danksagung</b> .....	80

Ich widme diese Arbeit meiner Familie und Susanne

## **„Erfassung kardiovaskulärer Veränderungen bei Erwachsenen mit Phenylketonurie“**

### **Einleitung:**

Phenylketonurie (PKU) ist eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen in Europa. Bisher konnte die Pathophysiologie, welche zu den Symptomen mit vor allem neurologischen und psychischen Defiziten führt, nicht abschließend geklärt werden. Ziel der vorliegenden Arbeit war zu klären, inwieweit kardiovaskuläre Veränderungen bei Erwachsenen mit PKU auftreten.

### **Methodik:**

Es erfolgten umfassende, klinische Untersuchungen mit kardiologischem Fokus, welche u.a. Blutuntersuchungen, transthorakale Echokardiographie und kardiale MRT-Diagnostik enthielten. Es wurden dafür 59 erwachsene Patienten mit PKU untersucht. Alle Patienten wurden umfassend über mögliche Risiken aufgeklärt.

### **Ergebnisse:**

Bei allen Patienten zeigten sich eine niedrige Ejektionsfraktion, hohes endsystolisches Volumen und endsystolischer Volumenindex (ESVI) sowie ein niedriger myokardialer Massenindex (MMI). Diese Befunde waren bei männlichen Patienten mit PKU stärker ausgeprägt als bei weiblichen Patienten, zudem lag der Circumferential Strain nach Lagrangian (Ecc) der mittleren Kurzachse um 5% niedriger.

Desweiteren litten Männer mit PKU häufiger an einer arteriellen Hypertonie und Adipositas als PKU-Patientinnen. Die höhere Prävalenz von Hypertonie und Adipositas konnte auch im Vergleich mit den verwendeten Referenzdaten gegenüber der deutschen Bevölkerung gezeigt werden.

Bei der Auswertung der Befunde ergaben sich eine positive Korrelation der Distensibilität der proximalen Aorta mit dem extrazellulären Volumen (ECV) sowie eine negative Korrelation des Pro-BNP mit dem enddiastolischen Volumen Index (EDVI) und ESVI, zudem eine positive Korrelation des Pro-BNP mit der Ejektionsfraktion (EF).

Die EF zeigte eine positive Korrelation mit dem Ecc und eine negative mit dem ESVI.

**Schlussfolgerung:**

In unserer Untersuchung zeigten sich Unterschiede verschiedener kardiovaskulärer Parameter zu Normalwerten. Die abweichenden Werte und die erhöhte Prävalenz für eine arterielle Hypertonie und Adipositas deuten vor allem bei männlichen Patienten mit PKU auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hin. Die regelhaft vorliegende hohe CK-MB Aktivität bei normalen Troponin I-Werten sollte zukünftig durch eine genauere Aufschlüsselung der Kreatinkinase-Isoenzyme geklärt werden. Eine Einschränkung im kardialen Energiehaushalt könnte vorliegende Veränderungen erklären.

Insgesamt zeigen erwachsene Patienten mit PKU ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil sowie erhöhte Inzidenz einer diastolischen Dysfunktion als mögliches Zeichen einer frühen Herzinsuffizienz.

## **“Acquisition of cardiovascular changes in adult patients with Phenylketonuria“**

### **Background:**

Phenylketonuria (PKU) is one of the most common inherited metabolic diseases in Europe. Pathophysiological mechanisms leading to clinical symptoms of PKU are not sufficient understood. The leading symptoms of PKU are neurological and psychological impairments. Furthermore, growing evidence shows the involvement of other organic systems. This work focuses on cardiovascular changes in adult patients.

### **Material and Methods:**

This study is presumed to be the first with focus on cardiovascular changes in adult patients with PKU using cardiac MRI imaging. Therefore, 59 adult patients with PKU were examined. Blood analyses, transthoracic echocardiography and cardiac MRI were performed to detect possible changes.

All patients were explicitly informed about possible risks.

### **Results:**

The clinical examination showed no clear pathological diagnose for any of the patients. However, all patients showed a low ejection fraction, high end systolic volume and end systolic volume index (ESVI) as well as low myocardial mass index. These findings were more remarkable in male patients with PKU. Male patients also showed 5% lower average strain (Ecc) in medial short-axis values than female patients.

Furthermore, the assessment indicated differences in gender. Male patients with PKU had higher prevalence of hypertension and obesity than female patients. Additionally, male patients had higher prevalence than the German average compared with the used reference values.

This study showed a positive correlation of the distensibility of the proximal aorta with extra cellular volume (ECV). Moreover there was a negative correlation of the Pro-BNP with the end diastolic volume index (EDVI) and ESVI. Pro-BNP showed also a positive correlation with the ejection fraction (EF). Furthermore, there was a positive correlation for the EF with the Ecc and a negative one with the ESVI.

**Conclusion:**

A synopsis of the results indicates differences to normal values of healthy people. However, these results are more significant for male patients. The differences in comparison to normal values and the higher prevalence of obesity and hypertension indicate a higher cardiovascular risk, especially for male patients with PKU. High CK-MB activity with normal Troponin values needs further classification of these subtypes in the future. A possible involvement of the energy metabolism might explain changes in patients with PKU. In total patients with Phenylketonuria show a higher cardiovascular risk and higher incidence of diastolic dysfunction as a possible sign of beginning heart failure.



## Abkürzungsverzeichnis

A_PWV	Pulse Wave Velocity im Aortenbogen
ANOVA	Analysis of Variance
BH4	Tetrahydrobiopterin
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain Natriuretic Peptide
BSA	Body Surface Area
CF_PWV	Carotid Femoral Pulse Wave Velocity
CK	Kreatininkinase
Diff.	Differenz/en
Dist.	Distensibility/ arterielle Steifigkeit und Dehnbarkeit
Ecc	Circumferential Strain nachLagrangian
ECV	Extracellular Volume / extra zelluläres Volumen
EDVI	End Diastolic Volume Index
EF	Ejection Fraction
ESVI	End Systolic Volume Index
GTP	Guanosyl-Triphosphat
HPA	Hyperphenylalaninämie
ITM	Intima-Media-Dicke
LV	Linksventrikulär/ Linker Ventrikel
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MM	Myokardiale Masse

MMI	Myocardial Mass Index
MRT	Magnet Resonanz Tomographie
MW	Mittelwert
PAH	Phenylalaninhydroxylase
Phe	Phenylalanin
PKU	Phenylketonurie
RV	Rechtsventrikulär/ Rechter Ventrikel
$\sigma$	Standardabweichung
SVI	Stroke Volume Index
SR	Peak Systolic Strainrate
TTE	Transthorakale Echokardiographie
Tyr	Tyrosin

# 1 Einleitung

## 1.1 Rückblick

Phenylketonurie (PKU) ist seit den 1920er Jahren als Stoffwechselkrankheit bekannt. So hat Harry Egeland den strengen Geruch des Urins seiner Kinder festgestellt und sie dem norwegischen Arzt Dr. Asbjørn Følling vorgestellt. Dr. Følling konnte in weiteren Untersuchungen Phenylpyruvat und Ketone in dem Probenmaterial entdecken. Dies führte später zu der Namensgebung der Krankheit <sup>[1]</sup>.

Die erste erfolgreiche diätische Behandlung führte Dr. Horst Bickel in den 1950er Jahren in Großbritannien nach den Erkenntnissen von Dr. Asbjørn Følling in Form einer Phenylalanin (Phe)-freien Ernährung durch. Dafür fertigte er mit Kollegen eine eigens entwickelte Phe-freie Aminosäuremischung an und untersagte natürliche Eiweißquellen. Die Diät hatte bei einer jungen Patientin durchschlagenden Erfolg und wurde der bis heute bestehende wichtigste Therapiebestandteil <sup>[2]</sup>.

Der nächste Meilenstein in der Geschichte der Erkrankung wurde von Dr. Robert Guthrie gelegt. Nachdem er die geistige Behinderung seiner Nichte mit verfolgte, war es sein Ziel, möglichst früh die Erkrankung nach der Geburt diagnostizieren zu können, um Folgeschäden zu vermeiden. Er entwickelte schließlich den Prototyp des Neugeborenen Screenings. Dr. Guthrie versetzte einen mit *Bacillus subtilis* beimpften Nährboden mit 2-Thienylalanin. Dieser Zusatz hemmt das bakterielle Wachstum durch Entzug von Phe. Nach der Geburt wurde ein Tropfen Fersenblut des Neugeborenen auf den Nährboden gegeben. Hohe Phe-Konzentrationen in dem Blut der Patienten mit PKU erhöhten die lokale Phe-Konzentration so stark, dass es wieder zu einem Wachstum der Bakterien kam <sup>[3]</sup>.

Dieses Neugeborenen Screening wurde erstmals in den USA 1963 eingeführt. In Deutschland war Nordrhein-Westfalen das erste Bundesland, das diese Screeningmethode ab 1966 verwendete.

Heutzutage hat die Tandemmassenspektrometrie den Guthrie-Test abgelöst. Diese Methode ermöglicht die Diagnose einer Vielzahl von Erkrankungen im Neugeborenen Screening. Aktuell gehören mittlerweile zwölf Krankheiten zu dem Neugeborenen Screening in Deutschland.

## 1.2 Grundlagen

Phenylketonurie ist eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, welche durch erhöhte Blut-Phe-Werte gekennzeichnet ist.

Diese können, vereinfacht dargestellt, zum einen durch einen Defekt der Phenylalaninhydroxylase (PAH), zum anderen durch einem Mangel an dem von der PAH benötigten Cofaktor Tetrahydrobiopterin (BH4) verursacht werden.

PAH katalysiert den Abbau der für die menschliche Proteinsynthese essentiellen Aminosäure Phenylalanin.

BH4 kann im menschlichen Körper aus Guanosyl-Triphosphat (GTP) de novo synthetisiert werden. Für die Synthese existieren drei Schlüsselenzyme, für die jeweils Gendefekte beschrieben sind <sup>[4]</sup>. Für Einzelheiten sei auf weiterführende Literatur verwiesen.

Diese Arbeit befasst sich im Folgenden mit Patienten, deren Phe-Werte im Blut durch PAH-Defizite verursacht werden.

Die Nomenklatur bei PKU wird in der Literatur und Wissenschaft leider nicht immer einheitlich verwendet. Die Unterscheidung der verschiedenen Unterformen wurde in der Vergangenheit anhand des Phenylalinspiegels im Blut vorgenommen.

Dabei lag eine Abstufung der Diagnosen auf Grundlage der Phe-Werte in ansteigender Reihenfolge von Hyperphenylalaninämie (HPA) über „milde“ PKU bis zu der „klassischen“ PKU vor <sup>[5]</sup>.

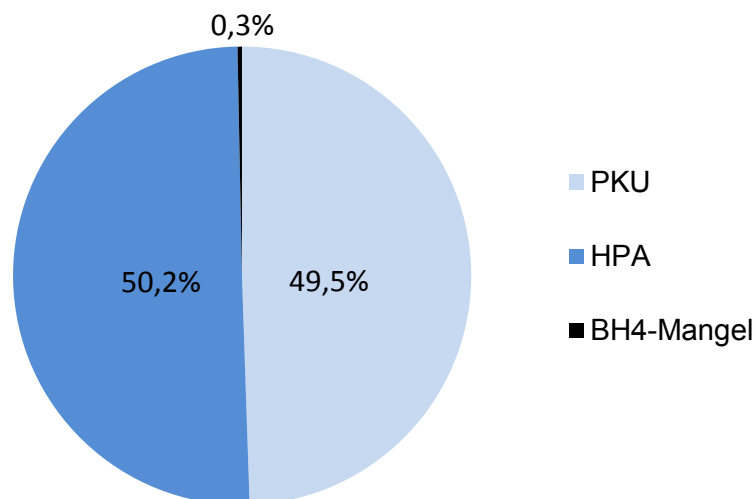
Diese Unterscheidung ist im klinischen Alltag nur eingeschränkt anwendbar. Zum einen, da unterschiedliche Grenzwerte existieren, zum anderen, da nach dem Neugeborenscreening sofort eine Phe-arme Diät begonnen werden sollte, welche die Höhe der Blut-Phe-Werte beeinflusst und diese somit beabsichtigter Weise nicht mehr ihre volle Ausprägung erreichen <sup>[6]</sup>.

Die pathogenetische Grundlage für die unterschiedlich stark ausgeprägten Phe-Werte ist die Vielzahl der existierenden Mutationen des PAH-Gens mit einer Bandbreite unterschiedlich ausgeprägter Restaktivitäten der PAH.

Phenylketonurie ist eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen in Deutschland. In den europäischen Ländern gibt es nationale Unterschiede der Prävalenzen von 1:2600 in der Türkei bis 1:200.000 in Finnland <sup>[7]</sup>. Die durchschnittliche Prävalenz wird für Europa mit 1:10.000 angegeben <sup>[8]</sup>.

Unter Betrachtung der Daten des „Nationalen Screeningreportes der deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V.“ der Jahre 2004 bis 2012 liegt die gemittelte Prävalenz der Phenylketonurie bei Neugeborenen bei 1:5400 <sup>[9]</sup>. Dabei sind HPA und BH4-Mangel eingeschlossen, siehe auch Abb. 1.

### Anteil der Hyperphenylalaninämien in Deutschland



**Abb. 1** Daten des Nationalen Screeningreportes der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V. der Jahre 2004, 07, 08, 09, 10, 11, 12 (n=944)  
PKU=Phenylketonurie; HPA=Hyperphenylalaninämie; BH4=Tetrahydrobiopterin

### 1.3 Symptome

Das Ausmaß der Symptome bei PKU hängt in der Regel von der Qualität der Phe-freien Diät ab. Bei konsequenter diätischer Einstellung ist eine normale geistige Entwicklung möglich.

Bei unbehandelter PKU stehen neurologische, psychiatrische, sowie kognitive Defizite im Vordergrund.

Zu den klassischen Symptomen gehören Krampfanfälle, Autismus, Ekzeme und ein niedriger IQ. Es können weitere Verhaltensauffälligkeiten auftreten. Beispielhaft zu nennen sind aggressives bzw. autoaggressives Verhalten, Impulsivität, Depressionen oder Psychosen <sup>[10]</sup>.

Die grundlegenden Pathomechanismen sind dabei immer noch unzureichend aufgeklärt.

Mittlerweile wurden weitere mit PKU assoziierte Krankheiten identifiziert. Dabei ist häufig unklar, ob sich diese auf genetischer Ebene primär durch die Erkrankung oder sekundär durch die Diät entwickeln.

De Groot et al. konnten beispielsweise zeigen, dass Menschen mit PKU schon in jungen Jahren eine reduzierte Knochendichte aufweisen <sup>[11]</sup>.

## 1.4 Lebenslange Diät

Gerade nach der Geburt und bis zur Adoleszenz haben erhöhte Phe-Werte die größte Auswirkung. Im Erwachsenenalter kann der Organismus wahrscheinlich höhere Phe-Spiegel tolerieren <sup>[12]</sup>.

Eine strikte Diät kann jedoch nicht in jedem Fall vor den Symptomen der PKU schützen. Trotz strenger Diät sind ausgeprägte Krankheitsverläufe möglich <sup>[13]</sup>.

Dennoch sollte direkt nach der Diagnose der Krankheit eine Phe-reduzierte Diät mit einem festgelegten Zielwert konsequent begonnen werden. Dafür müssen natürliche Eiweißquellen, unter anderem auch Muttermilch, soweit wie nötig, reduziert werden. Als Ersatz stehen Phe-freie Nahrungsprodukte zur Verfügung <sup>[14]</sup>. Nach therapeutischen Rückschlägen in der Vergangenheit, bei denen die Diät im Kindesalter bereits beendet wurde, wird heute von den meisten Kliniken eine lebenslange Diät empfohlen <sup>[13][14]</sup>.

Ergo sollte auch eine dauerhafte Kontrolle der Phe-Werte erfolgen.

Leider gibt es bisher keine einheitliche internationale Empfehlung zur Behandlung von PKU und nicht alle europäischen Länder haben nationale Richtlinien für Zielwerte des Phe-Blutspiegels sowie weitere Therapieempfehlungen erstellt.

Zudem werden von Land zu Land unterschiedliche Grenzwerte empfohlen.

Eine überarbeitete Richtlinie wurde 2014 von dem "American College of Medical Genetics and Genomics" präsentiert <sup>[14]</sup>.

Auch die von Betroffenen und deren Angehörigen geführte Organisation „The European Society for Phenylketonuria and Allied Disorders Treated as Phenylketonuria (or E.S.PKU)“ forderte auf ihrer 26. Jahreskonferenz im Oktober 2012 die Bildung einer Arbeitsgruppe für neue PKU-Richtlinien.

In ihrem Benchmarkreport fordert die Organisation die Politik und das Gesundheitssystem auf nationaler und europäischer Ebene auf, einheitliche Richtlinien, Standards und Versorgungsmaßstäbe für Menschen mit PKU zu etablieren <sup>[5]</sup>.

In vielen europäischen Ländern werden die Patienten finanziell stark durch die Kosten der speziellen Phe-freien Nahrungsprodukte, welche dort nicht von der Krankenkasse übernommen werden, belastet. Diese Tatsache führt zu einer reduzierten Compliance bei den Patienten.

## 1.5 Fragestellung und Zielsetzung

### 1.5.1 Das kardiovaskuläre Risiko bei Phenylketonurie

Die spezielle Diät bei PKU führt häufig zu einem veränderten Anteil an Fetten und Kohlenhydraten als Energielieferant in der Ernährung.

In der Vergangenheit konnten bereits wiederholt pathologisch veränderte Triglycerid- und Cholesterinwerte bei PKU festgestellt werden <sup>[15][16][17]</sup>.

Wie einige Studien gezeigt haben, sind weitere Organsysteme primär oder sekundär bei PKU betroffen <sup>[18]</sup>.

Bisher gibt es wenige Untersuchungen, die dabei den Fokus auf kardiovaskuläre Veränderungen gelegt haben.

Verringerte Vitamin B4, B12 und Folsäurespiegel sowie erhöhte Homocysteinspiegel im Vergleich zu den Kontrollen konnte durch von Schulpis et al. gezeigt werden. Dafür untersuchten sie bei 74 Kindern mit PKU Blutwerte, die auf eine kardiovaskuläre Erkrankung hindeuten können <sup>[19]</sup>.

Ein Zusammenhang zwischen bereits häufiger bei PKU gefundenen Triglycerid- und Cholesterinveränderungen mit der die Prävalenz von Übergewicht und Metabolischem Syndrom wurde von Rocha et al. untersucht. In die Studie wurden 89 Patienten mit PKU und einem mittleren Alter von  $14,4 \pm 6,6$  Jahren eingeschlossen. Es wurde bezüglich der Prävalenz des Metabolischen Syndroms und des Übergewichts kein Unterschied zu den Kontrollen festgestellt. Höhere Triglycerid- und niedrigere HDL-Spiegel konnten erneut von Rocha et al. beobachtet werden <sup>[20]</sup>.

Hennermann et al. untersuchten 67 PKU Patienten in einem Alter von 15 bis 43 Jahren. Der Fokus lag auf der Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate und Nierenfunktion. Die Studie konnte eine reduzierte GFR bei 19% und eine Proteinurie bei 31% der Patienten zeigen. Desweiteren hatten 23% der Patienten eine arterielle Hypertonie <sup>[18]</sup>.

Die mangelhafte Datenlage bezüglich der Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei PKU wurde von Williams et al. kritisiert und in ihrem Mini-Review wird die Untersuchung



von erwachsenen PKU Patienten mit nichtinvasiven, bildgebenden Verfahren vorgeschlagen <sup>[6]</sup>.

Neben den wenigen Studien, welche sich mit kardiovaskulären Gesichtspunkten der Erkrankung beschäftigt haben, gibt es eine Reihe von Arbeiten, die ihren Fokus auf die Rolle des oxydativen Stresses bei PKU legten. Auch wenn dessen Rolle für kardiovaskuläre Veränderungen nicht unumstritten ist, deutet vieles darauf hin, dass oxydativer Stress an kardiovaskulären Veränderungen beteiligt ist <sup>[21][22]</sup>.

Einen guten Überblick über das teilweise unübersichtliche Feld oxydativer Stressparameter mit Bezug zu PKU bietet das Review Paper von Ribas et al. Die Autoren kommen bei ihrer Studienanalyse zu dem Schluss, dass verschiedene oxydative Stressparameter bei PKU erhöht sind und sich die Indizien mehren, dass oxydativer Stress selbst an der Pathogenese der Krankheit beteiligt sein könnte <sup>[23]</sup>.

Dennoch gibt es bisher keine Studie, die das Vorhandensein kardiovaskulärer Veränderungen bei erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie zum jetzigen Zeitpunkt untersucht hat.

Ziel unserer Untersuchung war kardiovaskuläre Veränderungen bei Erwachsenen mit Phenylketonurie gezielt zu untersuchen. Die Bildgebung mittels Kardio-MRT nahm dabei eine zentrale Rolle ein und wurde durch Blutuntersuchungen, Transthorakale Echokardiographie (TTE), und Carotis-Dopplersonographie ergänzt, um auch vaskuläre Veränderungen detektieren zu können.

### **1.5.2 Diagnostische Möglichkeiten**

Da es wenig konkrete Hinweise gibt, inwiefern das kardiovaskuläre System bei Menschen mit PKU beeinträchtigt sein könnte, wurde versucht eine möglichst umfangreiche Diagnostik durchzuführen.

Voraussetzung war, dass keine invasive Diagnostik zum Einsatz käme.

Es sollten anatomische und funktionelle Parameter möglichst präzise erfasst werden.

Exemplarisch für vaskuläre Veränderungen wurde der Fokus auf eine Sonographie der Karotiden gelenkt.

Herzklappen wurden mittels transthorakaler Echokardiografie (TTE) beurteilt.

Mögliche kardiale Pathologien wurden mittels Kardio-MRT untersucht.

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Patientenkollektiv und Aufbau**

Diese Arbeit beschreibt die Ergebnisse einer Querschnittstudie, welche 59 erwachsene Patienten mit Phenylketonurie in dem Zeitraum von Dezember 2012 bis Dezember 2013 untersuchte. Das Alter der Patienten reichte von 19 bis 51 Jahren, bei einem mittleren Alter von  $32 \pm 9$  Jahren.

Diese Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt in der medizinischen Betreuung des „Interdisziplinären Stoffwechsellzentrum Berlin – Charité“. Sie unterlagen individuellen Diätaufgaben, welche nach Phenylalaninspiegel-Kontrollen einvernehmlich vereinbart wurden.

Alle Patienten hatten ein Defizit der Phenylalaninhydroxylase. Es lag kein diagnostizierter BH4-Mangel bei den Patienten vor.

Auf Grund der unklaren Datenlage wurde versucht, eine möglichst genaue Diagnostik beidem Patientenkollektiv durchzuführen. Der Fokus der Untersuchungen lag bei der Verwendung verschiedener Untersuchungsmethoden auf dem Herz-Kreislaufsystem. Die wichtigste Untersuchungsmodalität stellte die Magnet-Resonanz-Tomographie dar. Voraussetzung für den Einschluss dieser Auswertung waren die Vollendung des 18. Lebensjahres und das Vorliegen einer diagnostizierten Phenylketonurie. Alle Patienten wurden ausführlich über potentielle Risiken aufgeklärt und es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Die klinischen Untersuchungen wurden in einer Kooperation zwischen dem „Deutsche Herzzentrum Berlin“ und dem „Interdisziplinären Stoffwechsellzentrum, Charité“ durchgeführt.

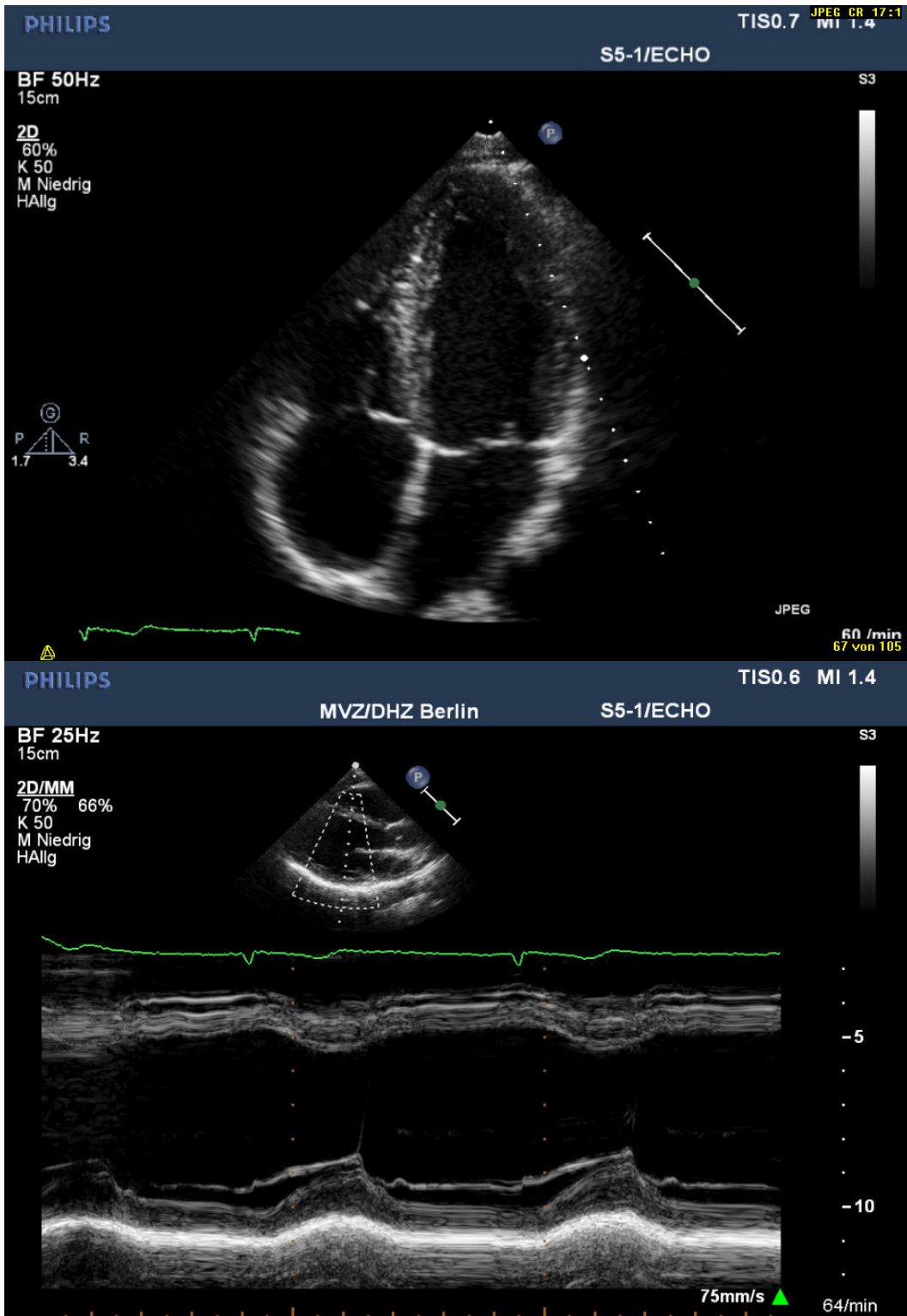
Bezüglich der klinischen Untersuchungen lag ein Ethikvotum der Charité vor und alle Patienten wurden ausführlich über mögliche Risiken aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung.

## 2.2 Datenerhebung

Die apparative Diagnostik umfasste ein EKG, eine laborchemische Blutuntersuchung, eine transthorakale Echokardiographie (TTE) (Abb. 2), eine Duplexsonographie der Karotiden mit Messung der Intima-Media-Dicke (ITM) (Abb. 3) sowie ein umfangreiches Kardio-MRT-Protokoll.

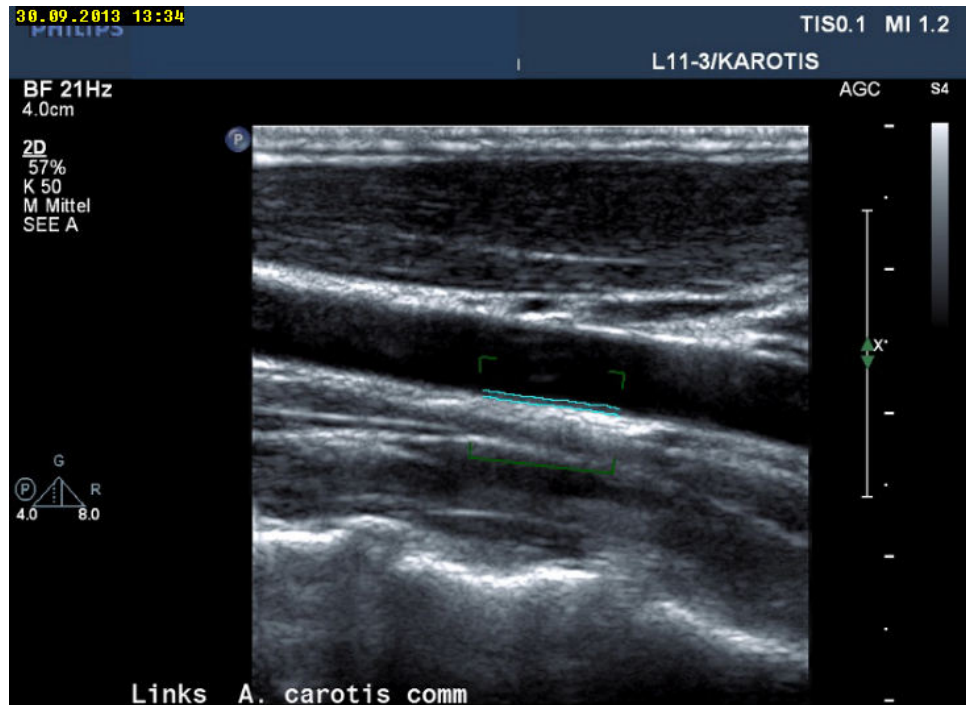
Zu Beginn der Untersuchung wurde ein 12-Kanal EKG durchgeführt. Anschließend erfolgte eine erweiterte laborchemische Untersuchung. Es wurden zusätzlich zum großen Blutbild Elektrolyte, Harnstoff, CRP, Pro-BNP und Herzenzyme wie Troponin I und Kreatininkinase (CK) mit CK-MB (Muscle, Brain Type) Anteil bestimmt. Für die Bestimmung der CK und CK-MB wurden deren Aktivitäten gemessen. Die Blutfettwerte und Phenylalaninspiegel wurden aus früheren Untersuchungen des „Interdisziplinären Stoffwechselzentrum, Charité“ übernommen.

Mittels TTE wurden anatomische und funktionelle Aspekte der Herzfunktion und der Herzklappen beurteilt. Besonders in der Beurteilung der Herzklappen ist die TTE einem Kardio-MRT überlegen und ermöglicht die genaueste Beurteilung dieser Strukturen. Die TTE Untersuchungen wurden von einem erfahrenen Kardiologen an einem Philips IE33 Ultraschallgerätdurchgeführt und interpretiert. Dabei stand der Ausschluss von Klappenerkrankungen im Vordergrund. Die Untersuchung konnte bei 56 von 59 Patienten regelhaft durchgeführt werden. Bei drei Patienten konnten die Untersuchungen aufgrund fehlender Compliance nicht durchgeführt werden.



**Abb.2** Transthorakale Echokardiographie, oben: Vierkammerblick  
unten: M-Mode

Die Messung der Intima-Media-Dicke diente der Erfassung von Ablagerungen in diesem Bereich. Bei der Untersuchung wurden ebenfalls Strömungsanomalien ausgeschlossen. Bei 58 Patienten konnte die Untersuchung erfolgreich durchgeführt werden.



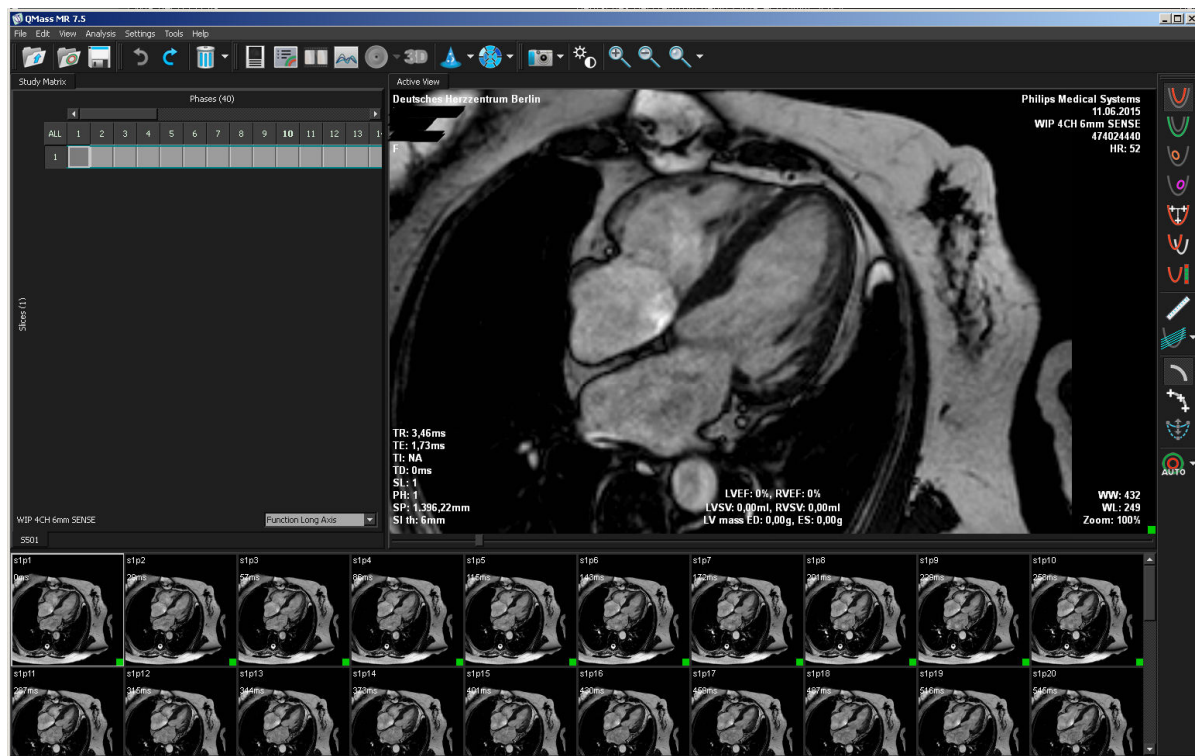
**Abb. 3** A. carotis communis, Messung der Intima Media Dicke

Fehlende Daten ergaben sich einerseits auf Grund des Umfangs der Untersuchungen und des Zeitfaktors, andererseits war die Compliance bei vielen teilnehmenden Patienten aus anderen Gründen eingeschränkt. Oft wurden Termine nicht wahrgenommen oder die Einstellung gegenüber den Untersuchungen änderte sich. Überdurchschnittlich viele Patienten verweigerten auch das MRT auf Grund von Platzangst, obwohl weitreichende Vorkehrungen wie eine Spiegelbrille oder eine mögliche Sedierung angeboten wurden und das Personal besonders geschult im Umgang mit klaustrophobischen Patienten war. Bei zwei Patienten konnte kein MRT durchgeführt werden, da Piercings nicht entfernt werden konnten. Insgesamt wurde bei 49 Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt. Myokardiale Strainanalysen waren bei insgesamt 5 Patienten wegen Artefakten nicht zu beurteilen.

## **2.3 Das Kardio-MRT als diagnostisches Mittel der Wahl**

### **2.3.1 Einführung**

In den vergangenen Jahrzehnten hat sich das Kardio-MRT als nichtinvasives Untersuchungsverfahren im klinischen Alltag in der Diagnostik einer Vielzahl von Erkrankungen wie koronarer Herzkrankheit, Kardiomyopathien, Klappenvitien und angeborenen Herzfehlern etablieren können. Dabei führten EKG-Triggerung, Atemsynchronisation, verbesserte Magnetfeldhomogenität, schnellere Gradientenschaltung, empfindlichere Empfängerspulen und andere technische Weiterentwicklungen kontinuierlich zu einer Verbesserung der Aufnahmequalität. Die hohe räumliche Auflösung, der hervorragende Gewebekontrast und die fehlende Strahlenbelastung sind Gründe für die Zunahme der Indikationen zur Durchführung eines Kardio-MRTs. Neben der anatomischen Beurteilung der Herzmorphologie können viele funktionelle Parameter beurteilt werden. In Kombination mit Gadolinium-haltigen Kontrastmitteln gelingt zudem die Darstellung von Infarktgewebe bzw. Ödemen, Narbengewebe und Perfusionsdefiziten. Die Darstellung des gesamten Herzzyklusses als Filmsequenz (CINE-Modus) bietet eine präzise Möglichkeit zur Beurteilung von Wandbewegungsstörungen (Abb. 4) <sup>[24]</sup>.



**Abb. 4** CINE-Aufnahme Vierkammerblick

Im klinischen Alltag ist mit einer weiteren Aufwertung der Stellung einer Kardio-MRT-Untersuchung zu rechnen, zum einen, da verschiedene Studien eine Kostenreduktion durch ein Kardio-MRT in „Gatekeeper“-Funktion vor einer Herzkatheteruntersuchung zeigen konnten [25][26][27]. Zum anderen ist damit zu rechnen, dass aktuell hauptsächlich meist wissenschaftlich genutzte Parameter wie Strainanalysen, Flussmessungen in der Aorta mit Berechnung der Pulswellengeschwindigkeit (A\_PWV) oder die Bestimmungen des extrazelluläre Volumens (ECV) des Myokards Einzug in die tägliche Routine erhalten werden.

Choi et al. konnten zeigen, dass der Circumferential Strain (Ecc) in der mittleren Kurzachsenschicht des Herzens ein unabhängiger Prognosefaktor für das weitere Auftreten von Herzinsuffizienz und schweren kardiovaskulären Ereignissen bei subjektiv gesunden Menschen darstellt [28].

Die Limitationen eines Kardio-MRTs, welche auch in dieser Untersuchungsreihe zum Tragen kamen, sind vor allem die Ausschlusskriterien für ein MRT. Die wichtigsten Ausschlusskriterien waren nicht zu bewältigende Klaustrophobie, mangelnde Compliance und festsitzende Piercings unbekannter Metalllegierungen.



### 2.3.2 Technische Daten und MRT – Protokoll

Alle Kardio-MRT-Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla Philips Achieva Gerät von erfahrenen Ärzten durchgeführt und beurteilt. Anschließend wurden alle Aufnahmen von dem Autor in der folgenden Methodik erneut analysiert. Die Risiken des verwendeten Gadolinium-haltigen Kontrastmittels wurden ausführlich dargestellt und das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. Vor der Untersuchung wurde den Patienten der Ablauf der Untersuchung geschildert und die Atemkommandos erklärt. Die MRT Aufnahmen wurden in Endexpiration erstellt, um Bewegungsartefakte zu minimieren. Die Aufnahmen wurden EKG-getriggert unter Verwendung einer speziellen Herzsple erstellt.

Das hier angewendete MRT-Protokoll umfasste zunächst einen Survey-Scan, um die Patientenanatomie zur weiteren Planung der Aufnahmen darzustellen.

Zur Ermittlung anatomischer und funktioneller Parameter wurde das Herz in dem „Vierkammerblick“ abgebildet. Dabei sind sowohl die Vorhöfe als auch die Kammern in einer Ebene dargestellt. Zudem fand eine Darstellung in der Kurzachse, die senkrecht zur Längsachse des linken Ventrikels ausgerichtet ist, statt. Drei Kurzachsenschichten wurden dabei in die Segmente *septal*, *inferior*, *lateral* und *anterior* eingeteilt. Die mediale Kurzachsenschicht diente der Strain-Bestimmung mittels Tagging. Tagging bedeutet dabei so viel wie „markieren“ und wird in diesem MRT-Protokoll als CSPAMM (Complementary Spatial Modulation of Magnetization) bezeichnet (Abb. 5).

Die Größenbestimmung der Vorhöfe erfolgte in den Längsachsenschnitten der CINE-Aufnahmen (Abb. 4).

Zur genaueren Bestimmung der linksventrikulären Volumina und vor allem der linksventrikulären Herzmasse wurden die Kurzachsenschichten durch das gesamte Myokard in einem definierten Abstand in Anlehnung an die Guidelines der „Society for Cardiovascular Magnetic Resonance“ erstellt <sup>[29]</sup>. Diese dienen der Vereinheitlichung und Verbesserung der Reproduzierbarkeit von Ergebnissen. Dementsprechend wurden die endo- und epikardialen Konturen manuell in allen Schichten in der Endsystole sowie Enddiastole festgelegt. Der Papillarmuskel wurde nicht eingeschlossen.

In der medialen Kurzsachschicht wurden zusätzlich T1 gewichtete „MOLLI“ Sequenzen vor und exakt 15 Minuten nach Kontrastmittelgabe angefertigt, um später das extrazelluläre Volumen (ECV) zu bestimmen. Die Abbildung 6 (S. 18) zeigt die Auswertung des T-1 Mappings. Als Kontrastmittel diente Dotarem (Gadotersäure) in einer Dosierung von 0,15 [mmol/kg] Körpergewicht.

Außerdem enthielt das Protokoll eine längsgeschnittene Darstellung des Aortenbogens sowie zwei Querschnitte des Aortenbogens für spätere Messungen der Pulse Wave Velocity (A\_PWV). Zur Bestimmung der Flussmessungen in der Aorta wurden Aufnahmen in „Black Blood“ Technik erstellt. Die Aufnahmen zur Bestimmung der Distensibility (Dist.) wurden separat erstellt.

### 2.3.3 Strain und Strainrate

Strain bedeutet etwa so viel wie Verformung und meint in kardiologischem Sinne die Verkürzung der Herzmuskelfasern in Prozent. Betrachtet man die Verkürzung der Herzmuskelfasern pro Zeiteinheit, erhält man die Strainrate (SR). In dieser Arbeit wurde der Maximalwert der systolischen Strainrate verwendet. Die Bestimmung des myokardialen Strains erfolgte hier in der medialen Kurzachsenschicht mittels Tagging (Abb. 5). Diese zweidimensionale Gittermagnetisierung erfolgt in der Enddiastole. Anhand ihrer weiteren Verformung im Herzzyklus kann man die Verkürzung der Herzmuskelfasern ableiten.

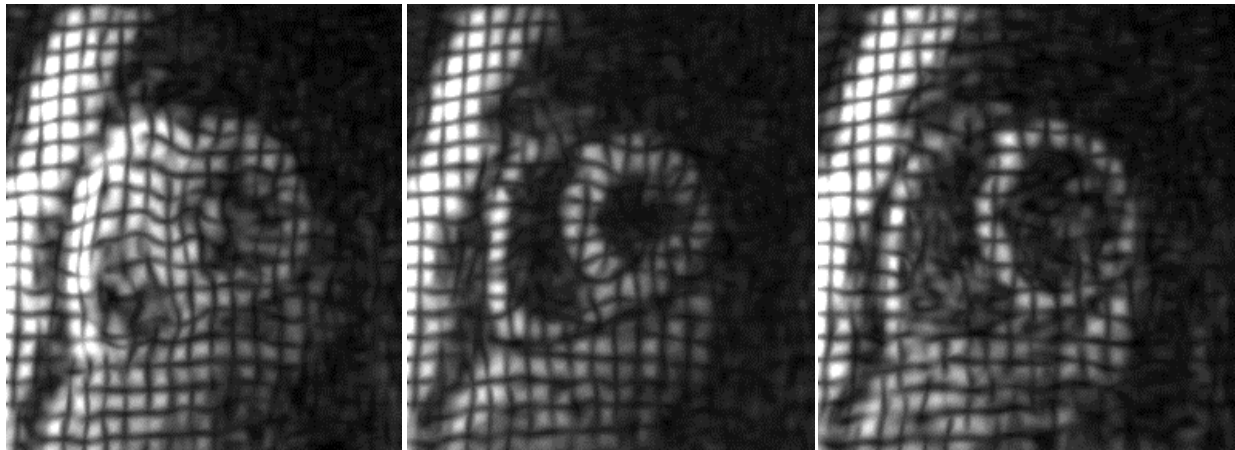
In diesem Fall wurde der Circumferential Strain nach Lagrangianin der mittleren Kurzachsenschicht bestimmt (Ecc). Dieser ist wie folgt definiert als Deformation der ursprünglichen Länge.

$$E_{cc} = \frac{L(t) - L(t_0)}{L(t_0)}$$

Dabei ist  $L(t)$  die Länge zum Zeitpunkt  $t$  und  $L(t_0)$  die Länge zum ursprünglichen Zeitpunkt <sup>[30]</sup>.

Die Analyse wurde mit der Software „*Tagtrack 1.8*; Biomedical Engineering, ETH Zürich, Switzerland“, durchgeführt.

Die Einteilung der Segmente folgte in Analogie zu der Segmenteinteilung des ECV. Bei der Strainanalyse wurden somit ebenfalls die Segmente *septal*, *inferior*, *lateral* und *anterior* gewählt.



**Abb. 5** Strainanalyse mittels Tagging, mediale Kurzachschicht

### 2.3.4 Extrazelluläres Volumen

Die kontinuierliche technische Verbesserung der Kardio-MRT-Diagnostik führt zu häufigerem Einsatz von ECV Messungen, wobei dieser Parameter bisher noch keinen Einzug in die Routinediagnostik erhalten hat. ECV Messungen können allerdings wichtige Informationen mit diagnostischer Relevanz liefern. Die ECV-Werte sind vor allem bei kardialer Fibrose und Ödemen erhöht. Deshalb können ECV Messungen z.B. wichtige Hinweise auf Myokarditis und diffuse fibrotische Umbauten des Myokards mit prognostischer Relevanz liefern [31][32].

Die Berechnung des ECV erfolgte anhand der T1 Messungen des Myokards (myo) und des Blutes sowohl vor als auch nach Kontrastmittelgabe anhand folgender Formel [33]:

$$ECV = (1 - \text{Hämatokrit}) * \frac{\left( \frac{1}{T1_{myo \text{ nach}}} - \frac{1}{T1_{myo \text{ vor}}} \right)}{\left( \frac{1}{T1_{Blut \text{ nach}}} - \frac{1}{T1_{Blut \text{ vor}}} \right)}$$

Normalwerte für ECV-Werteliegen nach Kellmann et al. bei gleicher Methodik und einer Studienpopulation von 62 Teilnehmern bei einem Mittelwert (MW)±Standardabweichung (σ) von 25,4±2,5% in einem Bereich von 20,4-30,4% [34].

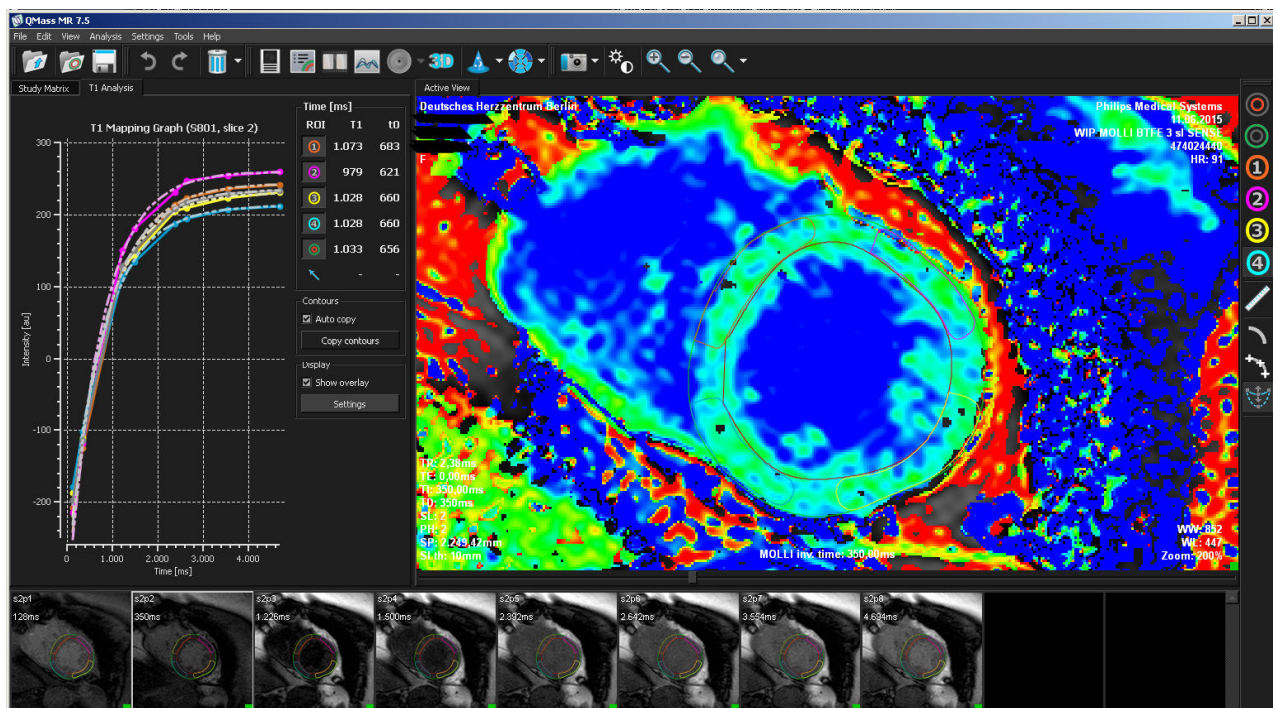


Abb. 6 T1-Mapping, mediale Kurzachsenschnitt

### 2.3.5 Pulswellenanalyse

Die Untersuchung der Pulswelle bzw. der Pulswellengeschwindigkeit nach der im Folgenden beschriebenen Methode (A\_PWV) und der arteriellen Dehnbarkeit, engl. Distensibility (Dist.), gewinnt zunehmende Relevanz im klinischen Alltag. Beide Parameter beschreiben dabei die arterielle Gefäßsteifigkeit, welche ein Sammelbegriff für strukturelle und funktionelle Gefäßveränderungen ist. Vor allem durch den technischen Fortschritt und die Möglichkeit der nicht invasiven Bestimmung dieser Parameter ist ihr Comeback begründet. Bereits um 1900 experimentierten verschiedene Physiologen mit der Pulswelle im Modell. Der Zusammenhang zwischen der Dist. und der A\_PWV wird als Bramwell-Hill-Modell bezeichnet. J.C. Bramwell und A.V. Hill beschrieben diesen Zusammenhang bereits 1922 in dem Zeitschriftenaufsatz: „The Velocity of the Pulse Wave in Man“<sup>[35]</sup>. Das Bramwell-Hill Modell beschreibt dabei den direkten umgekehrten Zusammenhang zwischen Dist. und A\_PWV. Die Relevanz, vor allem der A\_PWV, ergibt sich aus der Tatsache, dass die A\_PWV einen früh feststellbaren Parameter für Endorganschäden darstellt. In den Praxisrichtlinien der „European Society of Hypertension“ und „European Society of Cardiology“ wird die Bestimmung der Carotis-Femoralis PWV (CF\_PWV) zur Detektion von Endorganschäden mit einem Evidenzgrad IIa angegeben. Dabei gilt eine Überschreitung der CF\_PWV von 10 [m/s] als Grenzwert für pathologische Werte<sup>[36]</sup>. Im klinischen Alltag hat sich vor allem die CF\_PWV auf Grund der einfacheren Erfassbarkeit mittels Tonometrie durchgesetzt. Die PWV nimmt im Verlauf von zentral nach peripher zu. Bei der Erwähnung der A\_PWV in dieser Arbeit handelt es sich um Messungen im Aortenbogen. Obwohl die CF\_PWV als nicht invasiver Goldstandard gilt, hat die A\_PWV, welche mittels MRT im Aortenbogen gemessen wird, mindestens in der Theorie eine gewisse Überlegenheit. So wird die Gefäßstrecke bei der PWV direkt und akkurat gemessen, während sie bei der CF\_PWV mittels Tonometrie nur geschätzt wird und geschlängelte Gefäßverläufe die Strecke verfälschen können. Für die Bestimmung mittels MRT spricht, dass gerade der herznahe Aortenbereich als Windkesselfunktion die entscheidende Rolle spielt, da er hohe Blutdruckamplituden abfängt und so die resultierenden Endorganschäden vermeidet. Wenn diese Funktion gestört wäre, würde eine zentral gemessene PWV diese Veränderung genauer widerspiegeln<sup>[37]</sup>.

Zur Bestimmung der  $A_{PWV}$  wurde zunächst in einem Survey-Scan der Verlauf des Aortenbogens ermittelt. Anschließend wurde eine transaortale Flussmessung, orthogonal zur aortalen Achse, in „Black Blood“-Technik in der proximalen Aorta ascendens sowie in der Aorta descendens durchgeführt. Eine Längsschnittaufnahme des gleichen Aortenbereiches diente anschließend zur Ermittlung der Wegstrecke zwischen den transaortal durchgeführten Flussmessungen. Eine kongruente Positionsermittlung zwischen den verschiedenen Aufnahmen konnte mittels der verwendeten Software QMass Enterprise Solution, Version 7.5, Medis, Leiden (Niederlande), sichergestellt werden. Die anschließende Bestimmung der Strecke zwischen beiden Messungen erfolgte manuell und wurde pro Messung drei Mal durchgeführt und gemittelt. Die Geschwindigkeitsinformationen wurden manuell ausgelesen, um so den Zeitpunkt der Pulswelle an den beiden gemessenen Positionen zu ermitteln.

Die Berechnung der Pulswelle erfolgte in Analogie zu den Studien <sup>[37][38]</sup>, wobei Letztere für diese Methodik eine mittlere Unterschätzung der  $A_{PWV}$  von  $1,3 \pm 1,7$ [m/s] im Vergleich zu invasiven Messungen der PWV angibt.

Die Pulswellengeschwindigkeit ist definiert als das Voranschreiten der Pulswelle über eine Strecke pro Zeit. Daraus ergibt sich:

$$A_{PWV} = \frac{s[m]}{\Delta t[s]}$$

wobei  $s$  die Strecke und  $\Delta t$  das Zeitintervall zwischen den Messungen ist.

Ebenso wie die PWV ist die Distensibility (Dist.) ein Parameter, welcher die arterielle Steifigkeit charakterisiert.

Zur Berechnung der Dist. wurden eigene CINE Aufnahmen der proximalen Aorta, orthogonal zur Gefäßachse, über die gesamte Herzaktion analysiert. Dabei wurden die minimale und die maximale Fläche des Gefäßquerschnittes jeweils zwei Mal bestimmt und gemittelt. Zur Berechnung der Pulsdruckdifferenz wurde der Blutdruck mittels Oberarmmanschette bestimmt.

Die Berechnung der Dist. erfolgte nach folgender Formel <sup>[37]</sup>:

$$Dist. = \frac{\Delta A}{(A_{minimal} \times \Delta P)}$$

Dabei ist A die Fläche des Gefäßquerschnittes und  $\Delta P$  die Pulsdruckdifferenz der Blutdruckmessung.

Für die Bestimmung der A\_PWV wurde neben der Auswertung der Bilder auch die Messung der Wegstrecke jeweils drei Mal neu gemessen und gemittelt. Dies wurde auch bei den Auswertungen für die Intra- und Interobservervariabilität wiederholt.

## **2.4 Statistische Datenanalyse**

Die statistische Datenanalyse wurde mit SPSS Version 21 durchgeführt.

Bei dem statistischen Vergleich von Parametern zwischen männlichen und weiblichen Patienten wurde von ungepaarten Stichproben ausgegangen. Anschließend wurden beide Stichproben unabhängig auf Normalverteilung untersucht. Wenn eine Normalverteilung vorlag, wurde der T-Test für ungepaarte Stichproben verwendet. Wenn keine Normalverteilung beider Stichproben vorlag, wurde der Mann-Whitney U-Test gewählt. Bei Verwendung des Mann-Whitney-U-Testes ist dies in den Tabellen gekennzeichnet. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant gewertet.



### 2.4.1 Intra- und Interobservervariabilität

Die Untersuchung der Inter- und Intraobservervariabilität ist für diese Studie von großer Bedeutung. Es ist wichtig, die erhobenen Parameter kritisch zu beleuchten, um eine Schlussfolgerung auf deren klinische Relevanz zu ermöglichen. Die Auswertungen, die für die Interobservervariabilität verwendet wurden, stammen von einer erfahrenen kardiologischen Fachärztin.

Zur Darstellung der Übereinstimmung der Messungen gegenüber demselben und einem weiteren geschulten Untersucher wurden Bland-Altman Diagramme verwendet. Die Messungen bzw. Auswertungen wurden jeweils unter identischen Bedingungen durchgeführt.

J. M. Bland und D.G. Altman schlugen bereits 1986 dieses Verfahren vor, um eine Bewertung bezüglich der Reproduzierbarkeit zwischen zwei Messwertpaaren zu ermöglichen <sup>[39]</sup>.

Bei einem Bland-Altman-Diagramm wird der MW der Differenzen ( hier als durchgezogene Horizontale) eingetragen. Dieser sollte im Idealfall Null betragen, ansonsten kann eine systematische Abweichung vorliegen. Innerhalb des Übereinstimmungsbereiches ("limits of agreement"), welcher  $1,96 \times \sigma$  der Differenzen entspricht, sollten unter Annahme einer Normalverteilung 95% der Messwertpaare liegen <sup>[40]</sup>.

Die Größenordnung der Abweichung zwischen den Messwertpaaren muss bei der Beurteilung in einen klinischen Kontext gesetzt werden. Dabei muss der Betrachter entscheiden, ob die Höhe der Abweichung klinische Relevanz erlangt. Die Lage der Messwertpaare innerhalb des 95%-Konfidenzintervalls ist von untergeordneter Bedeutung.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Zu Beginn der klinischen Untersuchungen wurde bei den Patienten ein 12-Kanal-Ruhe-EKG geschrieben. Bei allen Patienten lag zum Untersuchungszeitpunkt ein Sinusrhythmus vor.

Die Messungen der IMT ergaben keine Pathologien. Der MW  $\pm \sigma$  lag links bei 0,54mm  $\pm$  0,11 und rechts bei 0,52mm  $\pm$  0,09. Sämtliche Messungen lagen unter 0,8mm und es lagen keine Stenosen oder erkennbare Strömungsanomalien vor.

In der TTE wurde bei insgesamt drei Patienten eine diskrete Mitralklappeninsuffizienz beschrieben, weitere Pathologien lagen nicht vor.

In der laborchemischen Untersuchung lag der Mittelwert für Chlorid [mmol/l] mit 105,0  $\pm$  2 knapp oberhalb der Norm (95-105), der Mittelwert für Kalium [mmol/l] mit 3,7  $\pm$  0,3 im unteren Normbereich (3,6-4,8).

Sowohl bei der TTE als auch bei der MRT-Untersuchung wurde bei einem Patienten (22 Jahre) eine leichtgradig reduzierte systolische LV-Funktion diagnostiziert.

Von den 59 eingeschlossenen Patienten waren 27 weiblich und 32 männlich. Um weitere Unterschiede sichtbar zu machen, sind die Ergebnisse in den Tabellen 1 bis 5 geschlechtergetrennt in Altersgruppen unterteilt worden. Der Altersdurchschnitt der weiblichen Patienten lag bei 31,3  $\pm$  9,8 und der der männlichen Patienten bei 32,5  $\pm$  8,1 Jahren. Die Verteilung der jeweiligen Subgruppen bezüglich Alter, BMI (Body Mass Index) und BSA (Body Surface Area) nach Du Bois war tendenziell ähnlich, wenn auch mit leicht höheren Werten bei den männlichen Patienten. Der BMI der Frauen lag im Durchschnitt bei 25,5 kg/m<sup>2</sup>, der der Männer bei 26,6 kg/m<sup>2</sup>. Männliche Patienten wiesen häufiger Übergewicht und eine arterielle Hypertonie auf als weibliche Patienten (Tabelle 1). Sowohl der kategorischen Einteilung der Tabelle 1 als auch der metrischen Darstellung in Tabelle 2 ist zu entnehmen, dass die Verteilung der Blutfettwerte bei den Geschlechtern deutlich unterschiedlich ausfällt. Eine Hypercholesterinämie mit Werten über 200 [mg/dl] fand sich häufiger bei Frauen, während Triglyceriderhöhungen mit einem Cutoff von >180 mg/dl und HDL-Cholesterinmangel mit Werten <45 [mg/dl],

deutlich häufiger bei männlichen Patienten auftraten. Bei dem Vergleich der Mittelwerte waren diese Unterschiede bei Triglyceriden und HDL-Cholesterin auf einem signifikanten Niveau (Tabelle 2). LDL-Cholesterinwerte waren konkordant zu HDL und dem Gesamtcholesterin bei Frauen höher als bei Männern verteilt. Ein signifikanter Unterschied lag für das LDL Cholesterin zwischen den Geschlechtern jedoch nicht vor.

Bei den männlichen Patienten lag der Mittelwert der Triglyceride bei  $241,5 \pm 161$ , etwas oberhalb des Cutoffs von 180 [mg/dl].

Die Messungen der letzten sechs gemittelten Phenylalaninwerte pro Patient zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern. Bei Frauen lag der Mittelwert bei  $14,9 \pm 5,4$ , bei Männern bei  $16,4 \pm 4,7$  ( $p=0,308$ ).

Die untersuchten Herzenzyme ergaben für Troponin I keine pathologischen Werte. Dieser Parameter war auf Grund seiner sehr kleinen Messwerte nicht für statistische Tests auf metrischem Niveau geeignet. Pro-BNP lag mit 148 [pg/ml] bei einer Patientin (w. 28Jahre) außerhalb der Norm. Die CK lag bei 29 Prozent der Patienten über 145 [U/l] und die CK-MB bei 23 Prozent der Patienten über 24 [U/l], was den jeweiligen Normbereich überschreitet. Der mittlere CK-MB Anteil aller Patienten lag bei  $20\% \pm 11\%$ . Die CK und die CK-MB lagen bei den männlichen Patienten mit PKU im Alter von 40-49 oberhalb des Normalbereiches. Bei den Frauen lag die durchschnittliche CK-MB in der Altersgruppe 40-49 ebenfalls oberhalb der Norm. Der CK-MB-Anteil war bei Frauen signifikant höher als bei Männern, bei ähnlichen absoluten CK-MB-Werten. Die niedrigste Messung des CK-MB Anteils lag bei 6,5%, die höchste bei 66%.

**Tabelle 1**

	Gesamt w. und m. n59/100%	Altersgruppen weiblich						Altersgruppen männlich							
		20-29		30-39		40-49		20-29		30-39		40-49		m. gesamt	
		n14	n7	n6	n7	n6	n7	n13	n12	n7	n13	n12	n7	n32/100%	
Adipositas	16/ 27%	2	2	1	2	1	5/ 19%	2	5	4	2	5	4	11/ 34%	
I BMI 30 - 34,9	13/ 22%	2	2	0	2	0	4/ 15%	2	4	3	2	4	3	9/ 28%	
II BMI 35 - 39,9	2/ 3%	0	0	1	0	1	1/ 4%	0	1	0	0	1	0	1/ 3%	
III BMI ≥ 40	1/ 2%	0	0	0	0	0	0/ 0%	0	0	1	0	0	1	1/ 3%	
Arterielle Hypertonie *	7/ 12%	0	0	2	0	2	2/ 7%	0	2	3	0	2	3	5/ 16%	
Dyslipoproteinämie Cholesterin >200 [mg/dl]	5/ 9%	1	0	3	1	0	4/ 15%	0	1	0	0	1	0	1/ 3%	
Triglyceride >180 [mg/dl]	13/ 22%	0	0	3	0	3	3/ 11%	3	4	3	3	4	3	10/ 31%	
HDL-Cholesterin <45 [mg/dl]	18/ 31%	2	0	2	2	0	2/ 7%	6	8	2	6	8	2	16/ 50%	
LDL-Cholesterin >130 [mg/dl]	5/ 9%	1	1	1	1	1	3/ 11%	1	1	0	1	1	0	2/ 6%	
Bekannter Nikotinabusus	7/ 12%	2	2	0	2	0	4/ 15%	2	1	0	2	1	0	3/ 9%	
Relevante Dauermedikation		1 <sup>1</sup>	1 <sup>2</sup>	1 <sup>3</sup>	1 <sup>1</sup>	1 <sup>1</sup>							1 <sup>4</sup> , 1 <sup>5,6</sup>		
KHK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

BMI=Body Mass Index KHK=Koronare Herzkrankheit  
 \* Bereits bekannte Hypertonie oder pathologische RR-Werte

1=L-Tyrox 2=Fluoxetin 3=Sertralin  
 4=Bisoprolol 5=Risperidon 6=Mirtazapin

Tabelle 2	Gesamt		Altersgruppen weiblich				Altersgruppen männlich				p-Wert*		
	w. und m.	n	20-29	30-39	40-49	w. gesamt	n	20-29	30-39	40-49		m. gesamt	n
	Altersdurchschnitt	31,9 ± 8,8	59	23,5 ± 2,9	34,0 ± 3	46,3 ± 2,5	31,3 ± 9,8	27	24,5 ± 2,0	34,3 ± 2,1		44,4 ± 2,9	32,5 ± 8,1
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,1 ± 5,4	59	23,6 ± 3,9	26,1 ± 4,5	29,3 ± 4,6	25,5 ± 5,1	27	24,4 ± 4,0	27,3 ± 5	29,6 ± 6,1	26,6 ± 5,7	32	
BSA [m <sup>2</sup> ]**	1,5 ± 0,3	59	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2	27	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,3	1,7 ± 0,2	1,6 ± 0,3	32	
Triglyceride [mg/dl]	147,3 ± 92	50	82,0 ± 33	100,8 ± 36	177,0 ± 83	113,2 ± 64	22	148,7 ± 64	176,8 ± 112	241,5 ± 161	174,0 ± 103	28	
Cholesterin [mg/dl]	164,2 ± 33	49	153,7 ± 31	177,8 ± 21	194,3 ± 29	171,4 ± 32	22	142,7 ± 29	167,0 ± 31	186,0 ± 24	158,3 ± 32	27	
HDL-Cholesterin [mg/dl]	46,0 ± 13,1	49	52,5 ± 11,2	54,0 ± 10,3	48,8 ± 21,5	51,9 ± 13,9	22	39,3 ± 12,7	43,5 ± 7,5	40,0 ± 10,1	41,1 ± 10,3	27	
LDL-Cholesterin [mg/dl]	95,6 ± 27	50	83,7 ± 27	104,5 ± 26	122,5 ± 25	99,3 ± 30	23	82,9 ± 25	99,2 ± 19	103,3 ± 30	92,6 ± 24	27	
Phe [mg/dl]***	15,7 ± 5,0	52	15,6 ± 4,9	14,2 ± 4,5	14,6 ± 7,1	14,9 ± 5,4	23	15,0 ± 3,4	17,5 ± 5,9	17,4 ± 4,6	16,4 ± 4,7	29	
CK [U/l] 0 - 145	128,6 ± 89	56	76,1 ± 28	73,1 ± 37	100,8 ± 25	81,2 ± 31	25	137,7 ± 74	185,0 ± 119	194,0 ± 122	166,9 ± 102	31	
CK_MB [U/l] 0- 24	19,9 ± 8,7	56	19,2 ± 8,6	13,3 ± 6,7	26,0 ± 15,6	19,2 ± 10,8	25	17,8 ± 2,4	21,3 ± 8,9	24,7 ± 6,3	20,5 ± 6,7	31	
CK_MB_Anteil [%]	19,6 ± 11,4	56	26,1 ± 10,7	18,7 ± 5,4	24,7 ± 11,2	23,7 ± 9,8	25	15,5 ± 6,7	13,6 ± 5,7	23,3 ± 23,8	16,3 ± 11,7	31	
Pro BNP [pg/ml] <130	37,6 ± 3	56	55,7 ± 39	51,0 ± 32	46,7 ± 36	52,2 ± 35	25	20,4 ± 15	21,9 ± 23	39,8 ± 28	25,0 ± 22	31	

BSA = Body Surface Area  
Phe = Phenylalanin Mittelwert ± Standardabweichung  
MWU = Mann-Whitney-U-Test

\*zwischen w.gesamt und m.gesamt\*\* nach DuBois: BSA=0,007184 x w[kg]<sup>0,425</sup> x h[cm]<sup>0,725</sup>\*\*\*sechs Messungen pro Patient über ø 2,15 Jahre

### 3.2 Ergebnisse der Kardio-MRT-Untersuchungen

Bei 48 Patienten war die Durchführung einer MRT-Diagnostik möglich. Festgestellte Pathologien umfassten eine LV Vergrößerung mit diskreter Funktionseinschränkung (m. 22 Jahre), eine Vergrößerung des rechten Atriums (w. 29 Jahre), eine epikardiale/ rechtsventrikuläre Fibrose basal/ medial (w. 33 Jahre) sowie eine leicht eingeschränkte systolische Pumpfunktion (m. 32 Jahre). Weitere Pathologien wurden bei ärztlicher Beurteilung der Befunde nicht diagnostiziert. Es wurde kein umschriebenes Narbengewebe bei den Patienten gefunden.

In Analogie zu den Tabellen 1 und 2 wurden die Patientendaten sortiert. Tabelle 3 zeigt linksventrikuläre (LV) und rechtsventrikuläre (RV) Parameter, welche bis auf die Ejection Fraction (EF) und die „funktionellen Parameter“ als Index zur BSA dargestellt sind. Die LV-Parameter End Diastolic Volume Index (EDVI), End Systolic Volume Index (ESVI) und Stroke Volume Index (SVI) sind ebenfalls für den rechten Ventrikel angegeben. Die Bestimmung des Myocardial Mass Index (MMI) war auf Grund der geringen Myokardmasse im rechten Ventrikel nicht aussagekräftig und somit nur im linken Ventrikel möglich.

Die Rubrik „funktionelle Parameter“ enthält Messmethoden, welche nicht einheitlich standardisiert sind. Deshalb sei auf die Bland-Altman-Diagramme unter Punkt 3.6 hingewiesen.

Dabei handelt es sich einerseits um das Extra Corpuscular Volume (ECV), die Pulse Wave Velocity (A\_PWV), Distensibility (Dist.), den Circumferential Strain nach Lagrangian (Ecc) und die daraus berechnete Strain Rate (SR).

In Tabelle 3 wurde das Augenmerk auf Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern gelegt. Eine detailliertere Aufschlüsselung der Größe der Altersgruppen ist den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen. Dort wird der Fokus auf den Vergleich der hier gemessenen Daten mit Referenzwerten gelegt<sup>[41][42]</sup>. Mittelwerte der LV Messungen, die außerhalb des 95%-Konfidenzintervalls liegen, wurden mit Pfeilen (↓↑) markiert.

In der Tabelle 3 ergaben sich bei dem Vergleich der Mittelwerte Unterschiede zwischen den Geschlechtern für EF, ESVI, Dist, Ecc und SR auf signifikantem Niveau.

Der niedrigste Ecc-Wert lag bei -16% und der Höchste bei -28%.

Die ECV Messungen lagen in einem Bereich von 18,5% bis 31,5%. Mit dem Alter steigen die ECV-Werte tendenziell an.

Bei der Betrachtung der A\_PWV-Werte kann man sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine Zunahme mit steigendem Alter beobachten. Entsprechend nimmt die Dist. mit dem Alter ab, mit insgesamt höheren Werten bei den Frauen.

Bei dem Vergleich der LV-Werte zu Normwerten in der Tabelle 4 sind die gemessenen Mittelwerte bei männlichen Patienten deutlich häufiger außerhalb des Normbereichs, welcher dem 95%-Konfidenzintervall entspricht, als bei weiblichen Patientinnen. Erhöhte ESV und erniedrigte EF, MM sowie MMI fanden sich bei allen männlichen Patientengruppen. Die Reduktion der LV Masse lag bei beiden Geschlechtern in fast allen Altersgruppen der Frauen außerhalb der Norm.

Unter Einbeziehung der Tabelle 5 ist die EF sowohl linksventrikulär als auch rechtsventrikulär bei allen Patienten im unteren Normbereich oder darunter. Der Mittelwert der LV EF von allen Patienten liegt bei  $55 \pm 5$ .

Tabelle 3	Gesamt		Altersgruppen weiblich				Altersgruppen männlich				p-Wert*		
	w. und m.	n	20-29	30-39	40-49	w. gesamt	n	20-29	30-39	40-49		m. gesamt	n
	Li. Vorhof [cm <sup>2</sup> ]	20,4 ± 4,2	48	18,7 ± 3,1	20,5 ± 4,8	21,9 ± 4,3	19,8 ± 3,9	22	19,5 ± 3,7	23,7 ± 3,7		16,1 ± 14,4	20,9 ± 4,5
Re. Vorhof [cm <sup>2</sup> ]	21,2 ±	48	20,1 ± 2,6	18,9 ± 5,5	20,6 ± 3,1	19,8 ± 3,5	22	22,4 ± 3,2	23,3 ± 3,7	18,9 ± 0,9	22,4 ± 3,5	26	
<b>LV Parameter</b>													
EF [%]	55,1 ± 5,1	48	57,8 ± 4,3	56,3 ± 3,8	61,1 ± 5,0	58,0 ± 4,4	22	51,7 ± 3,8	53,4 ± 4,5	53,4 ± 7	52,6 ± 4,4	26	p<0,0005
EDVI [ml/m <sup>2</sup> ]	89,4 ± 14,2	48	89,5 ± 17,6	75,5 ± 9,8	85,7 ± 7,3	85,0 ± 15,2	22	94,3 ± 12,2	95,3 ± 12,7	81,1 ± 10,4	93,2 ± 12,5	26	p=0,045
ESVI [ml/m <sup>2</sup> ]	40,0 ± 8,3	48	38,0 ± 9,2	32,8 ± 3,9	33,3 ± 5,1	35,8 ± 7,6	22	44,4 ± 6,9	44,5 ± 7,8	37,4 ± 3,7	43,6 ± 7,2	26	p=0,001
SVI [ml/m <sup>2</sup> ]	49,4 ± 8,9	48	51,5 ± 9,5	42,6 ± 7,2	52,4 ± 6,5	49,23 ± 9,1	22	50,0 ± 10,1	50,8 ± 7,1	43,7 ± 11,0	49,5 ± 9,0	26	p=0,904
MMI [g/m <sup>2</sup> ]	44,0 ± 9,3	48	42,4 ± 7,5	35,2 ± 5,7	39,2 ± 8,3	39,8 ± 7,6	22	50,0 ± 9,7	47,5 ± 7,3	38,0 ± 11,5	47,5 ± 9,3	26	p=0,003
ECV	0,26 ± 0,03	37	0,27 ± 0,03	0,26 ± 0,02	0,28 ± 0,03	0,27 ± 0,03	15	0,24 ± 0,04	0,24 ± 0,02	0,27 ± 0,02	0,25 ± 0,03	22	p=0,09
A_PWV [m/s]	2,7 ± 1,5	46	1,3 ± 0,8	3,1 ± 1,3	5,1 ± 0,9	2,5 ± 1,8	21	2,5 ± 1,4	2,8 ± 0,8	4,6 ± 0,4	2,8 ± 1,3	25	p=0,189 <sup>mwu</sup>
Dist. [10 <sup>-3</sup> mmHg <sup>-1</sup> ]	6,7 ± 2,8	38	9,4 ± 2,9	7,4 ± 2,3	6,8 ± 3,4	8,4 ± 2,9	17	5,8 ± 2,0	4,9 ± 2,1	4,5 ± 1,2	5,3 ± 1,9	21	p<0,0005
Ecc	-0,21 ± 0,03	44	-0,24 ± 0,03	-0,23 ± 0,02	-0,24 ± 0,01	-0,24 ± 0,02	19	-0,20 ± 0,02	-0,19 ± 0,03	-0,18 ± 0,02	-0,19 ± 0,02	25	p<0,0005
SR [s <sup>-1</sup> ]	-1,1 ± 0,2	44	-1,2 ± 0,15	-1,1 ± 0,1	-1,2 ± 0,1	-1,2 ± 0,1	19	-1,1 ± 0,2	-1,1 ± 0,3	-1,0 ± 0,1	-1,1 ± 0,2	25	p=0,042
<b>RV Parameter</b>													
EDVI [ml/m <sup>2</sup> ]	79,8 ± 14,1	48	80,3 ± 18,3	72,3 ± 15,8	76,7 ± 13,6	77,4 ± 16,6	22	80,0 ± 10,3	84,7 ± 13,6	80,0 ± 10,0	81,8 ± 11,6	26	p=0,281
ESVI [ml/m <sup>2</sup> ]	39,6 ± 10,2	48	38,8 ± 13,0	36,7 ± 8,5	32,8 ± 11,4	37,1 ± 11,4	22	42,0 ± 7,0	41,9 ± 10,2	39,3 ± 12,5	41,6 ± 8,8	26	p=0,128
SVI [ml/m <sup>2</sup> ]	40,2 ± 9,8	48	41,6 ± 10,5	35,5 ± 11	43,5 ± 7,0	40,3 ± 10,1	22	37,8 ± 9,6	42,9 ± 9,3	40,2 ± 12,8	40,2 ± 9,7	26	p=0,983

Mittelwert ± Standardabweichung

MWU = Mann-Whitney-U-Test

EF=Ejection Fraction; EDVI=End Diastolic Volume Index; ESVI=End Systolic Volume Index; SVI=Stroke Volume Index; MMI=Myocardial Mass Index; ECV=Extra Corporal Volume;

A\_PWV=Pulse Wave Velocity (Aortenbogen); Dist.=Distensibility (prox. Aorta); Ecc=Circumferential Strain Mid Slice; SR=Strain Rate (Ecc)



Tabelle 4		LV Absolut				LV Index zur BSA				n	
		EDV [ml]	ESV [ml]	SV [ml]	EF [%]	MM [g]	EDVI [ml]	ESVI [ml]	SVI [ml]		MIMI [g/m <sup>2</sup> ]
Frauen	Vergleichswert <sup>1</sup>	139 (99-179)	48 (29-66)	91 (63-119)	66 (56-75)	105 (69-141)	82 (65-99)	28 (19-37)	54 (42-66)	62 (47-77)	
20 - 29	Gemessen <sup>2</sup>	152 ± 24	64 ± 14	87 ± 13	58 ± 4	73 ± 15	89 ± 18	↑ 38 ± 9	51 ± 9	↓ 42 ± 8	12
Frauen	Vergleichswert <sup>1</sup>	135 (94-175)	45 (27-64)	89 (61-117)	66 (57-75)	106 (70-142)	79 (62-96)	27 (17-36)	53 (40-65)	62 (47-77)	
30 - 39	Gemessen <sup>2</sup>	135 ± 25	59 ± 11	76 ± 16	↓ 56 ± 4	↓ 64 ± 18	75 ± 10	33 ± 4	43 ± 7	↓ 35 ± 6	6
Frauen	Vergleichswert <sup>1</sup>	130 (90-171)	43 (25-62)	87 (59-115)	67 (58-76)	107 (71-143)	76 (59-93)	25 (16-34)	51 (39-63)	63 (48-77)	
40 - 49	Gemessen <sup>2</sup>	154 ± 15	60 ± 9	94 ± 13	61 ± 5	↓ 70 ± 16	86 ± 7	33 ± 5	52 ± 6	↓ 39 ± 8	4
Männer	Vergleichswert <sup>1</sup>	167 (126-208)	58 (35-80)	109 (81-137)	65 (57-74)	148 (109-186)	86 (68-103)	30 (19-41)	56 (44-68)	76 (59-93)	
20 - 29	Gemessen <sup>2</sup>	180 ± 36	↑ 87 ± 20	93 ± 18	↓ 52 ± 4	↓ 97 ± 22	94 ± 12	↑ 44 ± 7	50 ± 10	↓ 50 ± 10	12
Männer	Vergleichswert <sup>1</sup>	163 (121-204)	56 (33-78)	107 (79-135)	66 (57-75)	147 (109-185)	83 (66-101)	29 (18-39)	55 (43-67)	75 (59-92)	
30 - 39	Gemessen <sup>2</sup>	191 ± 34	↑ 89 ± 17	102 ± 21	↓ 53 ± 4	↓ 96 ± 23	95 ± 12	↑ 45 ± 8	51 ± 7	↓ 48 ± 7	11
Männer	Vergleichswert <sup>1</sup>	159 (117-200)	54 (31-76)	105 (77-133)	66 (58-75)	146 (108-185)	81 (64-99)	27 (17-38)	54 (42-66)	75 (58-91)	
40 - 49	Gemessen <sup>2</sup>	167 ± 8	↑ 78 ± 10	89 ± 15	↓ 53 ± 7	↓ 78 ± 19	81 ± 10	37 ± 4	44 ± 11	↓ 38 ± 12	3

<sup>1</sup> Mittelwert (95% Konfidenzintervall)

<sup>2</sup> Mittelwert ± Standardabweichung

EDV=End Diastolic Volume; ESV=End Systolic Volume; SV=Stroke Volume; EF=Ejection Fraction; MM=Myocardial Mass; BSA=Body Surface Area

↑↓=Der Mittelwert liegt unter-/oberhalb des 95% Konfidenzintervalls der Vergleichswerte

Die Vergleichswerte stammen aus folgendem Zeitschriftenaufsatz:

Maceira A M, Prasad S K, Khan M, et al. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson (2006) 8(3): 417–426.

Tabelle 5		RV Absolut				RV Index zur BSA				n
		EDV [ml]	ESV [ml]	SV [ml]	EF [%]	EDVI [ml]	ESVI [ml]	SVI [ml]		
<b>Frauen</b>	<b>Vergleichswert<sup>1</sup></b>	142 (100-184)	55 (29-82)	87 (61-112)	54 (33-74)	84 (65-102)	32 (20-45)	51 (39-63)		
<b>20 - 29</b>	<b>Gemessen<sup>2</sup></b>	136 ± 24	66 ± 20	71 ± 16	52 ± 9	80 ± 18	39 ± 13	42 ± 11		12
<b>Frauen</b>	<b>Vergleichswert<sup>1</sup></b>	136 (94-178)	51 (25-77)	85 (59-111)	63 (51-75)	80 (61-98)	30 (17-43)	50 (38-62)		
<b>30 - 39</b>	<b>Gemessen<sup>2</sup></b>	131 ± 41	67 ± 23	64 ± 22	↓ 49 ± 9	72 ± 16	37 ± 9	↓ 36 ± 11		6
<b>Frauen</b>	<b>Vergleichswert<sup>1</sup></b>	130 (87-172)	46 (20-72)	84 (58-109)	65 (53-77)	76 (57-94)	27 (14-40)	49 (37-61)		
<b>40 - 49</b>	<b>Gemessen<sup>2</sup></b>	136 ± 23	58 ± 16	78 ± 17	58 ± 8	76 ± 14	33 ± 11	43 ± 7		4
<b>Männer</b>	<b>Vergleichswert<sup>1</sup></b>	177 (127-227)	68 (38-98)	108 (74-143)	61 (48-74)	91 (68-114)	35 (21-50)	56 (40-72)		
<b>20 - 29</b>	<b>Gemessen<sup>2</sup></b>	155 ± 28	82 ± 21	↓ 73 ± 18	↓ 47 ± 8	80 ± 10	42 ± 7	↓ 38 ± 10		12
<b>Männer</b>	<b>Vergleichswert<sup>1</sup></b>	171 (121-221)	64 (34-94)	108 (74-142)	63 (50-76)	88 (65-111)	33 (18-47)	55 (39-71)		
<b>30 - 39</b>	<b>Gemessen<sup>2</sup></b>	171 ± 45	85 ± 27	87 ± 26	51 ± 9	85 ± 14	42 ± 10	43 ± 9		11
<b>Männer</b>	<b>Vergleichswert<sup>1</sup></b>	166 (116-216)	59 (29-89)	107 (73-141)	65 (52-77)	85 (62-108)	30 (16-45)	55 (39-71)		
<b>40 - 49</b>	<b>Gemessen<sup>2</sup></b>	164 ± 11	82 ± 27	82 ± 21	↓ 51 ± 14	80 ± 10	39 ± 13	40 ± 13		3

<sup>1</sup> Mittelwert (95% Konfidenzintervall)

<sup>2</sup> Mittelwert ± Standardabweichung

EDV=End Diastolic Volume; ESV=End Systolic Volume; SV=Stroke Volume; EF=Ejection Fraction; BSA=Body Surface Area

↑↓=Der Mittelwert liegt unter-/überhalb des 95% Konfidenzintervalls der Vergleichswerte

Die Vergleichswerte stammen aus folgender Arbeit:

Maceira A M, Prasad S K, Khan M, et al. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. Eur Heart J (2006)27(23): 2879–2888, doi:10.1093/eurheartj/ehl336

### **3.3 Ergebnisse der Sonographie**

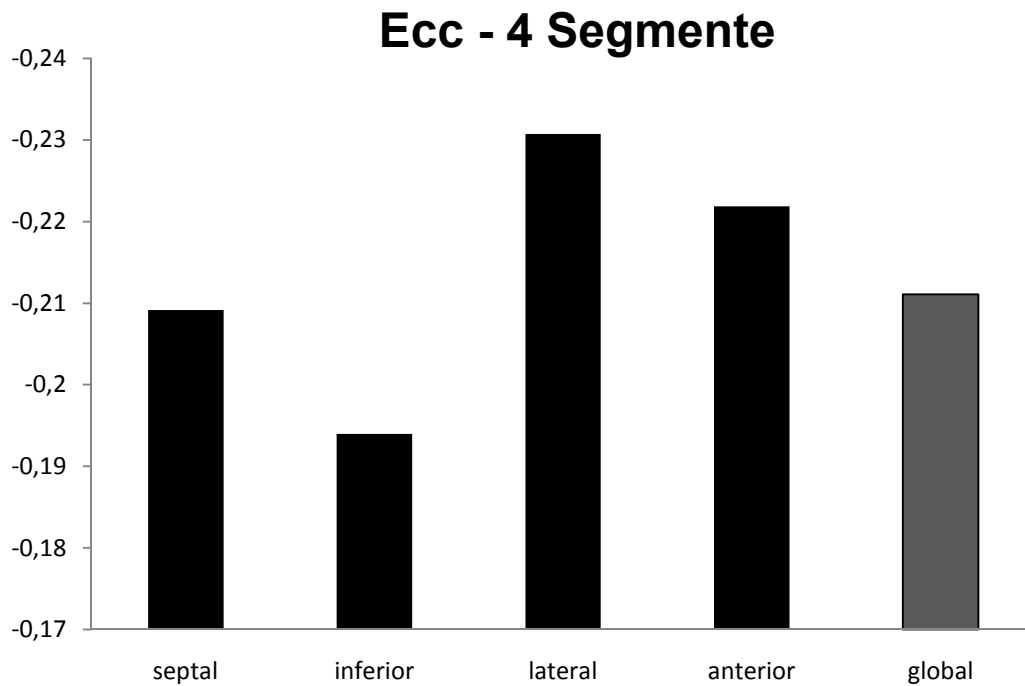
Die Tabelle 6 zeigt die Messungen der TTE. Die Werte sind in Analogie zu den vorherigen Tabellen aufgetragen.

Die Werte der EF liegen höher, die gemessenen Volumina niedriger als die Werte der MRT Untersuchungen.

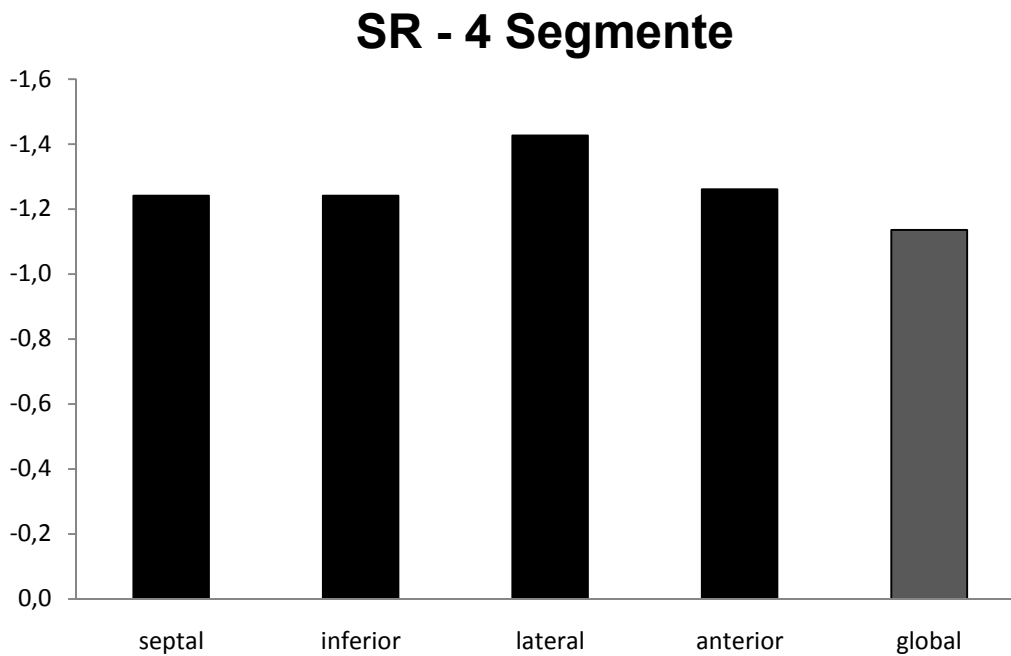
Werte die auf eine diastolische Dysfunktion hindeuten, verschlechtern sich tendenziell Patienten mit zunehmendem Alter (E/ A; E/ E').

Gesamt	Altersgruppen weiblich				Altersgruppen männlich			
	20-29 (n10)	30-39 (n6)	40-49 (n4)	w. gesamt (n20)	20-29 (n13)	30-39 (n11)	40-49 (n4)	m. gesamt (n28)
<b>n 48</b>	<b>20-29 (n10)</b>	<b>30-39 (n6)</b>	<b>40-49 (n4)</b>	<b>w. gesamt (n20)</b>	<b>20-29 (n13)</b>	<b>30-39 (n11)</b>	<b>40-49 (n4)</b>	<b>m. gesamt (n28)</b>
Aortic mean gradient	4,2 ± 2,1	4,2 ± 0,4	6,4 ± 2,5	4,7 ± 2,1	3,7 ± 1,0	3,5 ± 1,4	4,3 ± 0,3	3,7 ± 1,1
IVS Thickness Diastole	9,0 ± 1,1	10,0 ± 1,2	10,9 ± 1,0	9,7 ± 1,3	9,8 ± 1,6	10,9 ± 0,8	11,0 ± 0,6	10,4 ± 1,3
PW Thickness Diastole post. wall	8,3 ± 0,6	8,7 ± 0,9	10,1 ± 1,0	8,8 ± 1,0	8,9 ± 1,7	9,6 ± 1,2	9,5 ± 0,7	9,3 ± 1,4
LA Dimension Diastole	22,7 ± 2,3	24,6 ± 7,0	27,0 ± 8,2	24,3 ± 5,5	24,9 ± 3,1	27,1 ± 4,9	29,3 ± 2,1	26,4 ± 4,5
LA Dimension Systole	31,2 ± 5,2	33,2 ± 7,5	34,8 ± 6,0	32,5 ± 6,0	31,9 ± 5,9	37,3 ± 7,2	40,8 ± 2,2	35,2 ± 6,8
LV Dimension Diastole	45,7 ± 3,5	47,0 ± 5,3	49,0 ± 3,4	46,9 ± 4,1	51,1 ± 4,1	51,0 ± 4,7	45,8 ± 1,2	50,3 ± 5,1
LV Dimension Systole	27,5 ± 3,2	29,3 ± 5,1	30,3 ± 3,8	28,6 ± 3,9	33,0 ± 3,0	32,5 ± 4,7	30,5 ± 2,0	32,5 ± 3,8
LV End Diastolic Volume	77,2 ± 15,5	74,5 ± 20,3	63,7 ± 35,3	73,2 ± 22,2	91,6 ± 17,4	94,6 ± 24,0	90,3 ± 18,4	92,6 ± 20,5
LV End Systolic Volume	26,8 ± 7,2	26,7 ± 9,7	24,8 ± 7,2	26,3 ± 7,6	33,8 ± 8,7	35,0 ± 9,3	32,8 ± 10,9	34,1 ± 9,0
Fractional Shortening	40,0 ± 5,0	30,6 ± 15,1	46,5 ± 18,4	38,5 ± 20,0	35,6 ± 3,0	33,6 ± 12,3	39,5 ± 1,9	35,3 ± 8,2
Ejection Fraction	67,3 ± 5,9	64,5 ± 4,0	69,4 ± 5,7	67,0 ± 5,4	63,2 ± 5,1	62,4 ± 6,0	64,3 ± 5,3	63,0 ± 5,7
E peak	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1
E/A	1,9 ± 0,5	1,5 ± 0,3	1,0 ± 0,1	1,6 ± 0,5	1,8 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,0 ± 0,1	1,6 ± 0,5
E/E'	6,4 ± 2,1	5,3 ± 1,0	5,9 ± 3,3	5,7 ± 1,6	5,9 ± 1,9	6,8 ± 1,8	9,6 ± 1,4	6,9 ± 2,3
PulmonaryArterySystolicPressure	26,0 ± 9,5	24,0 ± 1,4	25,0 ± 0,0	25,1 ± 5,6	23,5 ± 2,1	22,7 ± 2,3	18,0 ± 0,0	22,2 ± 2,7
Messungen Transthorakale Echokardiographie	<b>Mittelwert ± SD</b>							

### 3.4 Vergleich regionaler und globaler Messungen auf Segmentebene

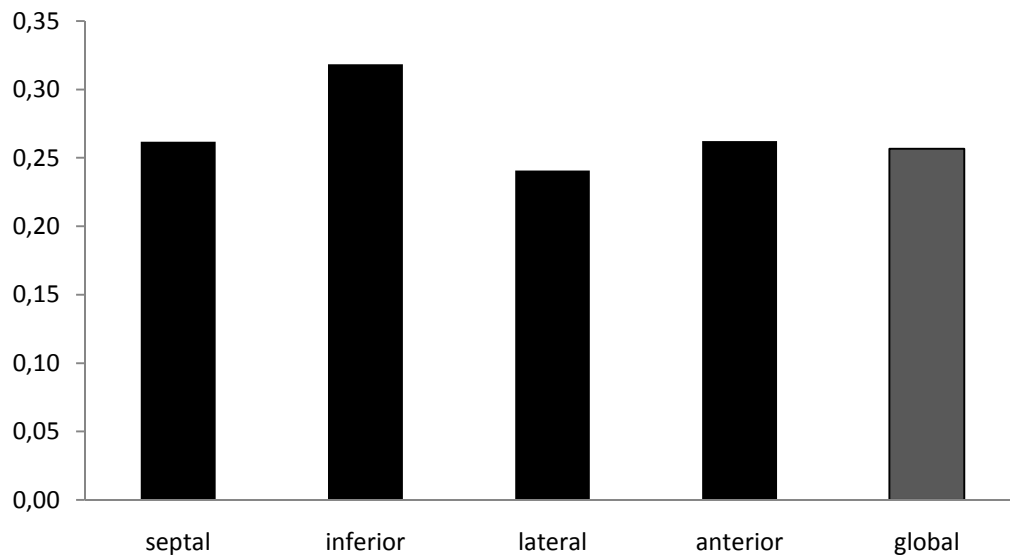


**Abb. 7** Circumferential Strain nach Lagrangian - Segmente der medialen Kurzhachse



**Abb. 8** Peak Systolic Strain Rate - Segmente der medialen Kurzhachse

## ECV - 4 Segmente



**Abb. 9** Extra Corpuscular Volume - Segmente der medialen Kurzachse

### 3.5 Korrelationen

#### Korrelation Distensibility - A\_Pulse Wave Velocity

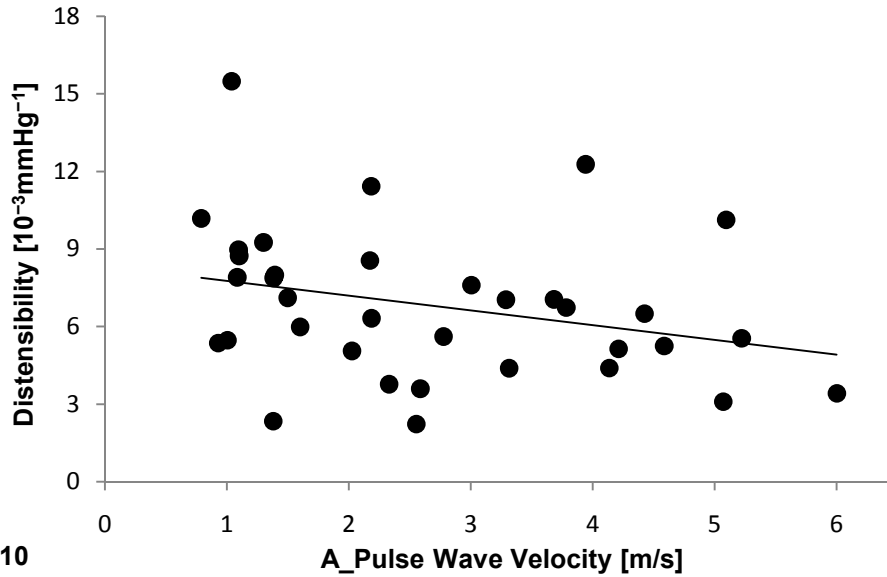


Abb. 10

Korrelationskoeffizient nach Pearson -0,29  $p = 0,09$

#### Korrelation Extrazelluläres Volumen - Distensibility

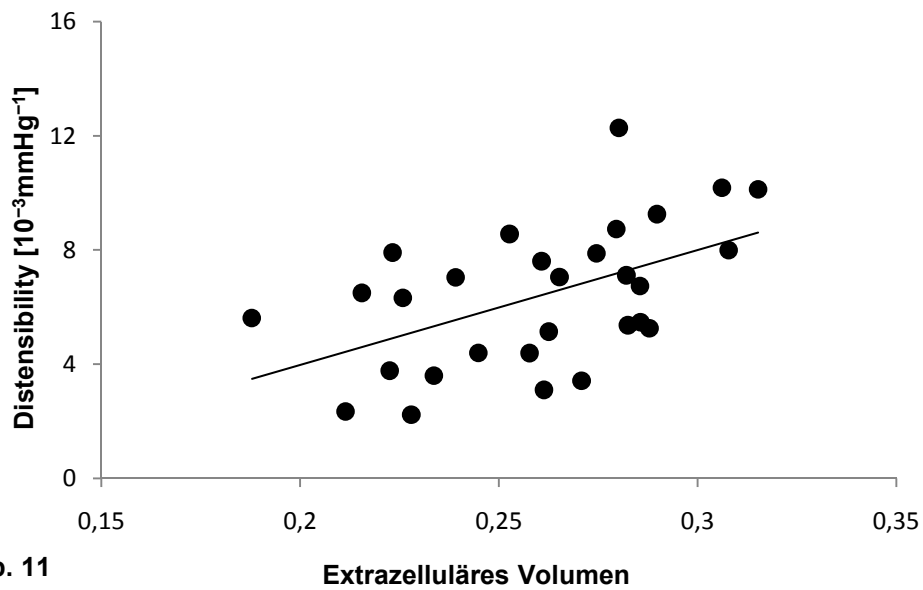
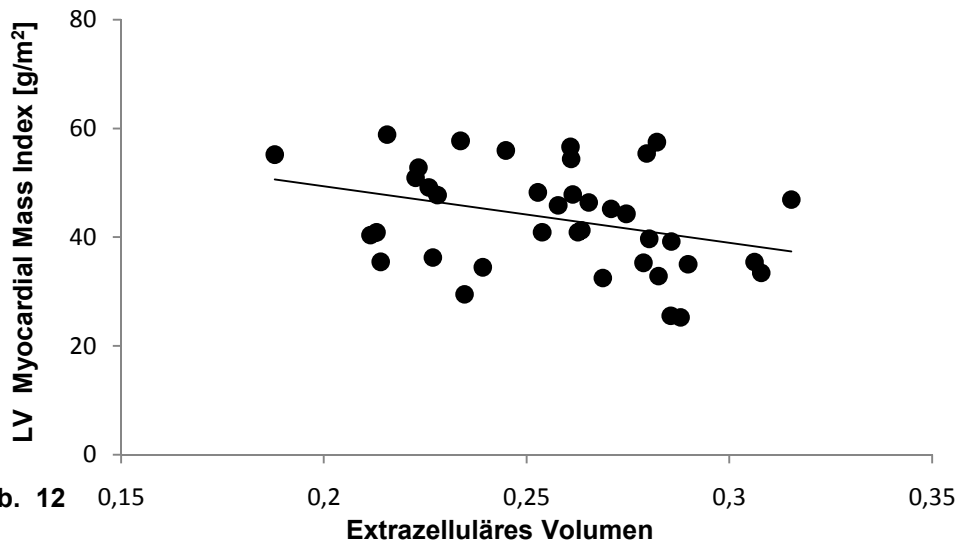


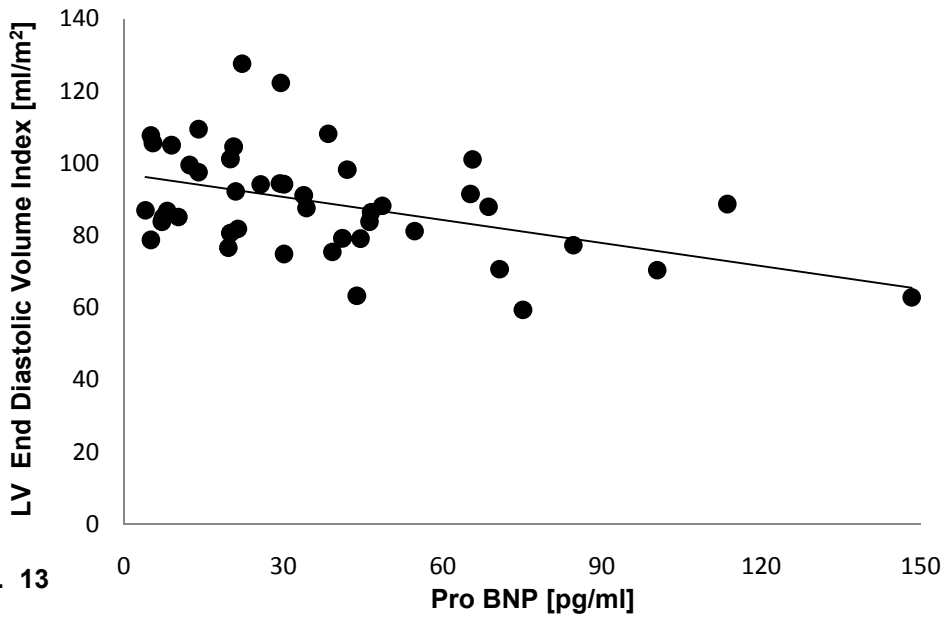
Abb. 11

Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,52  $p = 0,004$

## Korrelation Extrazelluläres Volumen - LV Myocardial Mass Index



## Korrelation Pro BNP - LV End Diastolic Volume Index





### Korrelation Pro BNP - LV End Systolic Volume Index

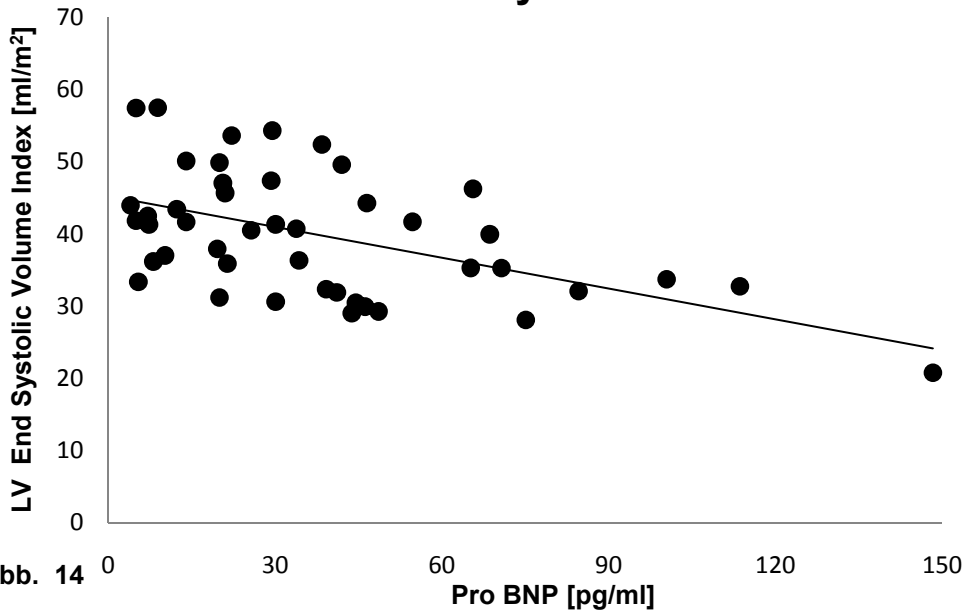


Abb. 14

Korrelationskoeffizient nach Pearson -0,52  $p < 0,0005$

### Korrelation Pro BNP - Ejection Fraction

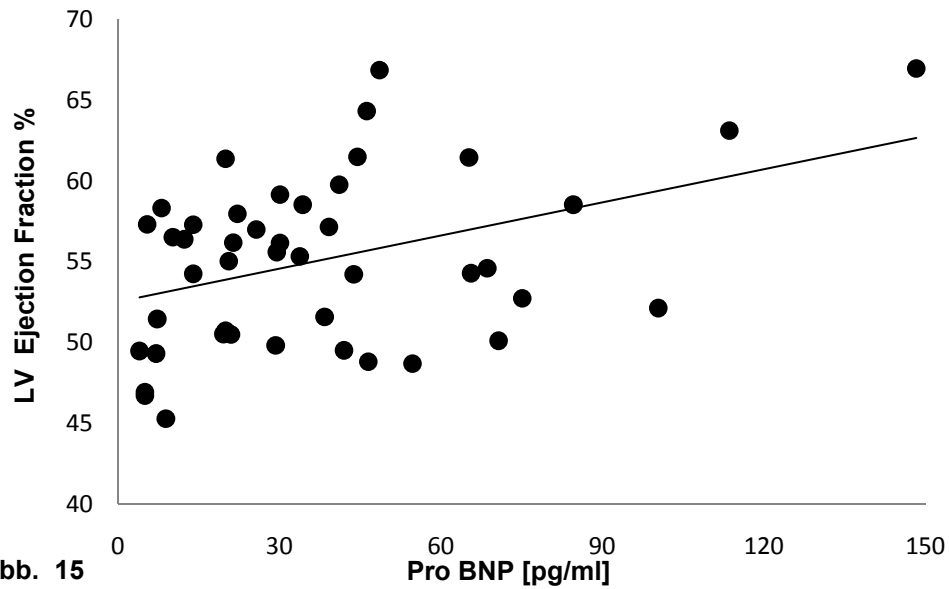


Abb. 15

Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,40  $p = 0,006$

## Korrelation Circumferential Strain Ecc - Ejection Fraction

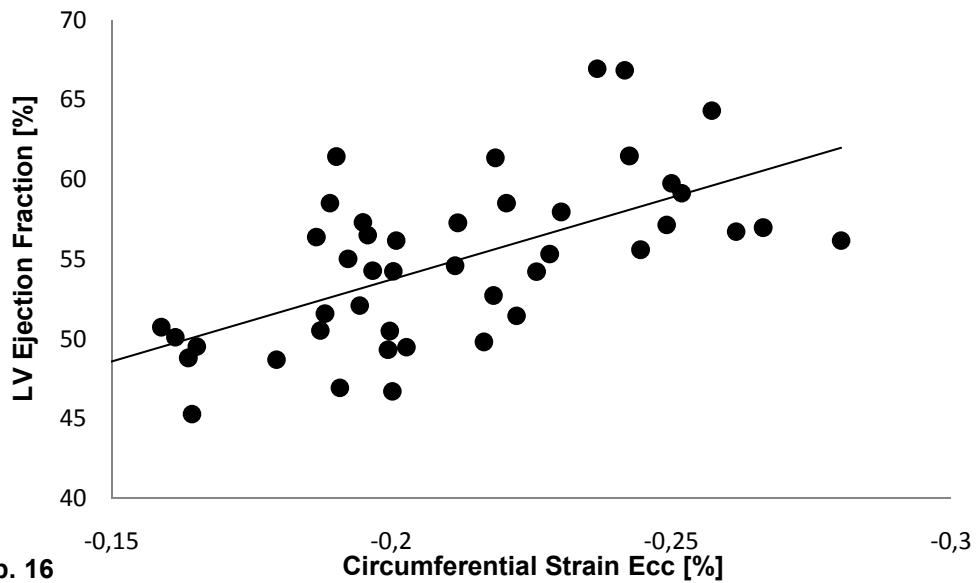


Abb. 16

Korrelationskoeffizient nach Pearson  $-0,61$   $p < 0,0005$

## Korrelation End Systolic Volume Index - Ejection Fraction

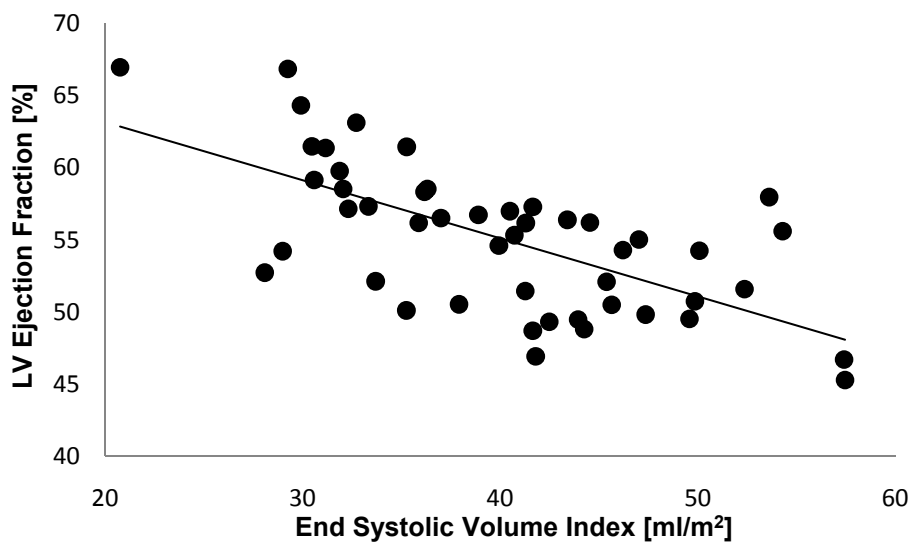


Abb. 17

Korrelationskoeffizient nach Pearson  $-0,66$   $p < 0,0005$

### 3.6 Intra- und Interobservervariabilität

#### Intraobservervariabilität Myokardiale Masse

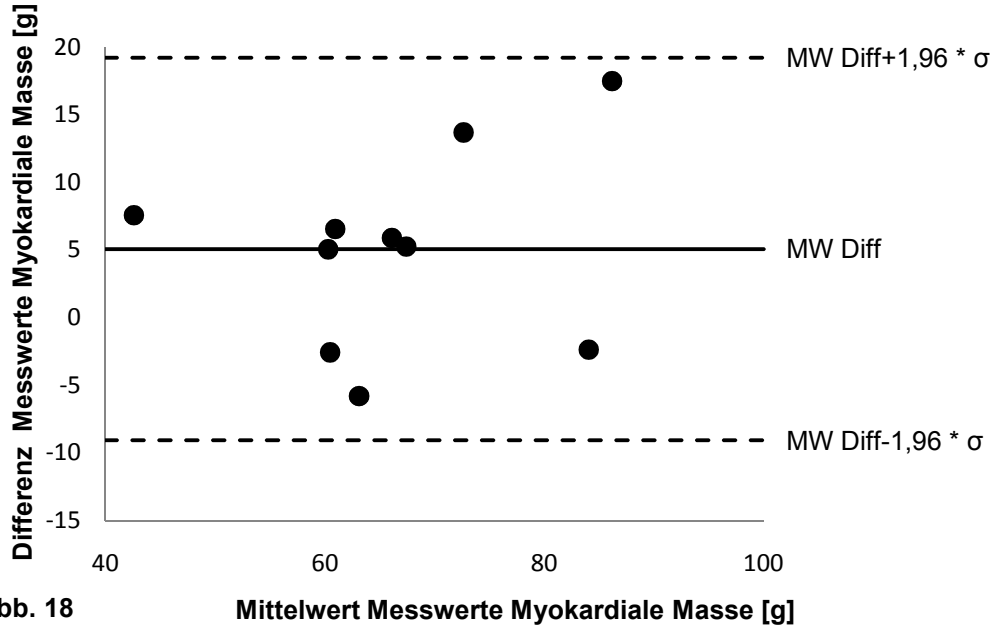


Abb. 18

MW=Mittelwert;  $\sigma$ =Standardabweichung der Diff; Diff=Differenz

#### Interobservervariabilität Myokardiale Masse

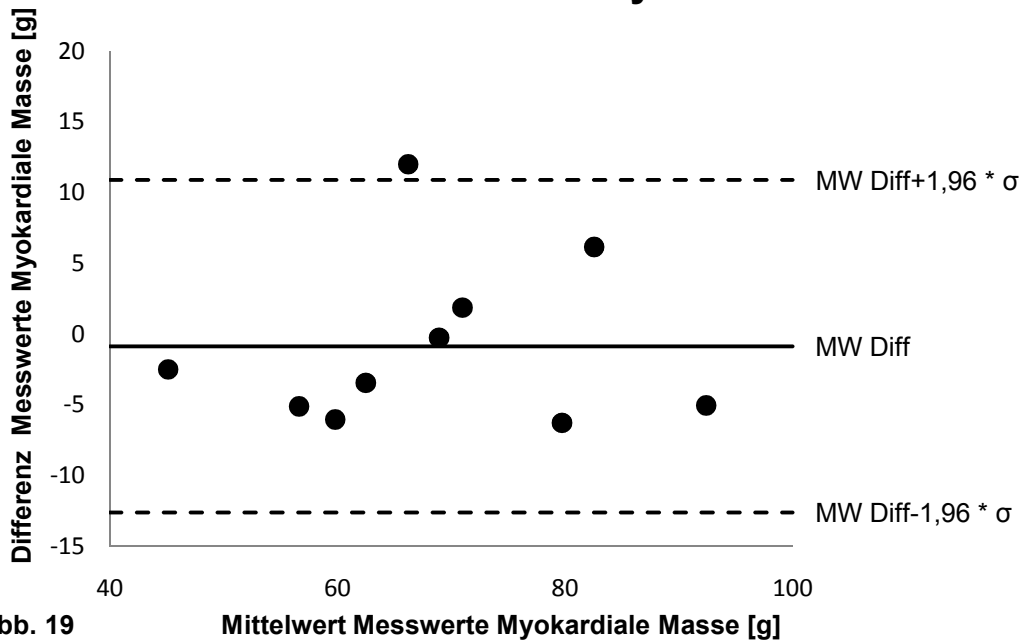


Abb. 19

MW=Mittelwert;  $\sigma$ =Standardabweichung der Diff; Diff=Differenz

### Intraobservervariabilität Extrazelluläres Volumen

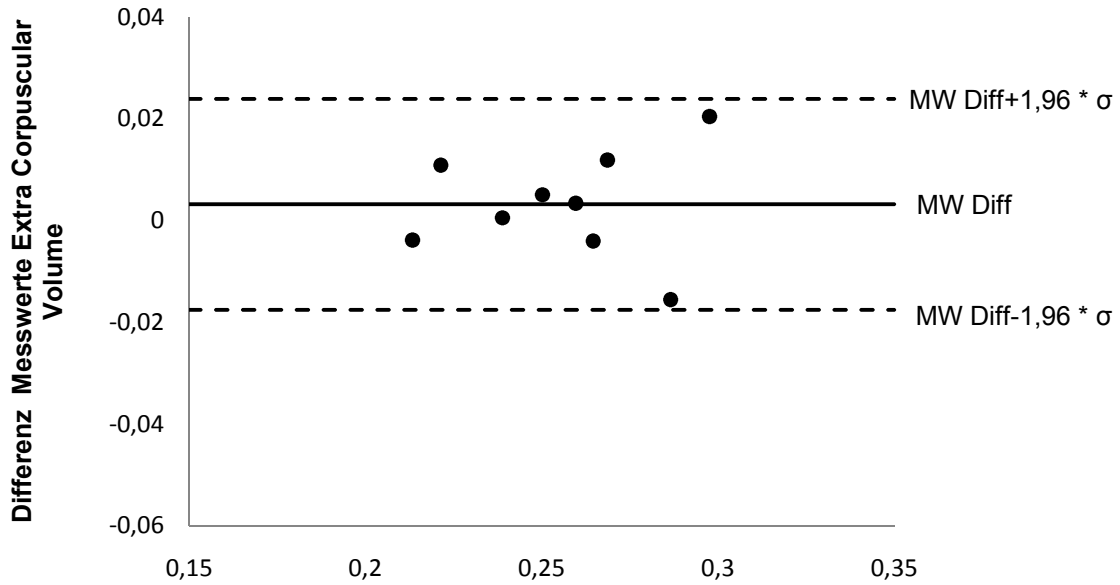


Abb. 20

Mittelwert Messungen Extrazelluläres Volumen

MW=Mittelwert;  $\sigma$ =Standardabweichung der Diff; Diff=Differenz

### Interobservervariabilität Extrazelluläres Volumen

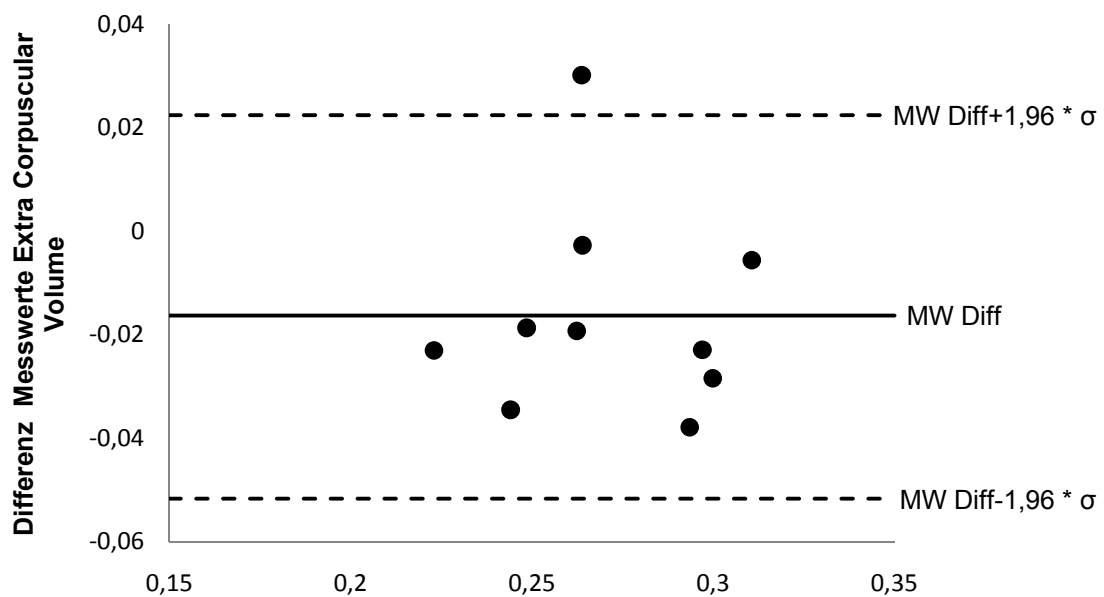
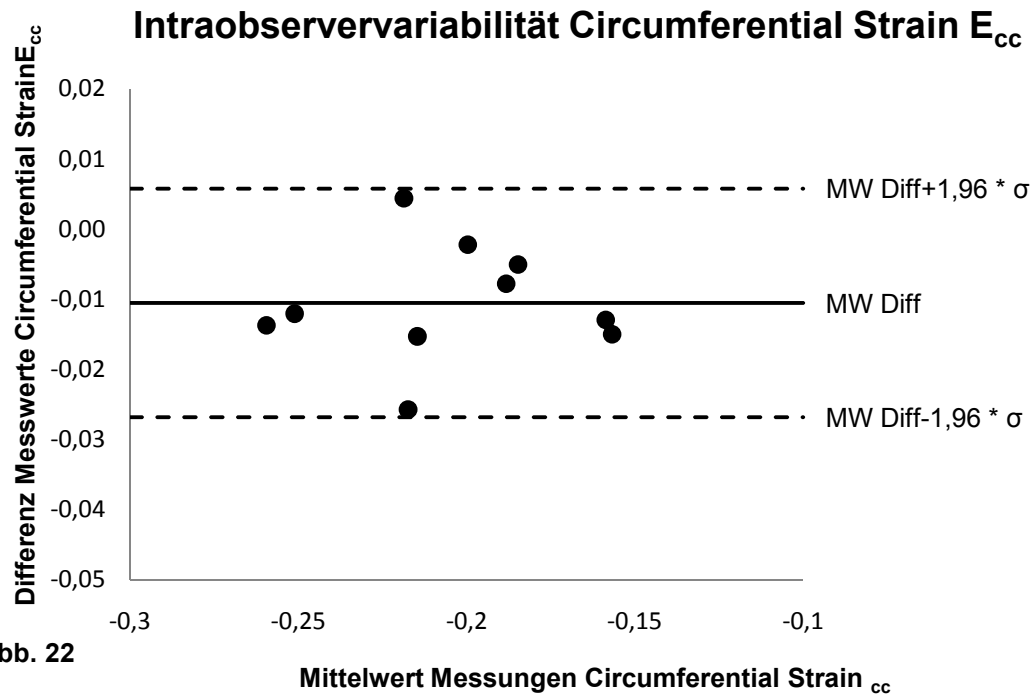


Abb. 21

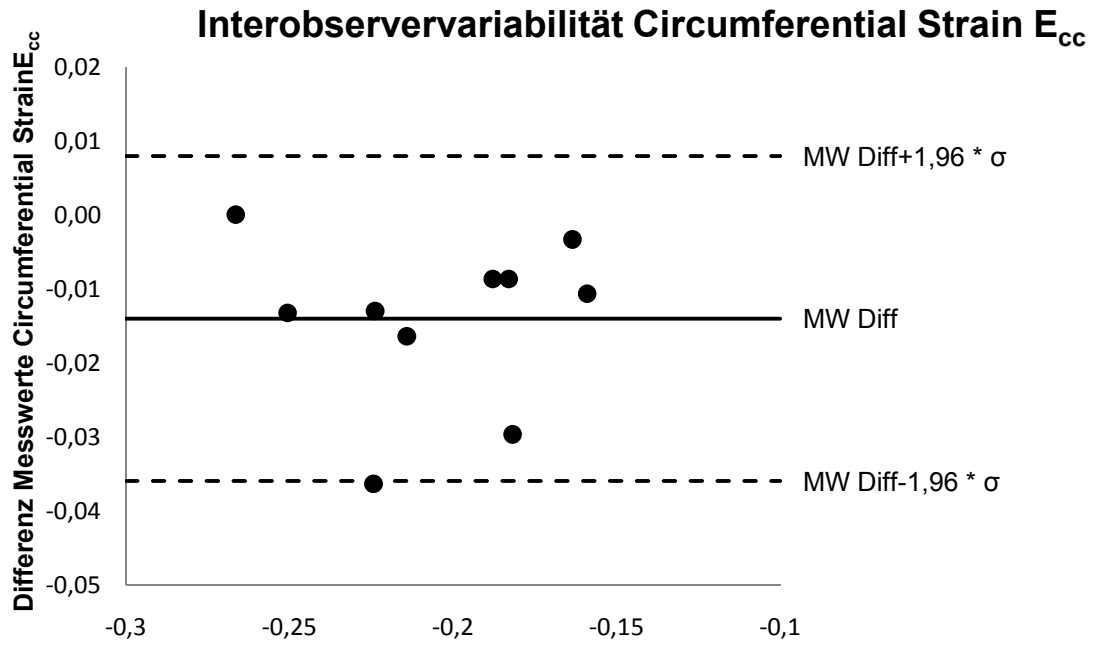
Mittelwert Messungen Extrazelluläres Volumen

MW=Mittelwert;  $\sigma$ =Standardabweichung der Diff; Diff=Differenz



**Abb. 22**

MW=Mittelwert;  $\sigma$ =Standardabweichung der Diff; Diff=Differenz



**Abb. 23**

MW=Mittelwert;  $\sigma$ =Standardabweichung der Diff; Diff=Differenz

### Intraobservervariabilität A\_Pulse Wave Velocity

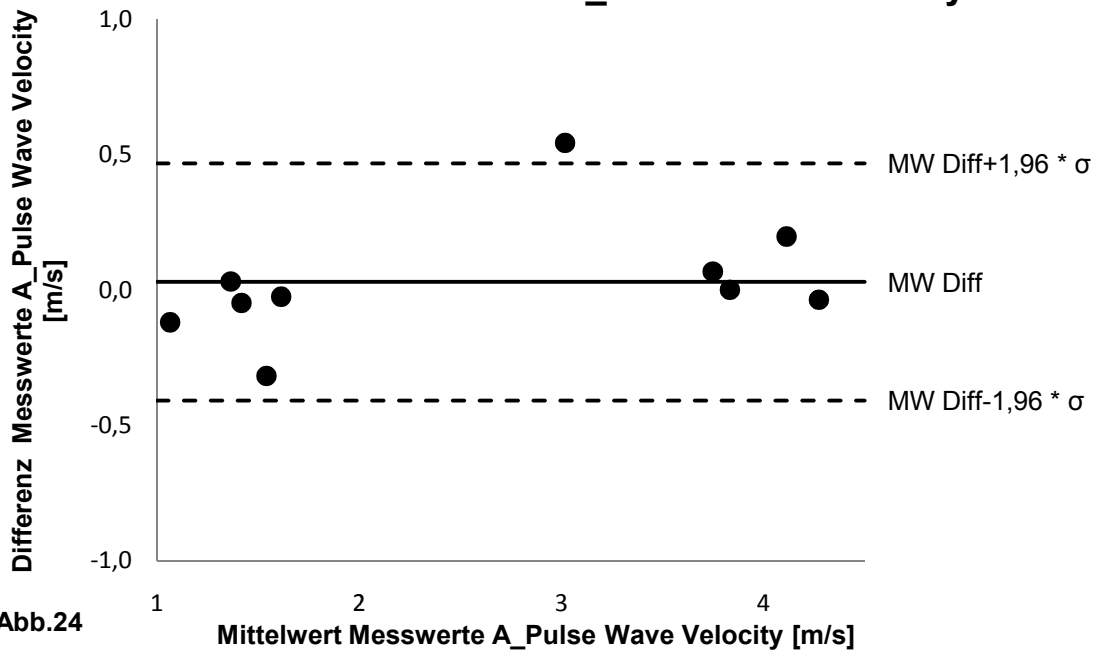


Abb.24

MW=Mittelwert;  $\sigma$ =Standardabweichung der Diff; Diff=Differenz

### Interobservervariabilität A\_Pulse Wave Velocity

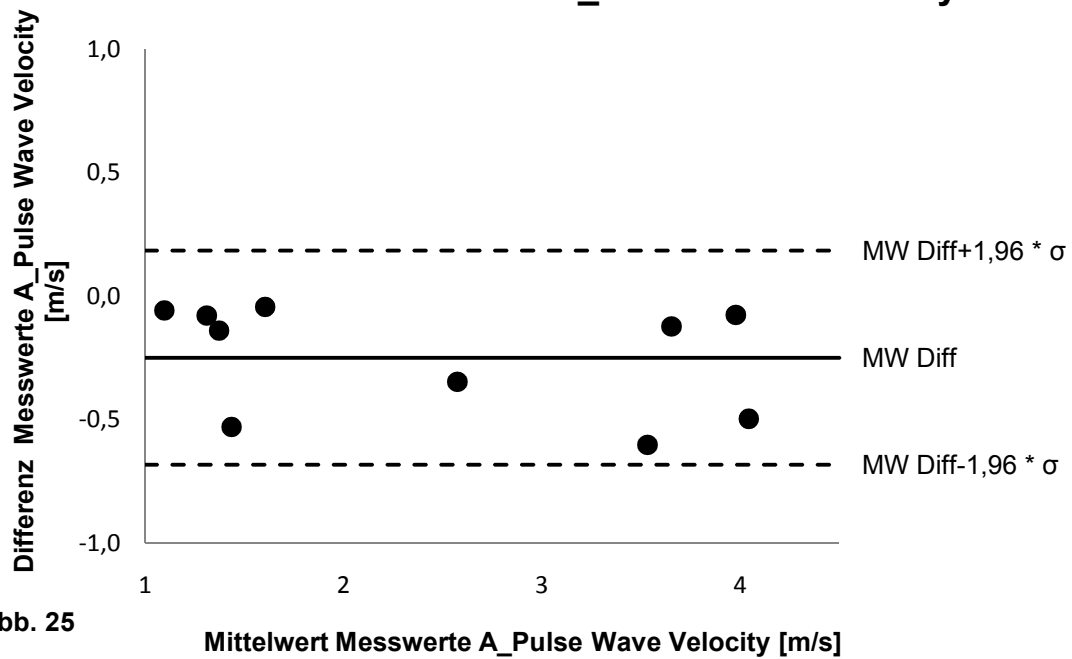


Abb. 25

MW=Mittelwert;  $\sigma$ =Standardabweichung der Diff; Diff=Differenz

## 4 Diskussion

### 4.1 Beurteilung der Ergebnisse

#### 4.1.1 Risikofaktoren

Ein Vergleich der BMI-Werte der Patienten mit Daten des Statistischen Bundesamtes zeigt für junge Patienten ähnliche Werte verglichen mit dem Bundesdurchschnitt <sup>[43]</sup>.

So liegt der BMI in der Altersgruppe 20-29 bei 23,6[kg/m<sup>2</sup>] bei den Frauen, im Bundesdurchschnitt liegt er bei 22,8. In der gleichen Altersgruppe liegen die Messungen der männlichen Patienten mit PKU bei 24,4[kg/m<sup>2</sup>] versus 24,6 im Bundesdurchschnitt.

Die Verteilung der weiteren Altersgruppen sieht wie folgt aus:

Alter 30-39 BMI: w. PKU 26,1 vs. w. BRD 23,9; m. PKU 27,3 vs. m. BRD 26,1

Alter 40-49 BMI: w. PKU 29,3 vs. w. BRD 24,6; m. PKU 29,6 vs. m. BRD 26,8.

Alle Altersgruppen, außer der für männliche Patienten mit PKU zwischen 20 und 29 Jahren, liegen bei den BMI-Messungen über dem Bundesdurchschnitt. Die Differenz zu dem Bundesdurchschnitt ist bei Frauen dabei näherungsweise doppelt so hoch wie bei Männern mit PKU. Insgesamt liegen männliche Patienten mit PKU jedoch mit ihren Werten über denen der Patientinnen. Für eine Vergleichbarkeit wurden die Altersgruppen des statistischen Bundesamtes zusammengefasst und gemittelt.

Eine arterielle Hypertonie lag bei Frauen mit PKU nur in der Altersgruppe über 40 vor mit einem Anteil von 33% (n6). Die Prävalenz bei Frauen zwischen 45-64 Jahren gibt das Robert Koch Institut (RKI) mit 28,7 an <sup>[44]</sup>. Bei Männern mit PKU haben 17% der 30-39 jährigen eine diagnostizierte Hypertonie vs. 9,8% der 30-44 jährigen Männer in der Bundesrepublik (BRD). Die Prävalenz bei Männern mit PKU zwischen 40-49 liegt bei 43% vs. 32,4% der Männer zwischen 45-64 Jahren in der BRD. Somit liegt der Anteil der Hypertoniker bei älteren männlichen Patienten über dem Bundesdurchschnitt, vor allem unter der Berücksichtigung, dass die vom RKI angegebene Gruppeneinteilung noch ältere Menschen einschließt als die hier verwendete Gruppeneinteilung.

Die Betrachtung der Tabelle 1 macht deutlich, dass eine Adipositas deutlich häufiger bei Männern vorliegt als bei Frauen (w. n2; m. n5). 18,5% der Frauen mit PKU haben einen BMI zwischen 30 und 40 [kg/m<sup>2</sup>], während der prozentuale Anteil der Männer bei 31% liegt. Bei dem Vergleich der BMI-Durchschnittswerte zwischen den beiden Geschlechtern liegt jedoch kein signifikanter Unterschied vor.

Wie bereits von verschiedenen Studien in der Vergangenheit beschrieben wurde, lagen auch hier die Cholesterinwerte unter den Werten von Gesunden <sup>[15][16][17][20]</sup>. Die hier veröffentlichten Werte (Tabelle 2) für Gesamtcholesterin und HDL-Cholesterin lagen ebenfalls unter den medianen Wertangaben des Bundes-Gesundheitssurvey von 1998 <sup>[45]</sup>. In Tabelle 7 sind die Cholesterinwerte des Gesundheitssurvey den Werten der PKU-Patienten gegenübergestellt.



Tabelle 7	Frauen (Alter in Jahren)			Männer (Alter in Jahren)		
	20-29	30-39	40-49	20-29	30-39	40-49
<b>Gesamtcholesterin [mg/dl]</b>						
PKU	153,7	177,8	194,3	142,7	167,0	186,0
BRD	202,6	210,3	224,5	191,3	220,8	242,5
<b>HDL-Cholesterin [mg/dl]</b>						
PKU	52,5	54,0	48,8	39,3	43,5	40,0
BRD	61,1	64,2	65,0	45,7	48,3	47,6
<b>Gesamtcholesterin/ HDL</b>						
PKU	2,9	3,3	4	3,6	3,8	4,7
BRD	3,3	3,3	3,5	4,2	4,6	5,1
<b>LDL-Cholesterin [mg/dl]</b>						
PKU	83,7	104,5	122,5	82,9	99,2	103,3
BRD	nicht im Gesundheitssurvey erfasst					

Die Daten für die Bundesrepublik Deutschland sind dem Bundes-Gesundheitssurvey des RKI 1998 entnommen, Daten für PKU sind als Mittelwert, Daten für BRD als Median dargestellt.

Bei weiblichen Patienten zeigten sich ähnliche Werte des Gesamtcholesterin/ HDL-Quotienten, verglichen mit der deutschen Bevölkerung. Bei männlichen Patienten lag der Quotient tendenziell niedriger als die Werte in der BRD, was für ein günstigeres Verhältnis des projektiv wirkenden HDL-Cholesterins spricht.

Die Triglyceridwerte waren bei männlichen Patienten signifikant höher und das HDL-Cholesterin signifikant niedriger als bei weiblichen Patienten (Tabelle 2).

Bei den LDL-Werten lagen die Durchschnittswerte unter dem Referenzbereich von maximal 130 mg/dl. Ein signifikanter Geschlechterunterschied wurde nicht beobachtet, es zeigte sich jedoch insgesamt eine Zunahme der LDL-Werte mit dem Alter.

#### 4.1.2 Laboruntersuchungen

Die Phenylalaninwerte zeigten keine signifikante Geschlechterdifferenz und wurden mit den einzelnen Patienten individuell festgelegt. Es konnte keine signifikante Korrelation mit anderen Parametern gefunden werden. Der durchschnittliche Phe-Spiegel lag bei 15,7 [mg/dl]. In Deutschland werden bei Patienten über 16 Jahren Werte bis 20 [mg/ dl] toleriert <sup>[5]</sup>.

Die Ergebnisse der CK zeigten normale Werte bei Frauen (MW 81,2 ± 31 [U/l]) und Durchschnittswerte bei Männern mit PKU (166,9 ± 102 [U/l]). Die Bestimmung der CK-MB ergab eine ähnliche Verteilung für beide Geschlechter (Tabelle 2).

Der CK-MB-Anteil war bei allen Patienten erhöht.

Der niedrigste ermittelte Wert bei Patienten mit PKU lag bei 6,5%, der höchste bei 66% mit einem MW von 19,6 ± 11,4 für alle Patienten.

Auf Grund höherer CK-Werte bei Männern, bei ähnlich hohen CK-MB Werten für beide Geschlechter, war dementsprechend der CK-MB-Anteil bei Frauen höher.

Die Bestimmung der CK und CK-MB erfolgte über deren Aktivitätsmessung.

Die Höhe der regelhaft gefundenen CK-MB-Anteile, unter Berücksichtigung normwertiger Troponin I Werte, könnte möglicherweise durch eine Interaktion mit CK-BB (Brain Type) oder mitochondrialer Makro-CK verursacht worden sein.

Bereits mehrfach konnte eine Interaktion von Phenylalanin mit Kreatininkinase im Tiermodell gezeigt werden <sup>[46][47][48][49]</sup>. Diese Studien vermuteten eine Beteiligung der Hemmung der mitochondrialen Kreatininkinase am neurologischen Symptombild bei PKU-Patienten durch eine Reduktion des Energiestoffwechsels im Gehirn.

Eine kompensatorische Hochregulierung der Genexpression mitochondrialer CK nach oxydativen Veränderungen konnte bereits gezeigt werden <sup>[50]</sup>. Da die CK eine Schlüsselrolle im Energiehaushalt einnimmt, kann sich eine Veränderung dieses Systems auch auf das Herz-Kreislaufsystem auswirken <sup>[51]</sup>.

Hasselbalch et al. konnten in der Vergangenheit mittels PET-FDG-Scan zudem einen reduzierten Glukosestoffwechsel bei PKU Patienten im Gehirn feststellen <sup>[52]</sup>.

Eine mögliche Assoziation hoher Werte der Kreatinkinase mit dem Erkrankungsrisiko für Hypertonie ist bei den hohen Durchschnittswerten der CK männlicher PKU-Patienten von potentieller Relevanz <sup>[51]</sup>.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit stellt die Beobachtung einer hohen CK-MB-Aktivität dar. Es sollte in Zukunft eine genauere Bestimmung der CK-Isoenzyme bei Patienten mit PKU stattfinden.

Die Pro-BNP-Werte der Patientengruppen befanden sich innerhalb des Normbereiches. Es waren dabei signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern zu beobachten.

Der mittlere Pro-BNP-Wert lag bei Frauen höher als bei Männern (Tabelle 2). Zudem ist zu beobachten, dass die Werte bei Frauen mit zunehmendem Alter tendenziell sanken, während sie bei Männern stiegen.

Weiterhin lag eine signifikante negative Korrelation mit dem LV EDVI (Abb. 13) sowie mit dem LV ESVI (Abb. 14) vor.

Eine signifikante, positive Korrelation zwischen Pro-BNP und LV ESVI konnte in der Vergangenheit von Detaint et al. für Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz gezeigt werden <sup>[53]</sup>.

Die Abbildung 15 zeigt zudem die hier gefundene positive Korrelation der LV EF mit Pro-BNP auf signifikantem Niveau.

### 4.1.3 Kardio - MRT

Die in der MRT diagnostizierten Pathologien, welche unter Punkt 4.1.1 beschrieben sind, waren bis zum Untersuchungszeitpunkt unbekannt und die Patienten waren zudem ohne subjektives Krankheitsgefühl.

Neben der erhöhten Prävalenz einer arteriellen Hypertonie und leicht erhöhten BMI-Werten gab es bei der MRT-Diagnostik weitere Abweichungen von den Durchschnittswerten gesunder Vergleichspopulationen. Die Mittelwerte der LV- und RV-Parameter der jeweiligen Altersgruppen wurden in den Tabellen 4 und 5 mit Referenzwerten verglichen <sup>[41][42]</sup>. Insgesamt lagen die Mittelwerte der männlichen Patienten bezüglich der LV- und RV-Parameter häufiger außerhalb der Referenzbereiche als die der weiblichen Patientinnen. Die Richtung der Abweichung vom Mittelwert war jedoch bei beiden Geschlechtern gleich.

Die in der MRT festgestellten Tendenzen in den jeweiligen Altersgruppen deuten in ihrer Konstellation auf eine Einschränkung der EF und eine Volumenzunahme des ESV bzw. ESVI sowie eine Reduktion der Herzmuskelmasse hin.

Vergleicht man die in dieser Arbeit gemessenen Werte mit den Normwerten des „DGK Pocket Guide der AG21: Kardiale Magnetresonanztomographie“ <sup>[54]</sup>, so liegt die gemessene Herzmuskelmasse MM und MMI in der Mehrzahl der Fälle noch im unteren Normbereich, während die Mittelwerte bei männlichen PKU-Patienten bei den hier verwendeten Referenzwerten für diese Parameter in allen Altersgruppen unterhalb der Norm liegen. Ebenso liegen alle Mittelwerte für EF und ESV bei männlichen Studienteilnehmern auch bei diesem Vergleich außerhalb der Norm. Die Mittelwerte aller Altersgruppen in beiden Geschlechtern liegen bei der EF unter den Mittelwerten der Referenzen. Die Werte des ESVI liegen hingegen über den Mittelwerten der Referenzen.

Der Geschlechterunterschied bei der EF war deutlicher ausgeprägt als erwartet. Insgesamt lag die EF bei allen Patienten auf niedrigem Niveau. Der Mittelwert bei den männlichen Patienten befand sich dabei unterhalb des 95%-Konfidenzintervalls der Vergleichswerte.

Die Abbildung 16 zeigt eine starke signifikante positive Korrelation der LV EF mit dem Ecc. Der Abbildung 17 ist eine starke negative Korrelation auf signifikantem Niveau der EF mit dem ESVI zu entnehmen. Eine Korrelation der EF mit dem EDVI lag nicht vor. Beide Zusammenhänge wurden bereits von Fernandes et al. beschrieben <sup>[55]</sup>.

#### 4.1.3.1 Pulswellenanalyse

Die Pulswellenanalyse ist in dieser Arbeit ein sehr wichtiger und zugleich kritisch zu betrachtender Bestandteil. Hierfür wurden die Distensibility (Dist.) der proximalen Aorta und die Pulswellengeschwindigkeit (A\_PWV) im Aortenbogen bestimmt. Es ist darauf zu achten, dass Abweichungen der ermittelten Werte zwischen den existierenden Akquisitionsmethoden vorliegen. Dabei konnte für die hier verwendete Methodik von Westenberget al. eine um  $1,3 \pm 1,7$  [m/s] hohe Unterschätzung der A\_PWV verglichen mit invasiven Messungen der PWV gezeigt werden <sup>[38]</sup>.

Die PWV ist dabei einer der Parameter, welcher früh bei Endorganschäden, Veränderungen zeigt. Arterielle Steifigkeit selbst wirkt sich zudem negativ auf Mortalität und Morbidität aus <sup>[56][57]</sup>. Die „2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension“ sehen einen oberen Grenzwert für die Carotid-Femoral-PWV (CF\_PWV) bei 10 [m/s] als Grenzwert für Endorganschäden.

Redheuil et al. beschreiben eine Abhängigkeit der Sensitivität der A\_PWV und Dist. bezogen auf das Alter der untersuchten Personen. Dabei waren beide Parameter insgesamt die sensitivsten Parameter bei der Detektion altersabhängiger Veränderungen der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Die Dist. war der A\_PWV bei Personen unter 50 Jahren jedoch bezüglich der Sensitivität überlegen. Die Sensitivität für Gefäßveränderungen lag bei Personen über 50 Jahre bei der A\_PWV höher <sup>[58]</sup>.

Mc Eniery et al. haben systematisch den Zusammenhang von Alter und PWV in der Aorta bei 998 gesunden Menschen untersucht. Im Gegensatz zu der hier verwendeten A\_PWV wurde in der genannten Arbeit die CF\_PWV verwendet. Sie konnten vor allem einen Anstieg der PWV bei älteren Patienten über 50 Jahren beobachten. Dabei war dieser Zusammenhang im Gegensatz zu anderen kleineren Studien nicht linear. Bei Männern wurde dort eine Zunahme der CF\_PWV zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr von 0,48[m/s] und zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr von 1,36[m/s] beobachtet. Bei Frauen lag diese Zunahme zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr bei 0,35[m/s] und zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr bei 2,35[m/s]. Es konnte bei dem Vergleich insgesamt kein signifikanter Unterschied in der Studie zwischen den Werten beider Geschlechter beobachtet werden <sup>[59]</sup>.

Voges et al. untersuchten Kinder und junge Erwachsene mit gleicher Methodik wie in dieser Arbeit mit dem Unterschied, dass ein 3Tesla Scanner verwendet wurde, um Normwerte für die A\_PWV und Dist. bis zum 30. Lebensjahr zu etablieren. Bei einer Studienteilnehmerzahl von 71 und einem mittleren Alter von  $16,4 \pm 7,6$  Jahren lag die mittlere A\_PWV bei  $3,6 \pm 0,7$ [m/s]. Auf Grund der gleichen Methodik und Patientencharakteristika ist ein Vergleich mit jüngeren Patienten aus dieser Studie möglich <sup>[60]</sup>. Der MW des Alters in der Altersgruppe 20-29 liegt bei Frauen mit PKU bei 23,5 Jahren.

Es folgt der Vergleich zu Normwerten bei weiblichen Patienten mit PKU:

w. **PKU** 23,5 Jahre (A\_PWV  $1,3 \pm 0,8$ ; Dist.  $9,4 \pm 2,9$ );  
w. **Norm** 24 Jahre (A\_PWV  $3,6 \pm 0,4$ ; Dist.  $7,4 \pm 0,5$ ) <sup>[60]</sup>

Analog dazu folgt der Vergleich des mittleren Alters (MW 24,5) männlicher Patienten der Altersgruppe 20-29:

m. **PKU** 24,5 Jahre (A\_PWV  $2,5 \pm 1,4$ ; Dist.  $5,8 \pm 2,0$ )  
m. **Norm** 25 Jahre (A\_PWV  $4,0 \pm 0,5$ ; Dist.  $6,6 \pm 0,6$ ) <sup>[60]</sup>.

Dogui et al. verglichen verschiedene Methoden zur Bestimmung der PWV und Distensibility. Die Ergebnisse der A\_PWV und Dist. liegen für die 46 gesunden Probanden mit einem Durchschnittsalter von  $39 \pm 15$  Jahren vor. Die A\_PWV liegt bei  $4,3 \pm 1,3$ [m/s] und die Dist. bei  $4,5 \pm 2,4$ [ $10^{-3}$ mmHg<sup>-1</sup>]. Zum Vergleich liegt bei Dogui et al. die CF\_PWV bei  $7,1 \pm 3,2$ [m/s]. Es wird anschließend unterschieden zwischen Probanden <50 Jahre (n37) mit einer A\_PWV von  $3,9 \pm 0,8$  und Probanden >50 Jahren (n9) mit einer A\_PWV von  $6,4 \pm 1$  <sup>[37]</sup>.

Im Vergleich dazu lag die mittlere A\_PWV in dieser Arbeit bei  $2,7 \pm 1,5$  [m/s] bei einem Altersdurchschnitt von  $31,9 \pm 8,8$  Jahren. Fasst man die Daten der Altersgruppen 30-39 und 40-49 beider Geschlechter dieser Arbeit zusammen, liegt der Altersdurchschnitt bei  $38,7 \pm 6,2$  Jahren. Der Altersdurchschnitt dieser Subgruppe passt relativ gut zu der Gesamtpopulation von Dogui et al. Die mittlere A\_PWV liegt bei dieser Gruppe Patienten mit PKU bei  $3,5 \pm 1,3$ ; bei Dogui bei  $4,34 \pm 1,3$ . Die Dist. liegt bei PKU im Mittel bei  $5,9 \pm 2,4$ , und bei Dogui et al. bei  $4,5 \pm 2,4$ .

Bei PKU-Patienten <30 Jahren (n24) lag die A\_PWV im Mittel bei  $2,5 \pm 1,4$ , bei allen Patienten > 30 Jahren (n22) lag sie bei  $3,5 \pm 1,3$ .

In der Tabelle 3 sind die wichtigsten MRT Parameter aufgetragen. Dabei zeigen sich Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Deutlich niedrigere Werte der A\_PWV ergaben sich für Patienten zwischen 20–29 Jahren, verglichen mit den älteren Patientengruppen. Die PWV-Werte der weiblichen Patienten in dieser Altersgruppe lagen tendenziell nochmals unter denen der männlichen (n jeweils 12). In der Gesamtzahl liegt hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern für die A\_PWV vor. Die genannten Referenzen fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern bezüglich der PWV [31][37][38][60].

Im Gegensatz dazu ist die Geschlechterdifferenz bei der Dist. auf hohem Niveau signifikant. Wie zu erwarten war, sinkt die Dist. mit steigendem Alter. Voges et al. stellten bei der Etablierung ihrer Normwerte ebenfalls höhere Werte für die Dist. bei jungen Frauen fest [60].

Nach dem Bramwell-Hill-Modell, welches eine inverse Beziehung zwischen der PWV und Dist. beschreibt, korrespondieren niedrige PWV Werte mit hohen Werten der Dist. wie es auch in Tabelle 3 zu erkennen ist. Die negative Korrelation in dieser Studienpopulation wird in Abb. 10 dargestellt. Bei dieser Korrelation wurde jedoch kein signifikantes Niveau erreicht.



Insgesamt zeigt sich, dass eine klinische Einordnung der A\_PWV hier nicht ganz einfach ist. Die festgestellten Werte für A\_PWV bei PKU sind niedriger als die verwendeten Vergleichswerte.

Ob es sich bei niedrigen Werten um eine methodische Unterschätzung handelt, kann nicht abschließend beantwortet werden.

Man kann jedoch festhalten, dass die A\_PWV in der Altersgruppe 20-29 unter der verwendeten Methodik niedrig ausfällt. Die Durchschnittswerte aller Altersklassen lagen unter pathologischen Grenzwerten <sup>[36]</sup>. Bei allen PKU-Patienten konnte in den höheren Altersgruppen eine Zunahme der A\_PWV gezeigt werden.

Insgesamt hat sich die PWV als eigenständiger Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko etabliert <sup>[37][38]</sup>. Wenn auch der Einzug in die klinische Routine nicht flächendeckend ist und verschiedene Akquisitionsmethoden die Vergleichbarkeit der Werte erschweren, weisen höhere PWV Werte bzw. eine niedrigere Dist. auf eine höhere Gefäßwandsteifigkeit hin.

#### 4.1.3.2 Ecc

Verschiedene Studien beschäftigten sich bereits mit der Rolle der Strainanalyse mittels Tagging zur frühen Erfassung von Veränderungen der Herzfunktion <sup>[61][62][63]</sup>.

Die prognostische Wertigkeit des Ecc als unabhängiger Prädiktor bei gesunden Menschen für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder für schwere kardiovaskuläre Ereignisse konnte anhand der Daten der „Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis“ (MESA) von Choi et al. untermauert werden <sup>[28]</sup>. Es wurden 1768 Patienten ohne kardiovaskuläre Ereignisse untersucht. Der durchschnittliche Ecc lag dabei bei  $-17.5 \pm 2.7\%$ . Choi et al. konnten ebenfalls geschlechtsspezifische Unterschiede des Ecc feststellen. Frauen hatten dabei negativere Ecc-Werte als Männer ( $-17,8 \pm 2,7\%$  vs.  $-17,2 \pm 2,7\%$ ;  $p < 0,001$ ). Der Unterschied zwischen den Mittelwerten liegt dabei bei 0,6%. Im Vergleich dazu konnte in der Patientengruppe dieser Arbeit ein Unterschied von 4,2% zwischen den Durchschnittswerten der Frauen und Männer beobachtet werden ( $-23,5 \pm 2,4\%$  vs.  $19,3 \pm 2,1\%$   $p < 0,0005$ ). Die insgesamt negativeren Werte bei Patienten mit PKU können an dem wesentlich jüngeren Alter liegen. Eine genauere Unterscheidung der Ecc-Werte bezogen auf Alter und Geschlecht lässt sich aus Tabelle 3 entnehmen. Dabei blieben die Ecc-Werte bei Frauen mit PKU in den entsprechenden Altersgruppen auf gleichem Niveau, während bei männlichen Patienten die Werte mit dem Alter sanken. Die MESA Daten ergaben für den Ecc der Segmente *anterior* und *lateral* die negativsten Werte <sup>[28]</sup>. Dieses Ergebnis fand sich ebenfalls bei der Untersuchung der PKU-Patienten. Die Höhe der einzelnen Ecc-Werte der jeweiligen Segmente ist der Abbildung 7 zu entnehmen.

Unterschiedliche Ecc-Werte zwischen Männern und Frauen wurden auch von Puntmann et al beschrieben <sup>[64]</sup>, ebenfalls mit größeren Ecc-Werten bei Frauen (Differenz der Mittelwerte 2,2%).

Die relative Höhe der Ecc-Werte bezogen auf Segmenteinteilung scheint der einer gesunden Population zu entsprechen. Auffällig sind jedoch die großen Abweichungen des durchschnittlichen Ecc zwischen Männern und Frauen mit PKU.

#### 4.1.3.3 ECV

Das mittels T1 Messungen und dem aktuellen Hämatokritwert bestimmte ECV, ist ein relativ junger Parameter, der den extrazellulären Anteil am myokardialen Gewebe beschreibt. Dieser Anteil kann auf Grund verschiedener Pathomechanismen erhöht sein. Die klinisch relevantesten sind dabei ödematöse und fibrotische Volumenveränderungen des Extrazellulärraums.

Durch die Bestimmung des ECV ist man im Gegensatz zu den Bestimmungen des Late Gadolinium Enhancement in der Lage, diffuse und auch geringere Veränderungen des Extrazellulärraums mit hoher Reproduzierbarkeit zu erfassen <sup>[65]</sup>.

Normalwerte für ECV-Werte liegen nach Kellmann et al. bei gleicher Methodik und einer Studienpopulation von 62 Teilnehmern bei einem Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung ( $\sigma$ ) von  $0,25 \pm 0,03$  in einem Bereich von  $0,20-0,30$  <sup>[34]</sup>.

Neilan et al. geben für gesunde Menschen unter 40 Jahren (MW  $31 \pm 7$  Jahre) ein durchschnittliches ECV von  $0,25 \pm 0,02$  und für gesunde von 40-60 Jahren (MW  $51 \pm 5$  Jahre) einen Durchschnitt von  $0,27 \pm 0,03$  an. Es konnte gezeigt werden, dass das ECV sowohl in diesen Gruppen als auch im Mausmodell mit dem Alter ansteigt. Im Mausmodell korreliert das ECV dabei mit dem Grad einer diffusen Fibrose, welche histologisch stratifiziert wurde <sup>[66]</sup>.

Das durchschnittliche ECV lag bei allen Patienten mit PKU bei  $0,26 \pm 0,03$ . Vergleicht man den Mittelwert bei Frauen mit PKU von  $0,27 \pm 0,03$  mit dem der männlichen Patienten von  $0,25 \pm 0,03$ , liegt hier ein nichtsignifikanter Unterschied vor ( $p=0,09$ ; Tabelle 3). Tendenziell liegen die Werte bei Patientinnen über denen der Patienten und scheinen mit dem Alter anzusteigen. Bei den Durchschnittswerten kann man insgesamt von Normalbefunden ausgehen. Insgesamt lag die niedrigste Messung bei 19% und die höchste Messung bei 32%.

Zu regionalen Unterschieden der ECV Werte über die einzelnen Segmente gibt es durchaus gegensätzliche Angaben. Verschiedene Studien konnten keine Unterschiede der zugrunde liegenden T1 Werte bzw. des ECV an verschiedenen Punkten des Myokards feststellen <sup>[66][67]</sup>, während von Kawel et al. für das septale Myokard die höchsten ECV Werte zeigen konnte <sup>[68]</sup>.

Der Abbildung 9 ist bei PKU-Patienten ein Unterschied zwischen den Segmenten der mittleren Kurzachschicht zu entnehmen. Dieser Unterschied ist jeweils signifikant bei dem Vergleich der höheren ECV Werte der Segmente (*septal* und *anterior*) mit den Segmenten niedrigerer ECV Werte (*inferior* und *lateral*). Die Differenz der Mittelwerte der Segmente *septal* (höchste Werte) und *inferior* (niedrigste Werte) liegt bei 2,2%.

Zwischen der Dist. und dem ECV konnte eine hohe positive Korrelation beobachtet werden (Abbildung 6;  $r=0,52$ ;  $p=0,004$ ). Inwieweit ein hohes ECV kausal mit der Dist. in der proximalen Aorta zusammenhängt, müssen folgende Arbeiten untersuchen.

Neilan et al. konnten bei der Untersuchung ihrer Probanden ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen eine positive Korrelation zwischen dem ECV und dem LV MMI finden ( $r=0,52$ ;  $p=0,01$ )<sup>[66]</sup>. Die Ergebnisse bei PKU Patienten sind konträr dazu. Bei PKU liegt eine negative, wenn auch nur mittelstarke Korrelation vor (Abb.12;  $r=-0,4$ ;  $p=0,04$ ).

Höhere Werte des ECV für Frauen und eine positive Korrelation von ECV und LV MMI wurden ebenfalls von Sado et al. Beschrieben<sup>[69]</sup>.

#### 4.1.4 Sonographie

In den sonographischen Messungen wurden höhere EF und niedrigere Volumina gefunden als bei den MRT-Messungen.

Die vorliegenden Abweichungen werden als bekannte methodische Unterschiede gewertet, welche in klinisch relevanten Größenordnungen vorliegen können und in klinischem Kontext eingestuft werden sollten <sup>[70][71]</sup>.

Das kardiale MRT hat im Vergleich zu der TTE eine höhere Genauigkeit bei Messungen der Herzvolumina und der EF <sup>[70]</sup>.

Der Tabelle 6 sind wichtige Parameter zu entnehmen, welche auf eine abnorme diastolische Relaxation bei älteren PKU Patienten hindeuten.

Bei gesunden Menschen sollte der Quotient von  $E/A > 1$  und  $E/E' < 8$  liegen <sup>[72][73]</sup>.

Bei Patienten mit PKU ist eine tendenzielle Verschlechterung beider Parameter zu beobachten. Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten mit PKU in der Altersgruppe von 40-49 beträgt der  $E/A$ -Quotient 1.

Bei männlichen Patienten in der gleichen Altersgruppe liegt der  $E/E'$ -Quotient bei  $9,6 \pm 1,4$ .

#### **4.1.5 Intra- und Interobservervariabilität**

##### **Myokardiale Masse (MM)**

Bei den Messungen der MM liegen der MW bei 83[g], der Median bei 79[g] und die  $\sigma$  bei 23. Auffällig ist, dass die Übereinstimmung bei der MM bezüglich der Interobservervariabilität (Abb. 14) eine bessere Konkordanz zeigt als bei der Intraobservervariabilität (Abb. 13). Dies gilt für die  $\sigma$  der Differenzen wie auch für den Mittelwert der Differenzen für die gezeigten Messwertpaare.

##### **Extra Corpuscular Volume (ECV)**

Sowohl die Betrachtung der Intraobservervariabilität (Abb. 15) als auch die Betrachtung der Interobservervariabilität (Abb. 16) zeigen eine Streuung der Differenzen, welche sich in einem klinisch akzeptablen Bereich bewegt.

##### **CircumferentialStrain (Ecc)**

Die Streuung der Differenzen um deren Mittelwert liegt bei der Intraobservervariabilität (Abb. 17) und bei der Interobservervariabilität (Abb. 18) in der Mehrzahl der Fälle unter einem Prozent. Beide Abbildungen zeigen eine systematisch um etwa ein Prozent niedrigere Messung als bei der Ausgangsmessung. Dennoch ist die Übereinstimmung der Messungen in einem klinisch unproblematischen Ausmaß.

##### **Pulse Wave Velocity (PWV)**

Bei der PWV lag die Abweichung vom MW der Differenzen sowohl bei der Intraobservervariabilität (Abb. 19) als auch bei der Interobservervariabilität (Abb. 20) in nahezu allen Fällen unter 0,5 [m/s]. In Abb. 19 liegt der MW der Differenzen nahezu bei null, in Abb. 18 bei etwa -0,25[m/s]. Die Konkordanz der Messungen bei diesem Parameter ist somit klinisch sehr gut vertretbar. Bei der Bestimmung des Parameters wurden sowohl die Zeit als auch die Strecke für jede Messung neu bestimmt.

## 4.2 Limitationen der Arbeit

Die hauptsächliche Limitation dieser Arbeit besteht in dem fehlenden Vergleich zu passenden gesunden Kontrollen, welche den gesamten Untersuchungsablauf ebenfalls durchlaufen hätten, um so eine eindeutigere Schlussfolgerung bezüglich der Ergebnisse in der Gegenüberstellung zuzulassen.

Zu nennen sind hier z.B. die niedrigen PWV-Werte, bei denen eine Abgrenzung zwischen methodischer Unterschätzung und tatsächlich zu niedrigen Werten nicht möglich ist.

Das Alter der Patienten reichte von 19 bis 51 Jahren bei einem mittleren Alter von  $32 \pm 9$  Jahren.

Möglicherweise kann eine präzisere Aussage bezüglich des kardiovaskulären Erkrankungsrisikos bei Menschen mit PKU bei weiteren Untersuchungen älterer Patienten getroffen werden.

Es wurden repräsentative Daten aus dem Jahr 1998 als Vergleichswerte für HDL- und Gesamtcholesterin verwendet. Möglicherweise haben sich die Durchschnittswerte der Bevölkerung durch Faktoren wie z.B. steigendes Alter und zunehmendes Übergewicht bereits verändert.

### 4.3 Schlussfolgerung

Bei dem Patientenkollektiv wurden während der Untersuchungen keine eindeutigen pathologischen EKG-Veränderungen nachgewiesen. Auch die bildgebenden Verfahren erbrachten keine pathologischen Diagnosen im klassischen Sinn. Es lagen lediglich einzelne diskrete Pathologien ohne subjektives Krankheitsempfinden vor. Die Messungen der Intima-Media-Dicke waren bei allen Patienten als normal einzustufen und es bestanden keine Strömungsanomalien.

Nahezu alle Patientengruppen wiesen höhere BMI Werte als der Bundesdurchschnitt auf<sup>[43]</sup>. Demgegenüber standen niedrigere Cholesterinwerte als die Vergleichsdaten des Bundesgesundheitsurvey<sup>[45]</sup> (Tabelle 6).

Die kardialen Marker Troponin I und Pro-BNP lagen im Normbereich. Die CK-MB-Aktivität war bei allen Patienten erhöht. Die Werte des CK-MB-Anteils lagen zwischen 6,5 % und 66 %.

Der Vergleich der MRT-Parameter mit Normalwerten ergab normale ECV-Werte. Insgesamt lagen die EF, die MM und MMI im unteren Normbereich oder darunter. Das ESV und ESVI waren demgegenüber im oberen Normbereich oder darüber (Tabelle 4).

Bei der Betrachtung der Dist. und der PWV zeigten sich niedrigere PWV-Werte und höhere Dist.-Werte bei den PKU-Patienten als bei den Vergleichsdaten.

Die Ergebnisse der sonographischen Untersuchungen deuteten auf eine verschlechterte diastolische Funktion mit steigendem Alter für beide Geschlechter. E/ A nahm stetig ab, während E/ E' anstieg. Bei männlichen Patienten lag der E/ E'-Quotient in der Altersgruppe 40-49 bei  $9,6 \pm 1,4$ .

Zusätzlich zu Abweichungen der gesamten Patientengruppe gab es Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit PKU.

Signifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten fanden sich in der Labordiagnostik bei Triglyceriden, HDL-Cholesterin, CK, CK-MB-Anteil und Pro-BNP. Dabei waren die Triglyceridwerte bei männlichen Patienten höher und HDL-Werte niedriger als bei weiblichen Patienten.



Die CK-Werte waren bei männlichen Patienten im Durchschnitt etwa doppelt so hoch wie die der weiblichen. Johnsen et al. <sup>[51]</sup> postulierten den möglichen Zusammenhang hoher CK-Werte mit erhöhter Prävalenz von Hypertonie.

Der Tabelle 1 ist die deutlich höhere Prävalenz von Hypertonie und Adipositas bei männlichen Patienten mit PKU zu entnehmen. Hier überwiegen auch Blutfettwerte über 180 [mg/dl] und HDL-Cholesterinwerte unter 45 [mg/dl].

Von Bedeutung sind bei der MRT-Diagnostik vor allem signifikante Unterschiede bei Parametern mit prognostischer Relevanz (Tabelle 3). Besonders hervorzuheben ist dabei der Ecc, bei dem der Durchschnittswert der männlichen Patienten mit 19 % fünf Prozentpunkte unter dem der Frauen lag. Die EF lag mit 52,6 % und die Dist. mit  $5,3[10^{-3}\text{mmHg}^{-1}]$  signifikant unter dem Niveau weiblicher Patientinnen.

Das ESVI war signifikant höher als bei Frauen.

Auch die Abweichungen, die bei allen Patienten festgestellt werden konnten, fielen bei den männlichen Patienten stärker aus. In den Vergleichen der Tabelle 4 mit Normwerten lagen die Mittelwerte bei männlichen Patienten in 14 Gruppen außerhalb der Norm, bei weiblichen Patienten nur in 7 Gruppen.

Insgesamt konnten die Messungen der Intima-Media-Dicke keinen Hinweis auf vaskuläre Veränderungen im Bereich der Karotis zeigen, welche exemplarisch für vaskuläre Pathologien untersucht wurde.

Die Abweichungen aller Patienten der MRT Parameter in Tabelle 4 deuten jedoch auf eine Volumenbelastung des linken Ventrikels hin, welche durch das hohe ESVI widergespiegelt werden. Wie die niedrige Herzmuskelmasse zu bewerten ist, bleibt unklar. Die niedrige EF bei relativ normalem SV bzw. SVI ist ebenfalls durch das hohe endsystolische Volumen erklärbar.

Die Rolle des Pro-BNP wirft in dieser Arbeit weitere Fragen auf. Dieser Parameter korreliert positiv mit der EF (Abb. 10;  $r = 0,4$ ;  $p = 0,006$ ), negativ mit dem EDVI (Abb. 13;  $r = -0,46$ ;  $p = 0,002$ ) und negativ mit dem ESVI (Abb. 9;  $r = -0,52$ ;  $p < 0,0005$ ). Somit waren tendenziell hohe Pro-BNP-Werte mit einer besseren EF und niedrigeren Volumina vergesellschaftet. Der Tabelle 2 sind mit dem Alter tendenziell sinkende Pro-BNP-Werte bei Frauen und steigende bei Männern zu entnehmen.

Eine gestörte Synthese oder Funktion dieses Parameters wäre ein möglicher Erklärungsansatz für die vorliegenden Abweichungen des ESVI.

Abbildung 6 ist eine positive Korrelation der Dist. mit dem ECV ( $p=0,004$ ) zu entnehmen. Hohe ECV Werte korrelieren demnach mit der arteriellen Dehnbarkeit der proximalen Aorta. Desweiteren liegt eine negative Korrelation des ECV mit dem LV MMI vor (Abb.12;  $r -0,34$ ;  $p = 0,038$ ).

Die in Abbildung 12 gezeigte negative Korrelation des ESVI mit der EF untermauert die Annahme, dass die reduzierte EF anteilig durch ein hohes Volumen bedingt ist. Das SV ist dabei weitgehend normal. Eine positive Korrelation des Ecc mit der EF liegt ebenfalls vor (Abb. 11;  $r -0,61$ ;  $p < 0,0005$ ).

Es ist davon auszugehen, dass die Vielzahl der Geschlechterdifferenzen auch zu einem unterschiedlichen kardiovaskulärem Risiko von Männern und Frauen mit PKU führen. Hypertonie, Adipositas und negative Blutfettwerte überwiegen bei Männern. Auch die prognostisch einzuschätzenden Werte wie die EF, Dist., Ecc und SR zeigen schlechtere Werte bei männlichen Patienten mit PKU.

Insgesamt zeichnen sich Abweichungen zu Normalbefunden ab, die besonders bei männlichen Patienten ausgeprägt sind. Eine EF im unteren Normbereich, gepaart mit grenzwertigen Parametern der diastolischen Relaxation der TTE, deuten in Richtung einer diastolischen Funktionsstörung<sup>[72][73][74]</sup>. Hohe Kammervolumina und niedrige Muskelmassenindices spiegeln das Bild eines dilatierten eher dünnwandigen linken Ventrikels wider. Dabei korreliert das Pro-BNP positiv mit der EF und negativ mit dem ESVI (Abb. 14; Abb. 15). Höhere Pro-BNP Werte korrelieren somit mit einer Verbesserung in Richtung der Normwerte.

Die hohe CK-MB-Aktivität wurde regelhaft bei allen Patienten in erhöhter Konzentration gefunden. Eine genaue Bestimmung der Isoenzyme bei PKU Patienten mit PKU kann weiteren Aufschluss über den Kreatininkinasestoffwechsel auch außerhalb des Gehirns liefern. Ein veränderter Energiestoffwechsel könnte ein möglicher Erklärungsansatz für Abweichungen einiger kardialer Parameter bei Patienten mit Phenylketonurie sein.

Auch ist es möglich dass die CK bzw. einige Untertypen über den Energiestoffwechsel vor allem im Gehirn kausal an dem Symptom der Intelligenzminderung bei PKU beteiligt sind.

Für kommende Studien könnte der Kreatininkinasestoffwechsel mit Augenmerk auf die einzelnen Isoenzyme von größerer Bedeutung sein. Veränderte Aktivitäten wurden bei PKU bereits für die Braintype-CK gezeigt <sup>[50][51]</sup>.

Veränderungen der CK-MB könnten ein Erklärungsansatz für die hier vermutete kardiale Dysfunktion sein. Allerdings ist auch eine Interaktion bei der Bestimmung mit anderen CK-Unterformen nicht auszuschließen.

Insgesamt deutet die Zusammenschau der Daten auf eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit PKU ohne konkreten Krankheitswert hin. Diese spiegelt sich am ehesten in einer diastolischen Dysfunktion wider. Hierfür sind vor allen ein grenzwertiges E/ A Verhältnis bei PKU Patienten zwischen 40 – 49 und ein sich ebenfalls mit dem Alter verschlechterndes E/ E' Verhältnis mit erhöhten Werten für männliche PKU Patienten zwischen 40 – 49 Jahren anzuführen. Eine stärkere Ausprägung lässt sich dabei bei männlichen Patienten beobachten.

## 5 Literaturverzeichnis

- 1 Christ S E. Asbjørn Følling and the discovery of phenylketonuria. *Journal of the history of the neurosciences* (2003) 12(1): 44–54, doi: 10.1076/jhin.12.1.44.13788
- 2 Bickel H, Gerrard J, Hickmans E M. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* (1953) 265(6790): 812–813
- 3 Guthrie R, Susi A. A SIMPLE PHENYLALANINE METHOD FOR DETECTING PHENYLKETONURIA IN LARGE POPULATIONS OF NEWBORN INFANTS. *Pediatrics* (1963) 32: 338–343
- 4 Thöny B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *The Biochemical journal* (2000) 347 Pt 1: 1–16
- 5 E.S.PKU. PKU: Closing the Gaps in Care healthcare economies: An ESPKU benchmark report on the management of phenylketonuria within EU healthcare economics (2012) Available from: <http://www.espku.org/>
- 6 Williams R A, Mamotte, Cyril D S, Burnett J R. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *The Clinical biochemist. Reviews / Australian Association of Clinical Biochemists* (2008) 29(1): 31–41
- 7 Mitchell J J, Trakadis Y J, Scriver C R. Phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* (2011) 13(8): 697–707, doi: 10.1097/GIM.0b013e3182141b48
- 8 Loeber J G. Neonatal screening in Europe; the situation in 2004. *Journal of inherited metabolic disease* (2007) 30(4): 430–438, doi: 10.1007/s10545-007-0644-5
- 9 Nennstiel-Ratzel U et al. Nationaler Screeningreport Deutschland (2004-2012): Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening e.V. DGNS-Report, Available from: <http://www.screening-dgns.de/screeningregister-1.htm>
- 10 Moyle J J, Fox A M, Arthur M, Bynevelt M, Burnett J R. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychology review* (2007) 17(2): 91–101, doi: 10.1007/s11065-007-9021-2
- 11 de Groot, Martijn J, Hoeksma M, van Rijn M, Slart, Riemer H J A, van Spronsen, Francjan J. Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Molecular Genetics and Metabolism* (2012) 105(4): 566–570, doi: 10.1016/j.ymgme.2012.01.006
- 12 Gassió R, Fusté E, López-Sala A, Artuch R, Vilaseca M A, Campistol J. School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatric neu-*

- rology (2005) 33(4): 267–271, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2005.05.003
- 13 van Spronsen, F J, Burgard P. The truth of treating patients with phenylketonuria after childhood: the need for a new guideline. *Journal of inherited metabolic disease* (2008) 31(6): 673–679, doi: 10.1007/s10545-008-0918-6
  - 14 Vockley J, Andersson H C, Antshel K M, Braverman N E, Burton B K, Frazier D M, Mitchell J, Smith W E, Thompson B H, Berry S A. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med* (2013) 16(2): 188–200, doi: 10.1038/gim.2013.157
  - 15 Colomé C, Artuch R, Lambruschini N, Cambra F J, Campistol J, Vilaseca M. Is there a relationship between plasma phenylalanine and cholesterol in phenylketonuric patients under dietary treatment? *Clinical biochemistry* (2001) 34(5): 373–376
  - 16 Schulpis K H, Karakonstantakis T, Bartzeliotou A, Karikas G A, Papassotiriou I. The association of serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins with selected trace elements and minerals in phenylketonuric patients on diet. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* (2004) 23(3): 401–407, doi: 10.1016/j.clnu.2003.09.006
  - 17 Verduci E, Agostoni C, Biondi M L, Radaelli G, Giovannini M, Riva E. Apolipoprotein B gene polymorphism and plasma lipid levels in phenylketonuric children. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* (2004) 71(2): 117–120, doi: 10.1016/j.plefa.2003.12.022
  - 18 Hennermann J B, Roloff S, Gellermann J, Vollmer I, Windt E, Vetter B, Plöckinger U, Mönch E, Querfeld U. Chronic kidney disease in adolescent and adult patients with phenylketonuria. *Journal of inherited metabolic disease* (2013) 36(5): 747–756, doi: 10.1007/s10545-012-9548-0
  - 19 Schulpis K H, Karikas G A, Papakonstantinou E. Homocysteine and other vascular risk factors in patients with phenylketonuria on a diet. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)* (2002) 91(8): 905–909
  - 20 Rocha J C, van Spronsen, Francjan J, Almeida M F, Soares G, Quelhas D, Ramos E, Guimarães J T, Borges N. Dietary treatment in phenylketonuria does not lead to increased risk of obesity or metabolic syndrome. *Molecular Genetics and Metabolism* (2012) 107(4): 659–663, doi: 10.1016/j.ymgme.2012.10.006
  - 21 Takimoto E, Kass D A. Role of Oxidative Stress in Cardiac Hypertrophy and Remodeling. *Hypertension* (2007) 49(2): 241–248, doi: 10.1161/01.HYP.0000254415.31362.a7
  - 22 Mansego M L, Redon J, Martinez-Hervas S, Real J T, Martinez F, Blesa S, Gonzalez-Albert V, Saez G T, Carmena R, Chaves F J. Different Impacts of Cardiovascular Risk Factors on Oxidative Stress. *IJMS* (2011) 12(12): 6146–

6163, doi: 10.3390/ijms12096146

- 23 Ribas G S, Sitta A, Wajner M, Vargas C R. Oxidative stress in phenylketonuria: what is the evidence? *Cellular and molecular neurobiology* (2011) 31(5): 653–662, doi: 10.1007/s10571-011-9693-2
- 24 Rummeny E-J (Ed.). *Ganzkörper-MR-Tomographie: 103 Tabellen* (2006) (2nd edn, Referenz-Reihe Radiologie). Stuttgart, New York: Thieme p. 73-76
- 25 Petrov G, Kelle S, Fleck E, Wellenhofer E. Incremental cost-effectiveness of dobutamine stress cardiac magnetic resonance imaging in patients at intermediate risk for coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* (2014), doi: 10.1007/s00392-014-0793-0
- 26 Moschetti K, Muzzarelli S, Pinget C, Wagner A, Pilz G, Wasserfallen J-B, Schulz-Menger J, Nothnagel D, Dill T, Frank H, Lombardi M, Bruder O, Mahrholdt H, Schwitter J. Cost evaluation of cardiovascular magnetic resonance versus coronary angiography for the diagnostic work-up of coronary artery disease: Application of the European Cardiovascular Magnetic Resonance registry data to the German, United Kingdom, Swiss, and United States health care systems. *J CardiovascMagnReson* (2012) 14(1): 35, doi: 10.1186/1532-429X-14-35
- 27 Miller C D, Hwang W, Case D, Hoekstra J W, Lefebvre C, Blumstein H, Hamilton C A, Harper E N, Hundley W G. Stress CMR Imaging Observation Unit in the Emergency Department Reduces 1-Year Medical Care Costs in Patients With Acute Chest Pain. *JACC: Cardiovascular Imaging* (2011) 4(8): 862–870, doi: 10.1016/j.jcmg.2011.04.016
- 28 Choi E-Y, Rosen B D, Fernandes V R S, Yan R T, Yoneyama K, Donekal S, Opdahl A, Almeida A L C, Wu C O, Gomes A S, Bluemke D A, Lima J A C. Prognostic value of myocardial circumferential strain for incident heart failure and cardiovascular events in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *European Heart Journal* (2013) 34(30): 2354–2361, doi: 10.1093/eurheartj/eh133
- 29 Schulz-Menger J, Bluemke D A, Bremerich J, Flamm S D, Fogel M A, Friedrich M G, Kim R J, Knobelsdorff-Brenkenhoff F von, Kramer C M, Pennell D J, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *J CardiovascMagnReson* (2013) 15(1): 35, doi: 10.1186/1532-429X-15-35.
- 30 D'hooge J. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *European Journal of Echocardiography* (2000) 1(3): 154–170, doi: 10.1053/euje.2000.0031
- 31 Schelbert E B, Piehler K M, Zareba K M, Moon J C, Ugander M, Messroghli D R, Valeti U S, Chang C H, Shroff S G, Diez J, Miller C A, Schmitt M, Kellman P, Butler J, Gheorghiade M, Wong T C. Myocardial Fibrosis Quantified by Extracellular Volume Is Associated With Subsequent Hospitalization for Heart Failure, Death,

or Both Across the Spectrum of Ejection Fraction and Heart Failure Stage. *J Am Heart Assoc* (2015) 4(12): e002613, doi: 10.1161/JAHA.115.002613.

- 32 Fontana M, Pica S, Reant P, Abdel-Gadir A, Treibel T A, Banyersad S M, Maestrini V, Barcella W, Rosmini S, Bulluck H, Sayed R H, Patel K, Mamhood S, Bucciarelli-Ducci C, Whelan C J, Herrey A S, Lachmann H J, Wechalekar A D, Manisty C H, Schelbert E B, Kellman P, Gillmore J D, Hawkins P N, Moon J C. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *CLINICAL PERSPECTIVE. Circulation* (2015) 132(16): 1570–1579, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567.
- 33 Kellman P, Wilson J R, Xue H, Ugander M, Arai A E. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 1: evaluation of an automated method. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* (2012) 14: 63, doi: 10.1186/1532-429X-14-63
- 34 Kellman P, Wilson J R, Xue H, Bandettini W P, Shanbhag S M, Druey K M, Ugander M, Arai A E. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, part 2: initial clinical experience. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* (2012) 14: 64, doi: 10.1186/1532-429X-14-64
- 35 Bramwell J C, Hill A V. The Velocity of the Pulse Wave in Man. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* (1922) 93(652): 298–306, doi: 10.1098/rspb.1922.0022
- 36 Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, Backer G de, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee D E, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen S E, Laurent S, Manolis A J, Nilsson P M, Ruilope L M, Schmieder R E, Sirnes P A, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* (2013) 31(10): 1925–1938, doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c
- 37 Dogui A, Kachenoura N, Frouin F, Lefort M, Cesare A de, Mousseaux E, Herment A. Consistency of aortic distensibility and pulse wave velocity estimates with respect to the Bramwell-Hill theoretical model: a cardiovascular magnetic resonance study. *J CardiovascMagnReson* (2011) 13(1): 11, doi: 10.1186/1532-429X-13-11
- 38 Westenberg J J M, van Poelgeest E P, Steendijk P, Grotenhuis H B, Jukema J W, Roos A de. Bramwell-Hill modeling for local aortic pulse wave velocity estimation: a validation study with velocity-encoded cardiovascular magnetic resonance and invasive pressure assessment. *J CardiovascMagnReson* (2012) 14(1): 2, doi: 10.1186/1532-429X-14-2

- 39 Bland J M, Altman D G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* (1986) 1(8476): 307–310
- 40 Kwiecien R, Kopp-Schneider A, Blettner M. Concordance analysis: part 16 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international* (2011) 108(30): 515–521, doi: 10.3238/arztebl.2011.0515
- 41 Maceira A M, Prasad S K, Khan M, Pennell D J. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J CardiovascMagnReson* (2006) 8(3): 417–426
- 42 Maceira A M, Prasad S K, Khan M, Pennell D J. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* (2006) 27(23): 2879–2888, doi: 10.1093/eurheartj/ehl336
- 43 Statistisches Bundesamt. - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2013. (2014) Available from: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse.html>
- 44 Lange C. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009"(2011) (Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes). Berlin: Robert-Koch-Inst.
- 45 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Cholesterinmesswerte im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 in Deutschland. Robert Koch-Institut. [Cited 2015 Jun 22]. Available from: <https://www.gbe-bund.de/>
- 46 Wallimann T, Dolder M, Schlattner U, Eder M, Hornemann T, O’Gorman E, Ruck A, Brdiczka D. Some new aspects of creatine kinase (CK): compartmentation, structure, function and regulation for cellular and mitochondrial bioenergetics and physiology. *Biofactors* (1998) 8(3-4): 229–234
- 47 Rech V C, Feksa L R, Dutra-Filho C S, Wyse, Angela Terezinha de Souza, Wajner M, Wannmacher, Clovis Milton Duval. Inhibition of the mitochondrial respiratory chain by phenylalanine in rat cerebral cortex. *Neurochem Res* (2002) 27(5): 353–357



- 48 Lutz, Maria da Graca, Feksa L R, Wyse, Angela Terezinha de Souza, Dutra-Filho C S, Wajner M, Wannmacher, Clovis Milton Duval. Alanine prevents the in vitro inhibition of glycolysis caused by phenylalanine in brain cortex of rats. *Metab Brain Dis* (2003) 18(1): 87–94
- 49 Costabeber E, Kessler A, Severo Dutra-Filho C, de Souza Wyse, Angela Terezinha, Wajner M, Wannmacher, Clóvis Milton Duval. Hyperphenylalaninemia reduces creatine kinase activity in the cerebral cortex of rats. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience* (2003) 21(2): 111–116
- 50 Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochimica et BiophysicaActa (BBA) - Molecular Basis of Disease* (2006) 1762(2): 164–180, doi: 10.1016/j.bbadis.2005.09.004
- 51 Johnsen S H, Lilleng H, Wilsgaard T, Bekkelund S I. Creatine kinase activity and blood pressure in a normal population: the Tromsø study. *Journal of Hypertension* (2011) 29(1): 36–42, doi: 10.1097/HJH.0b013e32834068e0
- 52 Hasselbalch S, Knudsen G M, Toft P B, Høgh P, Tedeschi E, Holm S, Videbaek C, Henriksen O, Lou H C, Paulson O B. Cerebral glucose metabolism is decreased in white matter changes in patients with phenylketonuria. *Pediatr Res* (1996) 40(1): 21–24, doi: 10.1203/00006450-199607000-00004
- 53 Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos J-F, Scott C, Chen H, Burnett J C, Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation* (2005) 111(18): 2391–2397, doi: 10.1161/01.CIR.0000164269.80908.9D
- 54 Herzog b, Greenwood J, Plein S. Cardiovascular Magnetic Resonance. Endorsed by the CMR Section of the European Association of Cardiovascular Imaging: Übersetzt, editiert und adaptiert vom Nukleus der Arbeitsgruppe Magnetresonanzverfahren. Eitel I, Thiele H, Schulz-Menger. AG 21 Magnetresonanzverfahren in der Kardiologie der DGK (1.ED Deutsche Ausgabe 2014). Available from: <http://leitlinien.dgk.org/2015/pocket-guide-der-ag21-kardiale-magnetresonanztomographie/>
- 55 Fernandes V R, Edvardsen T, Rosen B, Carvalho B, Campos O, Cordeiro M, Kronmal R, Bluemke D, Lima J. The Influence of Left Ventricular Size and Global Function on Regional Myocardial Contraction and Relaxation in an Adult Population Free of Cardiovascular Disease: A Tagged CMR Study of the MESA Cohort. *J of Cardiovascular Magnetic Resonance* (2007) 9(6): 921–930, doi: 10.1080/10976640701693824
- 56 Nürnberger J, Kribben A, Philipp T, Erbel R. Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose. *Herz* (2007) 32(5): 379–386, doi: 10.1007/s00059-007-3030-z

- 57 Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension* (2001) 37(5): 1236–1241, doi: 10.1161/01.HYP.37.5.1236
- 58 Redheuil A, Yu W-C, Wu C O, Mousseaux E, Cesare A de, Yan R, Kachenoura N, Bluemke D, Lima, Joao A C. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension* (2010) 55(2): 319–326, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141275
- 59 McEniery C M, Yasmin, Hall I R, Qasem A, Wilkinson I B, Cockcroft J R. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology* (2005) 46(9): 1753–1760, doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.037
- 60 Voges I, Jerosch-Herold M, Hedderich J, Pardun E, Hart C, Gabbert D D, Hansen J H, Petko C, Kramer H-H, Rickers C. Normal values of aortic dimensions, distensibility, and pulse wave velocity in children and young adults: a cross-sectional study. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* (2012) 14: 77, doi: 10.1186/1532-429X-14-77
- 61 Shehata M L, Cheng S, Osman N F, Bluemke D A, Lima, João A C. Myocardial tissue tagging with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* (2009) 11: 55, doi: 10.1186/1532-429X-11-55
- 62 Ibrahim E-S H. Myocardial tagging by cardiovascular magnetic resonance: evolution of techniques--pulse sequences, analysis algorithms, and applications. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* (2011) 13: 36, doi: 10.1186/1532-429X-13-36
- 63 Götte M J, Germans T, Rüssel I K, Zwanenburg J J, Marcus J T, van Rossum A C, van Veldhuisen D J. Myocardial Strain and Torsion Quantified by Cardiovascular Magnetic Resonance Tissue Tagging. *Journal of the American College of Cardiology* (2006) 48(10): 2002–2011, doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.048
- 64 Puntmann V O, Nagel E, Hughes A D, Gebker R, Gaddum N, Chowienczyk P, Jahnke C, Mirelis J, Schnackenburg B, Paetsch I, Fleck E. Gender-specific differences in myocardial deformation and aortic stiffness at rest and dobutamine stress. *Hypertension* (2012) 59(3): 712–718, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183335
- 65 Hwang S H, Choi E-Y, Park C H, Paek M Y, Greiser A, Kim T H, Choi B W. Evaluation of extracellular volume fraction thresholds corresponding to myocardial late-gadolinium enhancement using cardiac magnetic resonance. *The international journal of cardiovascular imaging* (2014) 30 Suppl 2: 137–144, doi: 10.1007/s10554-014-0489-6

- 66 Neilan T G, Coelho-Filho O R, Shah R V, Abbasi S A, Heydari B, Watanabe E, Chen Y, Mandry D, Pierre-Mongeon F, Blankstein R, Kwong R Y, Jerosch-Herold M. Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: relationship to aging and cardiac dimensions. *JACC. Cardiovascular imaging* (2013) 6(6): 672–683, doi: 10.1016/j.jcmg.2012.09.020
- 67 Messroghli D R, Plein S, Higgins D M, Walters K, Jones T R, Ridgway J P, Sivananthan M U. Human myocardium: single-breath-hold MR T1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. *Radiology* (2006) 238(3): 1004–1012, doi: 10.1148/radiol.2382041903
- 68 Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley C T, Bluemke D A. T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* (2012) 14: 27, doi: 10.1186/1532-429X-14-27
- 69 Sado D M, Flett A S, Banyersad S M, White S K, Maestrini V, Quarta G, Lachmann R H, Murphy E, Mehta A, Hughes D A, McKenna W J, Taylor A M, Hausenloy D J, Hawkins P N, Elliott P M, Moon J C. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart (British Cardiac Society)* (2012) 98(19): 1436–1441, doi: 10.1136/heartjnl-2012-302346
- 70 Bellenger N G, Burgess M I, Ray S G, Lahiri A, Coats A J, Cleland J G, Pennell D J. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance; are they interchangeable? *European heart journal* (2000) 21(16): 1387–1396, doi: 10.1053/euhj.2000.2011
- 71 Malm S, Frigstad S, Sagberg E, Larsson H, Skjaerpe T. Accurate and reproducible measurement of left ventricular volume and ejection fraction by contrast echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *Journal of the American College of Cardiology* (2004) 44(5): 1030–1035, doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.068
- 72 Erbel R, Neumann T, Zeidan Z, Bartel T, Buck T. Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz. *Herz* (2002) 27(2): 99–106, doi: 10.1007/s00059-002-2351-1
- 73 Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovascular ultrasound* (2005) 3: 9, doi: 10.1186/1476-7120-3-9

- 74 Paulus W J, Tschope C, Sanderson J E, Rusconi C, Flachskampf F A, Rademakers F E, Marino P, Smiseth O A, Keulenaer G, Leite-Moreira A F, Borbely A, Edes I, Handoko M L, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser A G, Brutsaert D L. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European heartjournal* (2007) 28(20): 2539–2550, doi: 10.1093/eurheartj/ehm037

## 6 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jan-Hendrik Hassel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Erfassung kardiovaskulärer Veränderungen bei Erwachsenen mit Phenylketonurie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Bielefeld den 28.03.2017

Unterschrift Jan-Hendrik Hassel

## **7 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## 8 Publikationsliste

### Originalartikel

1 Doltra A, Messroghli D, Stawowy P, Hassel JH, Gebker R, Leppänen O, Gräfe M, Schneeweis C, Schnackenburg B, Fleck E, Kelle S.  
Potential reduction of interstitial myocardial fibrosis with renal denervation.  
Journal of the American Heart Association (2014) 3(6): e001353, doi:  
10.1161/JAHA.114.001353

2 Mahfoud F, Urban D, Teller D, Linz D, Stawowy P, Hassel JH, Fries P, Dreysse S, Wellnhofer E, Schneider G, Buecker A, Schneeweis C, Doltra A, Schlaich M P, Esler M D, Fleck E, Böhm M, Kelle S.  
Effect of renal denervation on left ventricular mass and function in patients with resistant hypertension: data from a multi-centre cardiovascular magnetic resonance imaging trial.  
European Heart Journal (2014) 35(33): 2224-31b, doi: 10.1093/eurheartj/ehu093

### Case Report

1 Kübler D, Gräfe M, Schnackenburg B, Knosalla C, Wassilew K, Hassel JH, Ivanitzkaja E, Messroghli D, Fleck E, Kelle S.  
T1 and T2 mapping for tissue characterization of cardiac myxoma.  
International journal of cardiology (2013) 169(1): e17-20, doi:  
10.1016/j.ijcard.2013.08.116

### Abstracts

1 Hassel JH, Tilling N, Bosanska L, Schnackenburg B, Messroghli D, Berger A, Gebker R, Schneeweis C, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.  
Comprehensive characterization of cardiac morphology and function in adult patients with phenylketonuria using CMR.  
J CardiovascMagnReson (2014) 16(Suppl 1): P246, doi: 10.1186/1532-429X-16-S1-P246

2 Schneeweis C, Doltra A, Nasser S B, Hassel JH, Gräfe M, Wellnhofer E, Schnackenburg B, Berger A, Gebker R, Fleck E, Kelle S.  
Intraindividual comparison of circumferential strain using speckle tracking by echocardiography versus CMR feature tracking and myocardial tagging in patients.  
J CardiovascMagnReson (2015) 17(Suppl 1): P340, doi: 10.1186/1532-429X-17-S1-P340

3 Xiong T, Winkel D, Nagel E, Tilling N, Hassel JH, Hamdan A, Gebker R, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.  
Still waters run deep: progression of left ventricular mass and stagnant atherosclerosis of carotid artery in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease - insights from a long-term CMR study.  
J CardiovascMagnReson (2014) 16(Suppl 1): P85, doi: 10.1186/1532-429X-16-S1-P85

#### **Poster**

1 Hassel JH, Bosanska L, Tiling N, Messroghli D, Berger A, Gebker R, Schneeweis C, Fleck E, Plöckinger U, Kelle S.  
Erfassung der kardialen Morphologie und Funktion von erwachsenen Patienten mit Phenylketonurie mittels Kardio-MRT. Posterpräsentation 80. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie Mannheim vom 23. bis 36. April 2014



## **Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Jan-Hendrik Hassel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

### **Originalartikel:**

- Datenauswertung
- Literaturrecherche
- Mitarbeit bei der Erstellung des Manuskriptes

### **Case Report:**

- Datenauswertung
- Literaturrecherche
- Mitarbeit bei der Erstellung des Manuskriptes

### **Abstracts:**

- Datenauswertung
- Literaturrecherche
- Mitarbeit bei der Erstellung des Manuskriptes
- Statistische Auswertung

### **Poster:**

- Datenauswertung
- Literaturrecherche
- Erstellung des Manuskriptes
- Statistische Auswertung

Bielefeld den 28.03.2017

Unterschrift Jan-Hendrik Hassel

## 9 Danksagung

Ganz besonders danke ich Herrn PD Dr. Sebastian Kelle als Doktorvater meiner Arbeit für seine engagierte und humorvolle Art, die fachliche Kompetenz und das Vertrauen, das er mir bei der Zusammenarbeit entgegengebracht hat.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. Ursula Plöckinger für die gute Kooperation mit dem Interdisziplinären Stoffwechsel-Centrum der Charité. Für die Koordination und als Ansprechpartner möchte ich mich auch bei Herrn Nikolaus Tiling und Frau Dr. Lenka Bosanska herzlich bedanken.

Für die besondere Unterstützung in labortechnischen Fragen danke ich Herrn Prof. Dr. Philipp Stawowy und Frau Heike Meyborg.

Desweiteren danke ich Herrn PD Dr. Michael Gräfe für die Unterstützung bei echokardiographischen Fragen.

An das gesamte MRT-Team spreche ich ein ganz herzliches Dankeschön für die schöne Zeit, Erklärungen und Unterstützung aus.

Frau Dr. Ada Doltra danke ich für die Auswertungen der Interobservervariabilität.

Vor allem möchte ich meinen Eltern für das große Vertrauen und die unermüdliche Unterstützung danken.

Vielen Dank an meine Schwester Elisa-Marie für ihre Ermutigungen und Ratschläge.

Susanne danke ich für das Verständnis, die Geduld und Unterstützung während der Arbeitsphasen.

Zuletzt danke ich allen weiteren Personen, die ihren Beitrag zur Entstehung dieser Arbeit geleistet haben.

