

Aus dem Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin,  
Abteilung "Angeborene Herzfehler und Pädiatrische Kardiologie"  
der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau

# **Klinische Bedeutung der Kardiomyopathie bei Muskeldystrophie Duchenne und Becker-Kiener**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur  
Erlangung des Medizinischen Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Albert-Ludwigs-Universität  
Freiburg im Breisgau

Vorgelegt 2003  
von Carmen Kirchmann  
geboren in Lindenberg im Allgäu

---

Dekan:	Prof. Dr. med. J. Zentner
1. Gutachter:	PD Dr. S. Dittrich
2. Gutachter:	PD Dr. F. X. Glocker
Jahr der Promotion:	2004

---

# **Meinen Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>4</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 MUSKELDYSTROPHIE VOM TYP DUCHENNE UND BECKER-KIENER.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Ätiologie und Pathogenese.....	2
1.1.3.1 Das Dystrophin Gen .....	2
1.1.3.2 Die Mutation im Dystrophin Gen.....	2
1.1.3.3 Das Dystrophin Protein .....	3
1.1.4 Klinische Symptomatik.....	4
1.1.4.1 Klinische Symptomatik der Muskeldystrophie Duchenne .....	4
1.1.4.2 Klinische Symptomatik der Muskeldystrophie Becker-Kiener.....	6
1.1.5 Diagnostik.....	7
1.1.6 Therapie.....	7
1.2. DIE KARDIALE BETEILIGUNG BEI DER MUSKELDYSTROPHIE.....	9
1.3. FRAGESTELLUNG .....	11
<b>2. METHODIK.....</b>	<b>12</b>
2.1 PATIENTENGUT .....	12
2.2 DATENERHEBUNG UND PATHOLOGIEKRITERIEN.....	12
2.2.1 Retrospektive Analyse .....	12
2.2.2 Querschnittsuntersuchung.....	13
2.2.2.1 Standard-EKG .....	13
2.2.2.2 Langzeit-EKG.....	15
2.2.2.3 Echokardiogramm .....	17
2.3 STATISTIK.....	18
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>20</b>
3.1 ALLGEMEINES .....	20
3.2 RETROSPEKTIVER TEIL DER STUDIE.....	21
3.2.1 Muskeldystrophie Duchenne .....	21
3.2.2 Muskeldystrophie Becker-Kiener .....	22
3.2.3 Vergleich: Duchenne versus Becker-Kiener .....	22
3.3 QUERSCHNITTSUNTERSUCHUNG: MUSKELDYSTROPHIE DUCHENNE .....	24
3.3.1 Patientenkollektiv .....	24
3.3.2 Standard-EKG .....	24
3.3.3 Langzeit-EKG.....	26
3.3.4 Echokardiogramm .....	27
3.3.5 Einflussfaktoren auf die Kardiomyopathie bei der DMD.....	28
3.3.5.1 Einfluss des Alters .....	28
3.3.5.2 Einfluss des Ausmaßes der Skelettmuskelbeteiligung .....	28
3.3.5.3 Einfluss einer Kortikoidtherapie .....	30
3.4 QUERSCHNITTSUNTERSUCHUNG: MUSKELDYSTROPHIE BECKER-KIENER.....	30
3.4.1 Patientenkollektiv .....	30
3.4.2 Standard-EKG .....	30
3.4.3 Langzeit-EKG.....	32
3.4.4 Echokardiogramm .....	32
3.5 QUERSCHNITTSUNTERSUCHUNG: DUCHENNE VERSUS BECKER-KIENER .....	32

3.6	VORSTELLUNG BESONDERER EINZELVERLÄUFE .....	35
3.6.1	Duchenne Patienten .....	35
3.6.1.1	<i>Dekompensierte Herzinsuffizienz</i> .....	35
3.6.1.2	<i>Rezidivierendes Vorhofflattern</i> .....	35
3.6.1.3	<i>Ventrikuläre Arrhythmien</i> .....	36
3.6.2	Becker-Kiener Patienten.....	37
3.6.2.1	<i>Ausgeprägte Kardiomyopathie mit malignen Rhythmusstörungen</i> ..	37
3.6.2.2	<i>Dekompensierte Herzinsuffizienz mit ventrikulären Arrhythmien</i> .....	38
<b>4.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>39</b>
4.1	EINSCHRÄNKUNGEN BEI DER DATENERHEBUNG .....	39
4.2	INZIDENZ UND VERLAUF DER KARDIOMYOPATHIE.....	39
4.3	KLINISCHE BEDEUTUNG DER KARDIOMYOPATHIE .....	42
4.3.1	Systolische versus diastolische Funktionsstörung .....	42
4.3.2	Rechts- versus Linksherzbelastung.....	43
4.3.3	Arrhythmien.....	43
4.4	AUTONOME NEUROPATHIE .....	44
4.5	SKELETTMUSKELBETEILIGUNG UND KARDIOMYOPATHIE BEI DER DMD.....	45
4.6	EINFLUSS EINER KORTIKOSTEROIDTHERAPIE BEI DUCHENNE PATIENTEN .....	47
4.7	SCHLUSSFOLGERUNG .....	48
<b>5.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>50</b>
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>51</b>
<b>7.</b>	<b>DANKSAGUNG</b> .....	<b>55</b>
<b>8.</b>	<b>LEBENS LAUF</b> .....	<b>56</b>

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Muskeldystrophie vom Typ Duchenne und Becker-Kiener

### 1.1.1 Definition

Muskeldystrophien sind:

- progressive
- genetisch determinierte
- primär degenerative Myopathien.

Sie können, entsprechend klinisch-genetischen Gesichtspunkten wie Erbgang, Manifestation, primäre Krankheitslokalisation und Progredienz, in verschiedene Gruppen eingeteilt werden. Als wichtigste Leitsymptome aller Formen gelten Muskelschwäche und -atrophie mit nachfolgender motorischer Entwicklungsverzögerung bzw. Verlust bereits erworbener motorischer Funktionen, rascher Ermüdbarkeit sowie Ungeschicklichkeit. Die klinische Symptomatik kann jedoch zwischen und auch innerhalb der verschiedenen Krankheitstypen deutlich variieren.

Die Progressive Muskeldystrophie Duchenne (DMD) sowie die Muskeldystrophie vom Typ Becker-Kiener (BMD) gehören zu den X-chromosomal rezessiv vererbten Formen. Daher sind fast ausschließlich Jungen betroffen. Die DMD wird als der maligne Typ bezeichnet, mit Manifestation der Muskelschwäche meist zwischen erstem und sechsten Lebensjahr, rascher Progredienz bis hin zur Gehunfähigkeit um das 10. Lebensjahr, Ausbildung von Kontrakturen und Wirbelsäulendeformitäten, und Tod meist in der zweiten oder dritten Dekade. Die benigne Form vom Typ Becker-Kiener verläuft langsamer und hat eine wesentlich bessere Prognose [29].

### 1.1.2 Epidemiologie

Die DMD ist mit einer Inzidenzrate von 1:3.500 männlichen Lebendgeburten die häufigste x-chromosomale Erbkrankheit. Bezogen auf die Gesamtbevölkerung bedeutet dies eine Prävalenzrate von ca. 3:100.000.

Im Gegensatz dazu ist die Muskeldystrophie vom Typ Becker-Kiener mit einer Inzidenzrate von 1:30.000 männlichen Neugeborenen wesentlich seltener. Sie macht ca. 10% der x-chromosomalen Muskeldystrophien aus [26].

### 1.1.3 Ätiologie und Pathogenese

#### 1.1.3.1 Das Dystrophin Gen

Der Gendefekt, welcher der DMD bzw. ihrer milderen Verlaufsform BMD zugrunde liegt, konnte auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms bei Xp21 lokalisiert werden. Dieses Gen, welches mit 2,3 Megabasen das größte bisher identifizierte menschliche Gen darstellt, codiert für das Protein Dystrophin. Somit sind die Muskeldystrophien vom Typ Duchenne und Becker-Kiener gleichermaßen Dystrophinopathien.

Aufgrund des x-chromosomalen Erbganges erkranken fast ausschließlich Jungen an der DMD bzw. BMD. Allerdings werden in der Literatur auch bei bis zu 8% der weiblichen Konduktorinnen typische Symptome der Muskeldystrophie in unterschiedlicher Ausprägung beschrieben [26].

#### 1.1.3.2 Die Mutation im Dystrophin Gen

Mit einem Anteil von 60-65% ist eine Deletion des Dystrophin Gens die häufigste Ursache für eine DMD bzw. BMD. Partielle Gen-Duplikationen sind dagegen nur bei ca. 5% der Patienten für die Erkrankung verantwortlich. Bei den verbleibenden 30-35% der Jungen können mit den gegenwärtig vorhandenen Nachweismethoden keine molekularen Läsionen gefunden werden. Punktmutationen bzw. Fehler beim Splicing gelten hier als die wahrscheinlichsten Ursachen für den Gendefekt [26].

Auffallend ist die ausgesprochen hohe Spontanmutationsrate des Dystrophin Gens, die mit 1:10.000 Gameten pro Generation zu den höchsten unter den bekannten Erbkrankheiten gehört. Dies zeigt unter anderem die in bis zu einem Drittel der Fälle unauffällige Familienanamnese, welche entweder für eine Neumutation im Erbgut der Mutter oder der Großeltern spricht [8].

Bisher konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, inwieweit die klinische Symptomatik des Phänotyps (DMD bzw. BMD) von Art, Lokalisation und Ausmaß der genetischen Mutation abhängt. Gegenwärtig wird jedoch angenommen, dass die molekulare Grundlage einer Muskeldystrophie Duchenne versus dem Typ Becker-Kiener in dem Erhalt bzw. der Störung des Leserasters liegt: „Out of frame“ Mutationen, die zu einer Verschiebung des Leserasters und damit zum Ausfall der Dystrophinproduktion bzw. zur Bildung eines funktionslosen Dystrophins führen, werden für die maligne Muskeldystrophie Duchenne verantwortlich gemacht. „In frame“ Mutationen hingegen führen nicht zu einer Verschiebung des Leserasters. Es wird angenommen, dass sie ein zwar verändertes

aber zumindest teilweise funktionsfähiges Dystrophin bedingen, welches als ursächlich für die mildere Becker-Kiener Verlaufsform erachtet wird. Ausnahmen dieser Regel treten in ca. 8% der Fälle auf [26].

### 1.1.3.3 Das Dystrophin Protein

Bestehend aus 3685 Aminosäuren erreicht dieses Protein ein Molekulargewicht von 427kD. Dystrophin ist vor allem Bestandteil der Muskulatur. Es konnte jedoch außer in der Skelettmuskulatur auch in anderen Geweben wie Herzmuskulatur, glatter Muskulatur und im Gehirn nachgewiesen werden. Skelett- und Herzmuskulatur enthalten hierbei den höchsten Anteil an Dystrophin.

Durch unterschiedliches Splicing der mRNA-Transkripte werden in den verschiedenen Geweben unterschiedliche Isoformen des Proteins gebildet. Die Funktionen des Dystrophins sind noch nicht vollständig geklärt. Möglicherweise erfüllen die verschiedenen Isoformen je nach Gewebe unterschiedliche Aufgaben.

Dystrophin befindet sich in den Muskelfasern an der zytoplasmatischen Seite der Plasmamembran (Abb.1).

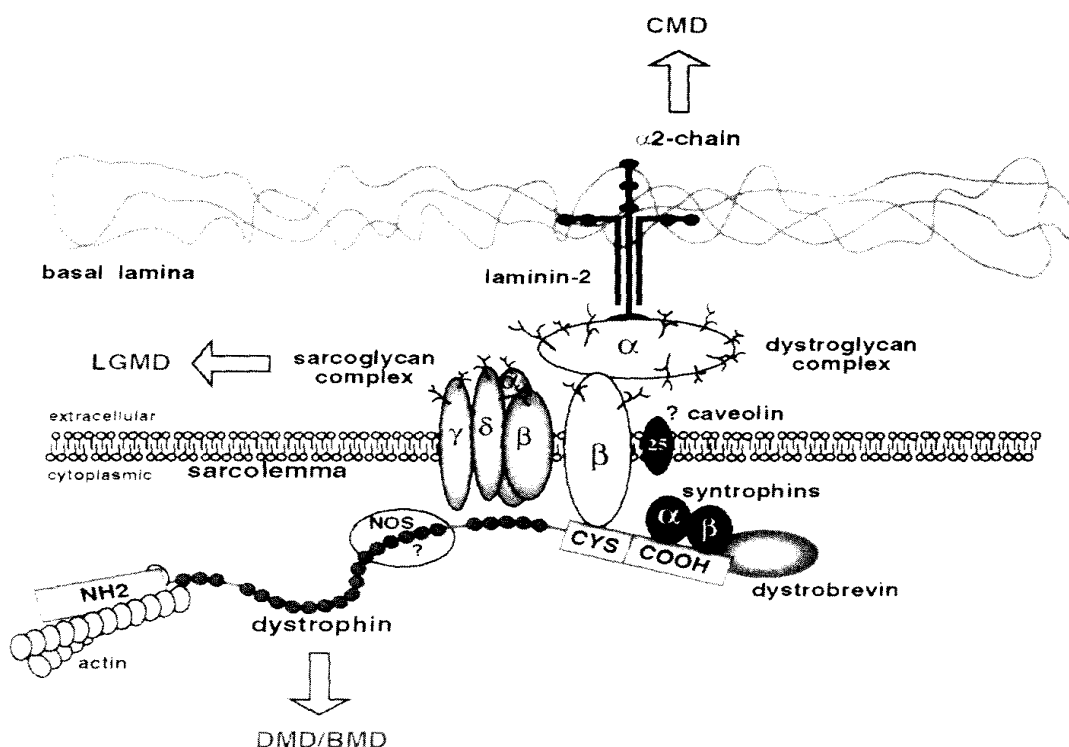


Abb.1: Der Dystrophin-Glykoprotein Komplex [26].

Es fungiert als spezifisches Bindeglied zwischen Zytoskelett und Strukturen der Außenseite des Sarkolemm: Über bestimmte Glykoproteine, die Sarkoglykane, befestigt Dystrophin

die filamentöse Aktinkomponente des Zytoskelettes am Sarkolemm. An der Außenseite des Sarkolemms bindet das Protein Laminin-2, welches seinerseits mit der Basallamina verbunden ist, an die Sarkoglykane.

Dieser Dystrophin-Glykoprotein Komplex scheint für die Integrität der Muskelfaser notwendig zu sein, d.h. Dystrophin garantiert im gesunden Muskel die mechanische Stabilität des Sarkolemms. Die exakten Funktionen der einzelnen Komponenten dieses komplexen Systems und ihre Beziehungen untereinander konnten bisher noch nicht im Detail geklärt werden. Fehlt jedoch ein Bestandteil, so entsteht eine Muskelerkrankung: Wie ein Dystrophinmangel die Muskeldystrophie Duchenne bzw. Becker-Kiener bedingt, so führt ein Fehlen der Sarkoglykane zur Gliedergürteldystrophie bzw. ein Mangel an Laminin-2 zur kongenitalen Muskeldystrophie [26].

Durch Dystrophin Analysen in Muskelbiopsaten von DMD und BMD Patienten konnte die vollständige bzw. nahezu vollständige Abwesenheit von Dystrophin als sehr spezifisch und charakteristisch für den Duchenne Phänotyp erkannt werden. Bei Patienten mit BMD hingegen, konnte Dystrophin im Muskelbiopsat nachgewiesen werden, allerdings meist in reduzierter Menge und bei ca. 85% der Patienten mit verändertem Molekulargewicht und eingeschränkter Funktion: In 80% der Fälle war das Protein durch eine Deletion verkürzt, bei 5% der Patienten durch eine Duplikation verlängert. Bei den verbleibenden 15% der BMD Patienten war das Protein lediglich in seiner Funktion eingeschränkt, jedoch von normaler Größe. Es scheint somit, dass der Schweregrad der Erkrankung vor allem von der vorhandenen Menge an Dystrophin abhängt und nicht von der Größe des Proteins [26].

#### **1.1.4 Klinische Symptomatik**

##### **1.1.4.1 Klinische Symptomatik der Muskeldystrophie Duchenne**

Erste Symptome einer Duchenn'schen Muskeldystrophie treten im Mittel ab einem Alter von 2-4 Jahren, meist in Form einer verzögerten motorischen Entwicklung, auf. Werden keine speziellen diagnostischen Maßnahmen ergriffen, bleibt die Krankheit bis dahin unentdeckt.

Der Beginn der Erkrankung mit Muskelschwächen im Beckengürtel- und Oberschenkelbereich führt zu verspätetem Laufen lernen und anschließend zu einem unsicheren, unbeholfenen Gangbild mit häufigem Stolpern und Stürzen. Die Waden erscheinen wie „Gnomenwaden“ deutlich hypertrophiert. Das Aufstehen erfolgt über den Vierfüßler-

stand, unter langsamem Hochschieben der Hände an den Beinen entlang zu den Oberschenkeln (Gowers-Phänomen, Abb. 2) und wird mit zunehmendem Alter immer mühsamer.



Abb.2: Ein Junge mit Muskeldystrophie Duchenne. Er demonstriert ein klassisches „Gower-Phänomen“ [26].

Ebenso wird das Gangbild zunehmend schaukelnd und watschelnd. Durch Muskelschwäche im Beckenbereich entsteht eine ausgeprägte Hyperlordose der Lendenwirbelsäule. Meist etwas später bildet sich durch Schwäche in der Schulter- und Oberarmmuskulatur eine Scapula alata aus. Die Muskelschwächen und -atrophien sind weitgehend symmetrisch. Sie betreffen zunächst selektiv die proximale Extremitätenmuskulatur vor der distalen, sowie die unteren Extremitäten vor den oberen. Zusätzlich treten bei den Jungen Kontrakturen auf, häufig zunächst im Bereich der Achillessehne in Form eines Spitzfußes.

Im Schulalter kommt es schließlich zum Verlust der Gehfähigkeit, so dass ca. 95% mit dem 12. Lebensjahr auf den Rollstuhl angewiesen sind. Das Fortschreiten der Kontrakturen und die Entwicklung einer Skoliose, die letztendlich zu Sitzunfähigkeit und Bettlägrigkeit führen, sind dann die vorrangigen Probleme der Patienten. Mit zunehmendem Alter rückt allerdings die Schwäche der Atemmuskulatur, mit daraus resultierender Abnahme der Vitalkapazität und folgender Ateminsuffizienz, immer weiter in den Vordergrund, so dass die Mehrzahl der Patienten bereits vor dem 25. Lebensjahr durch respiratorische Insuffizienz bzw. durch pulmonale Infektionen verstirbt [26, 29].

Daneben ist auch eine Miterkrankung des Herzmuskels bei Duchenne Patienten häufig anzutreffen (siehe unten). Sie kann unter Umständen zu klinisch relevanten Beschwerden führen bzw. als lebensbedrohender Faktor in den Vordergrund rücken.

Bei etwa 30% der DMD Patienten ist die intellektuelle Kapazität leicht bis mäßig vermindert mit Intelligenzquotienten unter 75. Hierbei ist die sprachabhängige Intelligenz stärker betroffen als die praktische. Insgesamt sind diese Intelligenzminderungen jedoch ohne Progredienz [26, 29].

Des Weiteren kann der Dystrophinmangel eine Degeneration der intestinalen Muskulatur bedingen, wodurch ernsthafte Komplikationen wie gastrointestinale Hypomotilität und Pseudoobstruktion auftreten können.

Weiterhin wurde bei Duchenne Patienten eine frühzeitig einsetzende Osteoporose beobachtet, welche mit einer vermehrten Frakturneigung vor allem der unteren Extremitäten einhergeht.

Während einer Anästhesie (v.a. mit Succinylcholin, Halothan oder anderen Inhalationsanästhetika) kann es bei Duchenne Patienten zur akuten malignen Hyperthermie kommen. Hier ist besondere Vorsicht geboten [26].

#### 1.1.4.2 Klinische Symptomatik der Muskeldystrophie Becker-Kiener

Die Becker-Kiener Muskeldystrophie wird als die benigne Verlaufsform der Duchenne'schen Muskeldystrophie bezeichnet. Das klinische Bild zeigt Ähnlichkeiten mit der Duchenne Form wie Erstmanifestation der Symptome im Beckengürtelbereich und Ausbreitung weiterer Muskelschwächen in gleicher Weise. Die Symptome manifestieren sich allerdings in der Regel später (im Mittel um das 12. Lebensjahr), die Krankheit schreitet langsamer voran, die Muskelschwäche ist oft weniger stark ausgeprägt, Kontrakturen und Deformitäten fehlen. Bei früher Manifestation tritt die Gehunfähigkeit und Rollstuhlbindung um das 25.-35. Lebensjahr ein. Viele Patienten sind aber noch nach dem 40. Lebensjahr gehfähig. Insgesamt ist das Spektrum der BMD sehr weit, klinischer Ausprägungsgrad und Verlauf der Muskelschwäche interindividuell sehr unterschiedlich. Der Tod tritt durchschnittlich um das 35.-50. Lebensjahr durch respiratorisch Insuffizienz oder Herzversagen ein. Viele Patienten haben allerdings auch eine normale Lebenserwartung.

Wie bei der DMD kann auch bei der BMD eine Kardiomyopathie auftreten (siehe unten), die unter Umständen schwerer und lebensbedrohlicher verlaufen kann, als die allgemeine Muskelschwäche es erwarten lässt.

Im Gegensatz zur DMD erscheint eine Intelligenzminderung bei der BMD nicht häufiger als in der Normalpopulation aufzutreten; auch die gastrointestinale Muskulatur ist nor-

malerweise nicht betroffen. Die Fertilität der Patienten ist zwar vermindert, eine Fortpflanzung ist in der Regel jedoch möglich [29].

### **1.1.5 Diagnostik**

Familienanamnese, klinisches Bild mit typischem Manifestationsalter, signifikanter proximaler Muskelschwäche, Wadenhypertrophie und der charakteristische Verlauf (deutliche Progredienz bei der DMD und langsamer Verlauf der Erkrankung bei der BMD) ergeben in Zusammenhang mit speziellen Ergänzungsuntersuchungen eine sichere Diagnose:

Die Serumenzyme sind bei der DMD in der Regel bereits im präklinischen Stadium mit CK-Werten über 1000U/l stark erhöht; im späteren Krankheitsverlauf fällt die CK wieder deutlich ab. Bei der BMD liegen die Werte meist etwas niedriger und können in Einzelfällen auch unter 1000U/l bleiben.

In der Elektromyographie sind bei der DMD folgende Veränderungen zu erkennen: Verminderte Amplitude und Verkürzung der Einzelaktionspotentiale, sowie Amplitudenverminderung des Interferenzmusters und erhöhte Spontanaktivität. Becker-Kiener Patienten zeigen im Wesentlichen dieselben Anzeichen einer Myopathie, allerdings sind die Veränderungen meist weniger stark ausgeprägt.

Auch die Muskelbiopsie zeigt bei der DMD und BMD ähnliche Ergebnisse: starke Kaliberschwankungen der Faserdurchmesser entsprechend hypertrophischen und atrophischen Fasern, hyperreaktive Fasern mit positiver Calciumreaktion, Kernveränderungen, Fibrose bzw. Fettinfiltration um nekrotische Fasern, phagozytierende Zellen und regenerative Veränderungen. Ein möglicher Unterschied der BMD gegenüber der DMD ergibt sich in dem normalen Vorhandensein der histochemisch nachweisbaren Typ-II B-Fasern, die bei der malignen Form oft vermindert sind. Diese Veränderungen sind im Gesamtbild zwar eindeutig, aber nicht beweisend.

Für die Diagnosesicherung bzw. zur Abgrenzung der BMD gegenüber der DMD ist der Nachweis des Gendefektes bzw. die qualitative und quantitative Analyse des Dystrophins (elektrophoretisch im Western-Blot oder immunzytochemisch) entscheidend [29].

### **1.1.6 Therapie**

Trotz intensiver Forschung ist eine ursächliche Therapie der Muskeldystrophie Duchenne oder Becker-Kiener bis heute unbekannt. Besonders seit der Identifizierung des geneti-

schen Defekts und dem partiellen Verständnis des Pathomechanismus wurden eine Reihe sinnvoll erscheinender Therapieoptionen getestet. Hierunter fällt der Versuch von Myoblastentransfer, die Hochregulation von Utrobin, eine Gentherapie oder die Stammzelltransplantation. Dennoch gibt es weiterhin keine Behandlungsmöglichkeit, die den Muskelschwund dauerhaft aufhalten könnte.

Eine konsequente symptomatische Behandlung zur Steigerung bzw. Sicherung eines höchstmöglichen Grades an Lebensqualität ist jedoch für Muskeldystrophie Patienten wichtig und auch möglich. Palliative Therapieansätze umfassen Physiotherapie, Hilfsmittelversorgung, operative Eingriffe, medikamentöse Behandlung sowie Heimbeatmung. Die Physiotherapie dient zum einen zur Schulung von Koordination und Verbesserung der Muskelkraft im Frühstadium der Erkrankung; zum anderen spielt sie eine wichtige Rolle in späteren Stadien bei der Kontrakturprophylaxe und -behandlung sowie in Form von Atemtherapie zur Verbesserung der Lungenbelüftung.

Therapeutisches Stehen und Gehen mit Hilfsmitteln verbessert die kardiovaskuläre Belastbarkeit und die psychische Situation; die Entwicklung von Kontrakturen, Skoliosen und Osteoporose kann außerdem verzögert werden. Eine angemessene Versorgung mit technisch-orthopädischen Hilfsmitteln ist deshalb unabdingbar. Durch die Ausstattung mit einem dem Krankheitsstadium entsprechenden Rollstuhl kann die Lebensqualität der Patienten gesichert werden.

Ein weiteres Standbein in der Versorgung der Patienten stellt die orthopädisch-operative Therapie dar. Dieses Behandlungskonzept versucht durch den Ausgleich bzw. durch das Vorbeugen von Sehnenverkürzungen die Gehfähigkeit zu verbessern bzw. zu verlängern. Neben der Therapie der Kontrakturen ist die Behandlung der bei über 80% der DMD Patienten auftretenden Skoliose eine weitere wichtige Operationsindikation. Unbehandelt kann eine Skoliose zu Rückenschmerzen, Verlust der Stabilität mit Beeinträchtigung der Sitzfähigkeit und zur Einschränkung der Atemkapazität führen.

Bei der medikamentösen Therapie kommen zum einen Kortikosteroide zum Einsatz welche nachweislich den Kraftverlust verzögern und die Gehfähigkeit um etwa zwei Jahre verlängern können; allerdings unter Inkaufnahme gravierender Nebenwirkungen. Auf der anderen Seite ist die medikamentöse Behandlung ein wichtiger Bestandteil bei der Therapie einer Kardiomyopathie (siehe 1.2).

Eine nachgewiesene Hypoventilation kann durch nichtinvasive nächtliche Beatmung mit volumen- oder druckkonstanten Respiratoren behandelt werden. Dadurch bilden sich die Symptome der Mangelatmung (Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwäche,

Kopfschmerzen, Schwindel, Depressivität und Rechtsherzbelastung) meist vollständig zurück, die Lebensqualität kann signifikant gesteigert und die Lebensdauer verlängert werden.

Abhängig vom Krankheitsverlauf sollten die verschiedenen Therapiemöglichkeiten individuell kombiniert werden um einen höchstmöglichen Grad an Lebensqualität zu sichern [19].

## **1.2. Die kardiale Beteiligung bei der Muskeldystrophie**

Bei der Muskeldystrophie Duchenne bzw. Becker-Kiener tritt neben der Skelettmuskelschwäche unter anderem auch eine Schädigung des Myokards auf. Die Herzbeteiligung im Rahmen der Muskeldystrophie verläuft charakteristischerweise progressiv bis zum Endstadium einer dilatativen Kardiomyopathie.

Ätiologie und Pathogenese der Kardiomyopathie konnten trotz intensiver Forschung bisher nicht vollständig geklärt werden. Durch alternatives Splicing des mRNA Transkripts des Dystrophin-Gens werden verschiedene gewebspezifische Isoformen gebildet. Einige dieser Isoformen konnten als spezifisch für den Herzmuskel identifiziert werden [1]. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass außer in den kardialen Myozyten, auch in den Purkinje Zellen bestimmte Isoformen des Dystrophins exprimiert werden [3]. Bedeutung und Funktion dieser Dystrophinisoformen im Herzmuskel konnten noch nicht vollständig geklärt werden. Weiterhin ist unklar inwieweit eine Abhängigkeit zwischen Genotyp und kardialem Phänotyp besteht.

Man könnte annehmen, dass die benigne Form der Muskeldystrophie, die BMD auch bezüglich einer Kardiomyopathie blander verläuft. Es scheint jedoch, dass entsprechend der sehr unterschiedlichen Ausprägungen und Verlauf der Skelettmuskelschwäche, auch die Herzbeteiligung bei BMD Patienten äußerst variabel verlaufen kann [6, 12, 32, 35, 37]. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, inwieweit Ausmaß bzw. Verlauf der Skelettmuskelschwäche in Zusammenhang mit der Progression der Herzbeteiligung stehen?

Insgesamt zeichnet sich die Herzbeteiligung bei Muskeldystrophie Patienten charakteristischerweise durch den langen subklinischen Verlauf aus, was zumindest zum Teil durch die physischen Einschränkungen der Muskeldystrophiepatienten erklärt werden kann. Aufgrund der mangelnden Symptomatik stützt sich die Diagnostik vor allem auf klinische Untersuchungen.

EKG Veränderungen werden in der Literatur bei bis zu über 90% der DMD Patienten und bei bis zu 90% der BMD Patienten beschrieben [5]. Als typische Befunde gelten [13, 34]:

1. Überhöhte R-Zacken in den präkordialen Ableitungen rechts mit einem resultierenden erhöhten R/S Quotient ( $\geq 1$ ) in Ableitung  $V_1$ ; pathophysiologisch erklärt sich dieses Phänomen durch eine selektive Vernarbung des posterobasalen Anteils des linken Ventrikels (Abb. 3) mit konsekutivem Verlust von posterior gerichteten elektrischen Kräften.

2. Tiefe, schmale Q-Zacken in den Ableitungen I, aVL und  $V_5$ - $V_6$  als Ausdruck der lateralen Ausbreitung dieser Vernarbung.

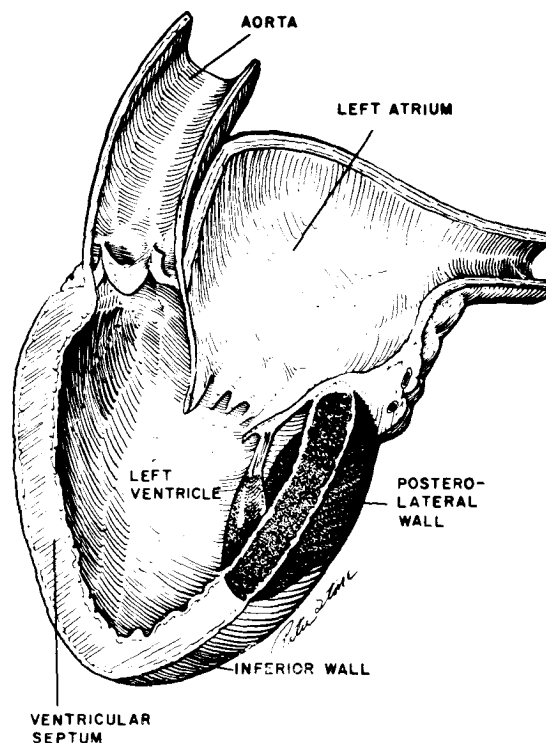


Abb.3: Schematische Darstellung: Prädilektionort der Herzmuskelbeteiligung bei der Muskeldystrophie Duchenne ist zunächst das Epikard der posterobasalen und später auch der posterolateralen, freien Wand des linken Ventrikels. Es können auch einzelne Fibroseherde im Ventrikelseptum sowie im posterolateralen Papillarmuskel auftreten. Schließlich geht der dystrophe Prozess in eine diffuse transmurale Fibrose über. Die freie Wand des rechten Ventrikels, sowie die Vorhöfe sind meist nicht involviert [34].

Weitere charakteristische EKG-Veränderungen sind Sinustachykardie, Herzarrhythmien und Reizleitungsstörungen wie PQ-Verlängerung oder eine erhöhte QT-Dispersion [26, 29, 48].

In der Echokardiographie zeigen sich initial regionale Veränderungen der Wandbewegungen bedingt durch lokale fibrotische Degeneration. Später entwickelt sich eine

linksventrikuläre Funktionsstörung. Pathologische echokardiographische Befunde werden wiederum bei über 90% der DMD Patienten und bis zu 65% der BMD Patienten gefunden [5]. Bisherige Untersuchungen ergaben zwar, dass im Spätstadium der Erkrankung eine dilatative Kardiomyopathie mit systolischer Funktionseinschränkung bei ca. 20% der DMD und sogar bis zu 50% der BMD zur schweren Herzinsuffizienz mit Herzversagen und plötzlichem Herztod führt [5]. Ungeklärt ist jedoch die klinische Relevanz und prognostische Bedeutung der einzelnen klinischen Parameter.

Die Behandlung der Herzbeteiligung bei Muskeldystrophie Patienten erfolgt bisher nach konventionellen Schemata entsprechend den Therapieempfehlungen dilatativer Kardiomyopathien anderer Genese. Studien über die Effektivität dieser Therapieformen bei Muskeldystrophie Patienten fehlen. Ob medikamentös eine Verbesserung der Prognose oder Lebensqualität erzielt werden kann wurde nicht untersucht. Auch ist nicht geklärt, ob eine präventive Behandlung die Manifestation und Progression der Kardiomyopathie verzögern kann oder ob möglicherweise ein frühzeitiger Medikamenteneinsatz die Entwicklung des Herzens der Jungen negativ beeinflusst [5]. Weitere Studien sind notwendig, um diese Fragen zu beantworten.

### **1.3. Fragestellung**

Ausmaß der Kardiomyopathie und Schweregrad und Verlauf der Skelettmuskeldystrophie scheinen entscheidende Faktoren für die Prognose der Muskeldystrophie Patienten darzustellen. Da medizinische Fortschritte in der Therapie sowohl in einer erhöhten Lebenserwartung als auch in einer verbesserten Mobilität resultieren, steigt die Bedeutung der Kardiomyopathie als limitierender bzw. lebensbedrohender Faktor. Noch sind viele Fragen über die Zusammenhänge und klinische Relevanz der Kardiomyopathie ungeklärt. Ziel der folgenden Studie war es Inzidenz, Verlauf und klinische Bedeutung der Kardiomyopathie zwischen den beiden Muskeldystrophien Duchenne und Becker-Kiener vergleichend zu eruieren. Des Weiteren untersuchten wir eine mögliche Korrelation zwischen der Entwicklung der Skelettmuskelschwäche und der Kardiomyopathie. Wir versuchten Einflussfaktoren auf die Herzbeteiligung zu ermitteln. In Bezug auf die Behandlung war es unser Ziel, die gegenwärtige kardiale Therapie zu überprüfen bzw. neue Therapiemöglichkeiten zu identifizieren. Besonderes Augenmerk galt dabei der Steroidtherapie.

## 2. METHODIK

Diese Studie setzt sich aus zwei Komponenten zusammen:

1. Einer retrospektiven Analyse von Echokardiographie-Befunden und Medikamentenanamnesen aus den Patientenakten.
2. Einer nicht-invasiven Querschnittsuntersuchung mit detaillierter kardialer Medikamentenanamnese, Durchführung eines Elektrokardiogramms, 24h-Elektrokardiogramms, sowie eines Echokardiogramms.

### 2.1 Patientengut

Alle Patienten mit Diagnose Muskeldystrophie Duchenne (DMD) bzw. Becker-Kiener (BMD), welche die Muskelsprechstunde der Abteilung Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen in der Universitätsklinik Freiburg während der letzten beiden Jahre vor Studienbeginn besucht haben, wurden für diese Studie ausgewählt. Die Diagnosestellung war nach den allgemein gültigen Kriterien erfolgt und umfasste eine detaillierte Patienten- sowie Familienanamnese, die Bestimmung der Serum Kreatinkinase Aktivität und eine Muskelbiopsie mit qualitativer bzw. quantitativer Untersuchung von Dystrophin oder eine molekulargenetische Analyse. Um an der Studie teilnehmen zu können mussten die Jungen mindestens 5 Jahre alt sein. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, die keine dokumentierte echokardiographische Untersuchung aufweisen konnten und gleichzeitig nicht an der Querschnittsuntersuchung teilnehmen wollten. Alle Patienten waren schriftlich zu der nicht invasiven, kardialen Querschnittsuntersuchung eingeladen worden.

### 2.2 Datenerhebung und Pathologiekriterien

#### 2.2.1 Retrospektive Analyse

Aus den Patientenakten wurde im Rahmen der retrospektiven Datenerhebung für jede bisher durchgeführte Herzuntersuchung die jeweils zu diesem Zeitpunkt aktuelle Medikamentenanamnese, sowie aus den Echokardiographie Befunden die Verkürzungsfraktion (FS), herausgearbeitet. Eine FS < 25% wurde als Zeichen einer Kardiomyopathie ge-

deutet. Zusätzlich wurde die Einnahme kardioprotektiver Medikamente als weiterer Hinweis auf eine myokardiale Beeinträchtigung ausgewertet.

## 2.2.2 Querschnittsuntersuchung

Im Rahmen der prospektiven Untersuchung wurde bei allen Patienten eine detaillierte Medikamentenanamnese, mit besonderem Augenmerk auf die Einnahme von Kortikosteroiden und kardialen Medikamenten, erhoben. Ebenfalls anamnestisch wurde bei Patienten im Stadium der Gehunfähigkeit der Zeitpunkt des Gehverlustes ermittelt. Die klinische Untersuchung setzte sich zusammen aus der Aufzeichnung eines Standard-(12-Kanal) EKG und eines 24h-Langzeit (LZ)-EKG (Holter EKG) sowie der Durchführung eines B-Mode, M-Mode und eines PW-Doppler Echokardiogrammes. Diese Untersuchungen wurden bei jedem Patienten einmalig standardisiert durchgeführt. Der Untersuchungszeitraum belief sich dabei auf acht Monate.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Skelettmuskelbeteiligung und Herzerkrankung zu ermitteln, wurden die Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne anhand ihrer Gehfähigkeit bzw. des Alters bei Gehverlust in vier Gehfähigkeitsklassen eingeteilt. Der Gehverlust wurde definiert als der Zeitpunkt, an dem die Patienten nicht mehr in der Lage waren ohne Hilfsmittel wie Orthesen selbstständig zu laufen):

Klasse 0: alle Patienten, die in einem Alter von  $\leq 10,5$  Jahren gehunfähig geworden sind (n=13); repräsentiert die am Schwersten betroffenen Patienten.

Klasse 1: alle Patienten, die in einem Alter von  $\geq 10,5$  Jahren gehunfähig geworden sind (n=12), entspricht einem moderaten Verlauf.

Klasse 2: alle Patienten zum Untersuchungszeitpunkt  $\leq 10,5$  Jahre alt und gehfähig waren (n=13)

Klasse 3: alle Patienten zum Untersuchungszeitpunkt  $\geq 10,5$  Jahre alt und gehfähig waren (n=4); entspricht der mildesten Form der Muskeldystrophie.

Der Trennfaktor 10,5 Jahre ergibt sich aus dem Median des Alters bei Gehverlust.

### 2.2.2.1 Standard-EKG

Für die Untersuchung wurde ein 12-Kanal EKG (Marquette Cardiosmart®) verwendet. Die Auswertung aller Elektrokardiogramme oblag einem Facharzt für pädiatrische Kardiologie.

Zur Beurteilung der Erregungsbildung, -leitung und -rückbildung wurden folgende Daten erhoben: Herzrhythmus, Herzfrequenz, sowie das PQ-, QRS- und QT-Intervall. Als nicht pathologisch galten Werte innerhalb der altersabhängigen Normgrenzen [43]. Das heißt, ab Werten > 100% des altersabhängigen oberen Normwertes wurde die Herzfrequenz als tachykard bzw. QRS- und QT-Zeit als verlängert betrachtet. Eine PQ-Zeit < 100% des unteren altersabhängigen Normwertes wurde als pathologisch verkürzt bewertet. Um die QT-Dauer, unabhängig von den unterschiedlichen Herzfrequenzen der einzelnen Patienten, vergleichbar zu machen, wurde das frequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc) berechnet. Hierfür wurde die für diese Berechnung übliche, von Bazet (1920) stammende Formel verwendet:

$$QTc = \frac{QT}{\sqrt{\frac{60}{\text{Frequenz}}}}$$

Als normal galt ein QTc ≤ 0,44s [15].

Weiterhin wurden die Elektrokardiogramme unserer Patienten hinsichtlich Belastungskriterien untersucht:

Zur Beurteilung der Vorhöfe wurde die Form der P-Welle (P dextroatriale, mitrale oder biatriale) herangezogen und die P-Amplitude in Ableitung I bzw. II gemessen. Eine Amplitude ≥ 0,25 galt hierbei als Zeichen einer Vorhofhypertrophie [15].

Eine rechtsventrikuläre Belastung wurde bei Vorliegen eines pathologischen Rechtsschenkelblocks oder einer positiven T-Welle in V<sub>1</sub> als evident erachtet.

Als Hinweise für das Vorliegen einer linksventrikulären Belastung wurden registriert: ein pathologischer Sokolow-Index, eine erhöhte R-Zacke in V<sub>1</sub> (> 1mV), eine Q-Welle ≥ 0,3mV in Ableitung I oder ≥ 0,5mV in Ableitung V<sub>6</sub> [34] ST-Hebungen ≥ 0,2 mV in den präkordialen Ableitungen, negative T-Wellen in den Ableitungen V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub>. oder eine Verlängerung der QRS- bzw. QTc-Zeit. Die Berechnung des Linkshypertrophie- (Sokolow) Index erfolgte aus der Summe der R-Amplitude in V<sub>5</sub> oder V<sub>6</sub> und der S-Amplitude in V<sub>1</sub> oder V<sub>2</sub> (R<sub>V5/V6</sub> + S<sub>V1/V2</sub>). Ein Sokolow-Index ≥ 6mV wurde, entsprechend den Normwerten für Kinder und Jugendliche, als pathologisch eingestuft [43].

Insgesamt wurde das EKG als pathologisch bewertet, sobald eines der o.g. Pathologiekriterien für Rechts- bzw. Linksbelastung erfüllt war, mit folgender Ausnahme: Bei Vorliegen eines P dextroatriale, negativer T-Wellen in V<sub>4</sub>-V<sub>6</sub> oder einer QRS-Verlängerung musste jeweils noch ein zweites Kriterium als pathologisch gewertet werden, um in einem insgesamt pathologischen EKG zu resultieren.

### 2.2.2.2 Langzeit-EKG

Das 24h-EKG wurde ambulant durchgeführt und mit einem Marquette Seer MC® Gerät abgeleitet; die technische Auswertung erfolgte automatisch in Form eines Print-out. Abhängig vom Gesundheitszustand der Patienten wurde das EKG-Gerät entweder mittels eines Gürtels um die Hüfte angebracht oder es wurde bei bettlägerigen Patienten am Bett befestigt. Dabei wurde besonders darauf geachtet, dass der Patient durch das Gerät nicht in seiner Mobilität eingeschränkt wird. Außerdem wurden die Patienten angewiesen, während der 24-stündigen Aufzeichnung ihrer täglichen Routine nachzugehen. Beurteilt wurden alle Langzeit-Elektrokardiogramme von einem einzigen Facharzt für pädiatrische Kardiologie.

In die Auswertung gingen ein: Herzrhythmus, minimale, maximale und mittlere Herzfrequenz (HF), Herzfrequenzvariabilität, RR-Intervalle, zirkadiane Rhythmik sowie Art und Häufigkeit atrialer bzw. ventrikulärer Ektopien.

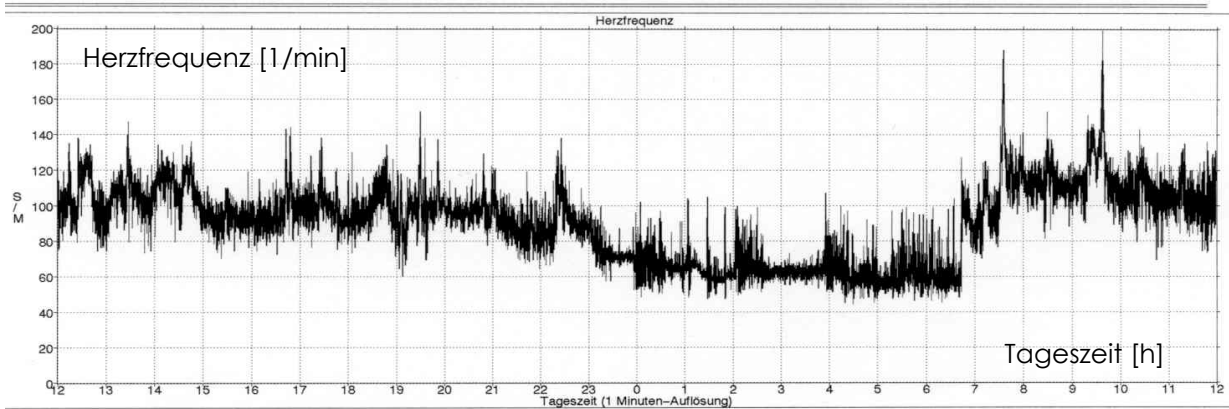
Die mittlere Herzfrequenz wurde wiederum in Prozent des altersabhängigen oberen Normwertes berechnet; ein Prozentsatz  $> 100$  wurde als Hinweis auf eine tachykarde Grundfrequenz gewertet.

Bei der Beurteilung des Parameters Herzfrequenzvariabilität (=Frequenzundulation) wurde das graphisch dargestellte Frequenzverhalten anhand der Schwankungsbreite als normal oder pathologisch gewertet, die mittlere Herzfrequenz wurde dabei nicht berücksichtigt (Abb. 4, 5). Bei Patienten mit weniger als 1% SVES bzw. VES konnte zusätzlich das RR-Intervall folgendermaßen bestimmt werden: Von den innerhalb der 24 Stunden gemessenen einzelnen RR-Abstände wurde eine Gauss'sche Verteilungskurve erstellt. Ausgehend von dieser Kurve konnte der 95% Referenzbereich bestimmt werden. Das RR-Intervall wurde als die Differenz von maximalem und minimalem RR-Abstand innerhalb des Referenzbereichs definiert. Sie gibt somit die mittlere Schwankungsbreite der RR-Abstände an, ohne Berücksichtigung der absoluten Herzfrequenz (Abb. 6, 7).

Die zirkadiane Herzfrequenzrhythmik konnte mit Hilfe des graphisch dargestellten Herzfrequenzverlaufes als normal oder abnormal eingestuft werden (Abb. 4, 5).

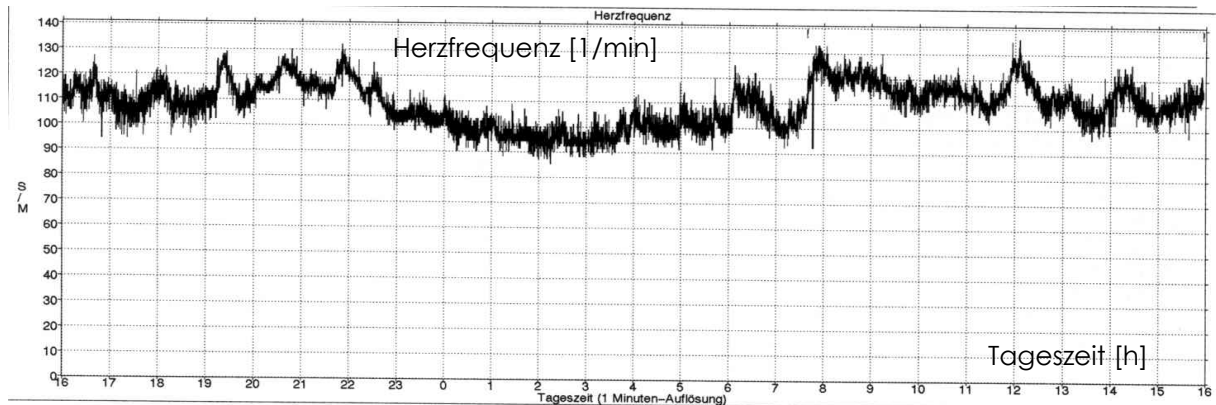
Supraventrikuläre Extrasystolen wurden klassifiziert nach der Anzahl von Bigemini, Couplets und Salven und ab einer Häufigkeit von  $> 2\%$  als pathologisch gewertet. Als supraventrikuläre Tachykardie wurde eine durch Vorhofextrasystolen ausgelöste HF  $> 160/\text{min}$  gewertet; auf das Auftreten von Vorhofflattern bzw. -flimmern wurde ebenfalls geachtet.

### Normale zirkadiane Rhythmik und Herzfrequenzvariabilität



**Abb.4:** Dargestellt ist der Verlauf der Herzfrequenz über 24 Stunden. Man erkennt eine regelrechte Schwankungsbreite und eine deutliche Nachtabsenkung.

### Pathologische zirkadiane Rhythmik und eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität



**Abb.5:** Dargestellt ist wiederum der Verlauf der Herzfrequenz über 24 Stunden. Die Schwankungsbreite der Herzfrequenz ist deutlich eingeschränkt; eine Nachtabsenkung fehlt.

### Bestimmung der RR-Abstände

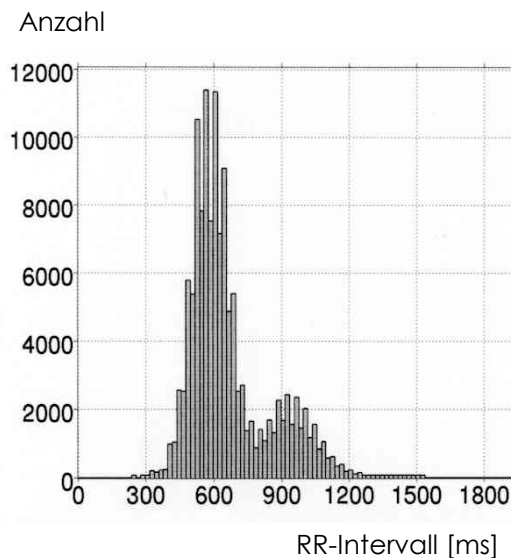


Abb.6: Das RR-Intervall wurde als die Differenz von maximalem und minimalem RR-Abstand innerhalb des 95% Referenzbereiches definiert. Dies ergibt hier einen RR-Abstand von 850.

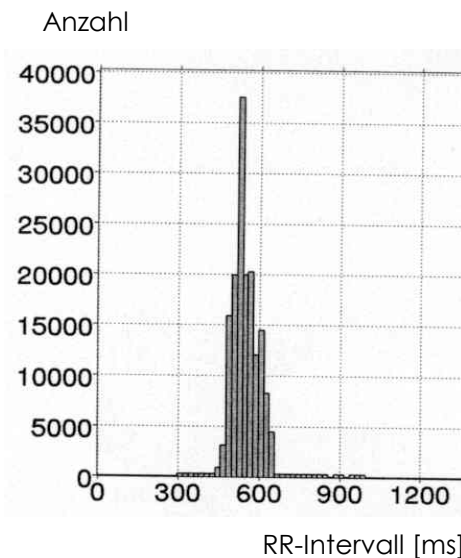


Abb.7: Hier ergibt sich ein RR-Abstand von 200.

Ventrikuläre Extrasystolen wurden auch nach der Anzahl von Bigemini, Couplets und Salven eingeteilt. VES wurden als pathologisch angesehen, wenn mindestens zwei verschiedene Morphologien oder eine 3er Salve auftraten, oder wenn die Häufigkeit 2% überstieg. Bigemini oder Couplets < 2% wurde kein Krankheitswert beigemessen. Als ventrikuläre Tachykardie wurde eine durch Kammerextrasystolen ausgelöste HF > 160/min festgelegt; bradykarde Episoden wurden durch eine HF < 45/min ausgezeichnet.

Das Holter EKG wurde als pathologisch beurteilt, bei pathologischer Herzfrequenzvariabilität, oder wenn pathologische SVES bzw. pathologische VES vorhanden waren.

#### 2.2.2.3 Echokardiogramm

Die Echokardiologische Untersuchung wurde transthorakal im M-Mode und als PW-Doppler durchgeführt. Als Gerät diente ein Acuson® Echocardiograph mit einem 3,5 MHz Schallkopf. Alle Patienten wurden entsprechend den Empfehlungen der 'American Society of Echocardiography' [16] untersucht. Jede echokardiologische Messung wurde dreifach vorgenommen; die Datenerhebung erfolgte durch zwei Fachärzte für pädiatrische Kardiologie.

Folgende Daten wurden erhoben:

Zur Identifizierung einer linksventrikulären Dilatation wurden endsystolischer (LVDs) und enddiastolischer (LVDd) linksventrikulärer Durchmesser im M-Mode bestimmt. Um die Ergebnisse, trotz der durch die relativ große Altersspanne unserer Patienten bedingten Unterschiede in Größe und Gewicht vergleichen zu können, wurden LVDd und LVDs in Prozent des oberen Normwertes bezogen auf die Körperoberfläche (KOF) ausgedrückt [18]. Ein Prozentsatz >100 wurde als Zeichen einer linksventrikulären Dilatation gewertet. Mit Hilfe der Teichholz Formel konnte die Verkürzungsfraction (FS), als Index zur Beurteilung der systolischen Funktion des linken Ventrikels, wie folgt berechnet werden:

$$FS = LVDd - \frac{LVDs}{LVDd}$$

Werte < 25% wurden als pathologisch angesehen [39].

Zur Beurteilung der diastolischen Herzfunktion wurden im Puls-waved Doppler Peak early (E) und Peak late (A) Vorhoffüllung gemessen und daraus der E/A-Quotient gebildet. Hierbei galt ein Quotient < 1,5 als Hinweis auf eine diastolische Funktionsstörung [41].

### 2.3 Statistik

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit Hilfe der freundlichen Unterstützung von Herrn Prof. Schulte-Mönting vom Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik.

Bei der Auswertung der retrospektiven erhobenen Daten führten wir zur Abschätzung der Prognose innerhalb der Patientengruppen eine Kaplan-Meier Analyse durch. Ein Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen war mit Hilfe des Log-rank Tests möglich.

Bei der Analyse der Daten aus der Querschnittsuntersuchung wurde der quantitative Vergleich einer Messgröße zwischen zwei Patientengruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Mit Hilfe des Kruskal-Wallis Test konnten quantitative Variablen zwischen mehreren Stichproben durch Rangbildung analysiert werden. Unterschiede in der Häufigkeit eines Ereignisses in den verschiedenen Patientengruppen konnten durch die Verwendung von binominalen Variablen (normal/pathologisch) mit Hilfe von Kontingenztafeln (Chi-Quadrat Tests) bestimmt werden.

Um die wesentlichen Einflussgrößen auf die gemessenen Herzparameter herauszufiltern, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Folgende unabhängige Variablen wurden in die Regression eingeschlossen (Patientenalter, Kortisontherapie und Zugehörigkeit zu den Gehfähigkeitsklassen) und für die abhängigen Zielgrößen (FS, EKG, LZ-EKG und Herzfrequenzvariabilität) überprüft.

Alle Ergebnisse wurden in Form von Mittelwert  $\mu \pm$  Standardabweichung  $\sigma$  angegeben. In Klammern [] wurde zusätzlich das 95% Konfidenzintervall vermerkt.

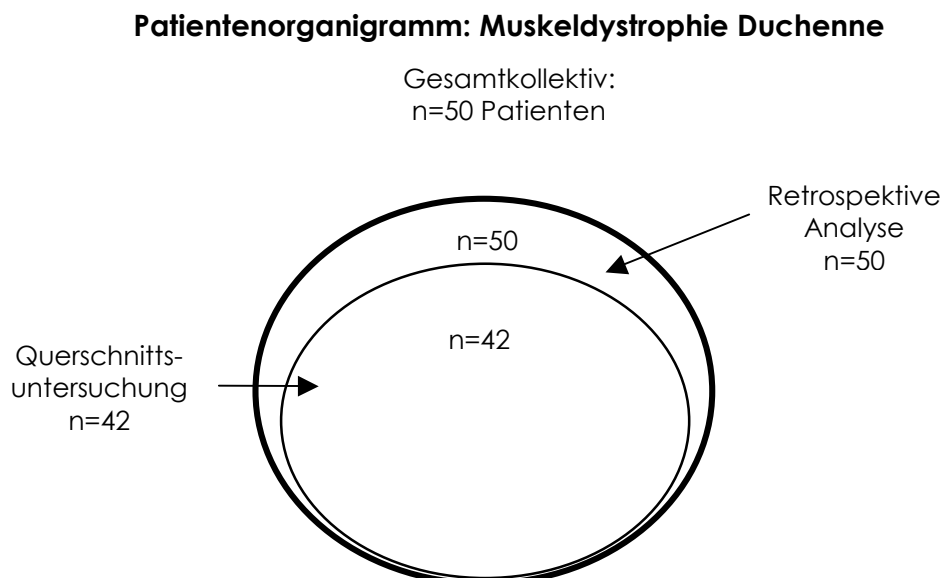
Ein  $p < 0,05$  wurde als signifikant betrachtet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Allgemeines

50 DMD Patienten (=89%) und 20 BMD Patienten (=87%) erfüllten die Einschlusskriterien und konnten in die Studie integriert werden. Von diesem Gesamtkollektiv gaben 42 (=84%) Duchenne Patienten und 17 (=85%) Becker-Kiener Patienten bzw. deren Eltern zusätzlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Querschnittsuntersuchung (Abb. 8, 9). Zum Untersuchungszeitpunkt lag die Altersspanne bei den Duchenne Jungen bei 5,0 bis 22,5 Jahren mit einem Median von 12,0. Die Patienten mit Muskeldystrophie Becker-Kiener waren zwischen 5,6 und 40,4 Jahre alt, mit einem Median von 16,1 Jahren.

Während der Studie verstarben drei der insgesamt 50 DMD Patienten: zwei Patienten im Alter von 18 Jahren aufgrund respiratorischer Insuffizienz bzw. pulmonaler Dekompensation im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie; ein weiterer Patient erlag im Alter von 21 Jahren einem schweren pulmonalen Infektes als Komplikation einer kardialen Dekompensation bei dilatativer Kardiomyopathie. Unter den 20 in die Studie integrierten BMD Patienten waren zwei Brüder (eineiige Zwillinge), die im Alter von 15 bzw. 18 Jahren herztransplantiert werden mussten.



**Abb.8:** Alle 50 DMD Patienten des Gesamtkollektivs (fett umrandeter Kreis) sind in die retrospektive Analyse integriert. Ein Teilkollektiv von 42 Patienten (dünn umrandeter Kreis) nahm zusätzlich an der Querschnittsuntersuchung teil.

### Patientenorganigramm: Muskeldystrophie Becker-Kiener

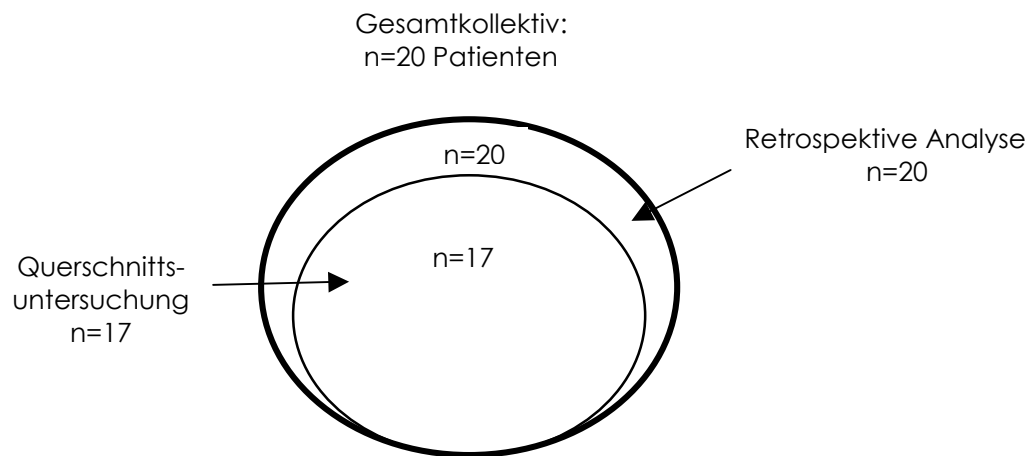


Abb. 9: Von 20 BMD Patienten (fett umrandete Kreis) lagen Daten für die retrospektive Analyse vor (=Gesamtkollektiv). 17 Patienten davon (fein umrandeter Kreis) nahmen auch an der Querschnittsuntersuchung teil.

## 3.2 Retrospektiver Teil der Studie

In den retrospektiven Teil der Studie integriert waren 50 DMD im mittleren Alter von  $12,1 \pm 4,7$  Jahren und 20 BMD Patienten im durchschnittlichen Alter von  $17,1 \pm 8,5$  Jahren. Die Prävalenz linksventrikulärer Funktionsstörungen ( $FS < 25\%$ ) war in beiden Patientengruppen vergleichbar. Allerdings waren DMD Patienten zum Zeitpunkt der Erstmanifestation einer eingeschränkten FS bzw. bei Beginn einer kardialen Medikation signifikant jünger (Tab.1; log-rank test:  $p < 0,05$ ).

### 3.2.1 Muskeldystrophie Duchenne

Der retrospektiven Analyse zufolge nahmen 12 der insgesamt 50 Duchenne Patienten (=24%) kardiale Medikamente ein. Bei ebenfalls 12 Patienten (=24%) wurde bis zu diesem Zeitpunkt mindestens einmal bei einer echokardiologischen Untersuchung eine  $FS < 25\%$  festgestellt. Für 11 dieser 12 Patienten trafen beide Ereignisse (Medikamenteneinnahme und pathologische FS) gleichzeitig zu; zwei Patienten waren entweder nur durch eine verminderte FS bzw. nur durch kardiale Medikamenteneinnahme auffällig. Die Kaplan-Meier Analyse errechnete für den Beginn der Einnahme von kardialen Medikamenten ein mittleres Alter der DMD Patienten von  $16,5 \pm 1,0$  Jahren [14,6; 18,5]. Dies bedeutet, dass in einem durchschnittlichen Alter von 16,5 Jahren noch 50% der DMD Patienten frei von kardialer Medikation sind. Das erstmalige Auftreten einer  $FS < 25\%$

wurde nach der Kaplan-Meier Analyse für DMD Patienten mit einem mittleren Alter von  $16,8 \pm 1,0$  Jahren [15,0; 18,7] berechnet.

### 3.2.2 Muskeldystrophie Becker-Kiener

Von den insgesamt 20 BMD Patienten nahmen 4 (=20%) zum Zeitpunkt der Studie Herzmedikamente ein und 5 (=25%) waren bereits mindestens einmal durch eine FS < 25% im Echokardiogramm auffällig geworden. Alle vier Patienten mit Herzmedikation hatten gleichzeitig eine eingeschränkte FS. Für den Beginn der kardialen Medikation ergab die Kaplan-Meier Analyse ein mittleres Alter von  $32,2 \pm 3,4$  Jahren [25,5; 38,9]. Die Erstmanifestation einer pathologischen FS wurde mit einem Mittelwert von  $30,4 \pm 3,4$  Jahren [23,8; 37,0] berechnet.

**Tab. 1: Demographische Daten und Prävalenz einer Kardiomyopathie**

	<b>DMD</b>	<b>BMD</b>	<b>p</b>
Anzahl der Patienten [n=]	50	20	
Alter (Mittelwert $\pm$ SD) [Jahren]	$12,1 \pm 4,7$	$17,1 \pm 8,5$	<0,05
FS < 25% [n=]	12 (=24%)	5 (=25%)	n.s.
Kardiale Medikation [n=]	12 (=24%)	4 (=20%)	n.s.
Alter* bei Erstmanifestation einer FS < 25%	$16,8 \pm 1,0$ [15,0; 18,7] <sup>#</sup>	$30,4 \pm 3,4$ [23,8; 37,0] <sup>#</sup>	<0,05
Alter* zu Beginn kardialer Medikation	$16,5 \pm 1,0$ [14,6; 18,5] <sup>#</sup>	$32,2 \pm 3,4$ [25,5; 38,9] <sup>#</sup>	<0,05

\* mit Hilfe der Kaplan-Meier Analyse berechnetes durchschnittliches Alter

# Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und 95% Konfidenzintervall.

n.s. nicht signifikant

### 3.2.3 Vergleich: Duchenne versus Becker-Kiener

Unsere beiden Patientenpopulationen (DMD versus BMD) unterscheiden sich somit im Querschnitt einer Muskeldystrophieambulanz nicht signifikant bezüglich der Häufigkeit einer Herzbeteiligung. Allerdings zeigte sich im Log-rank test, dass das Alter der Patienten bei Beginn der Medikamenteneinnahme bzw. bei Erstmanifestation einer FS < 25% in den beiden Gruppen (DMD versus BMD) signifikant differiert.

In den folgenden Diagrammen (Abb. 10, 11) sind die Altersabhängigkeit der FS bzw. der Medikamenteneinnahme in den beiden Gruppen vergleichend dargestellt:

### Entwicklung einer Kardiomyopathie mit zunehmendem Patientenalter

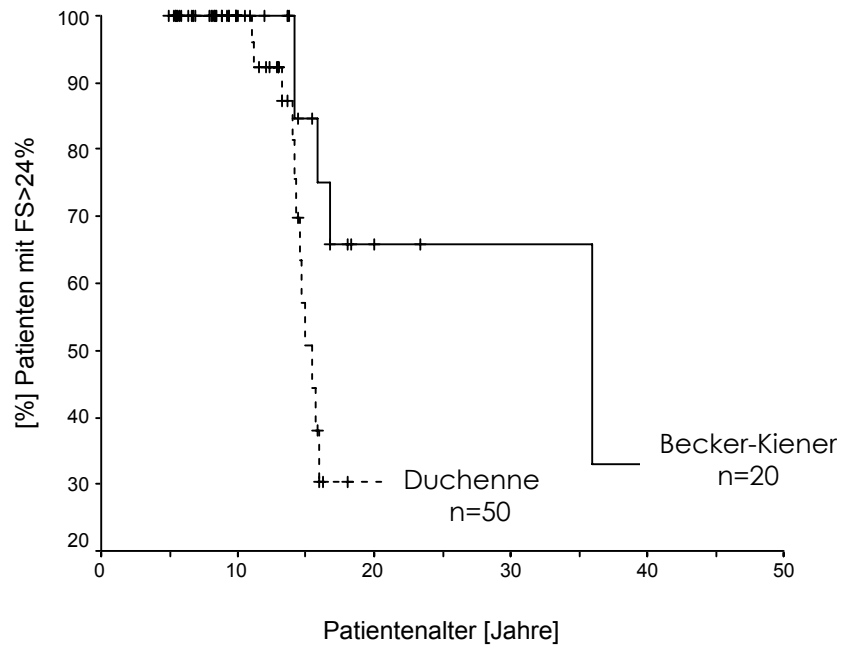


Abb.10: DMD Patienten sind bei Erstmanifestation einer Kardiomyopathie signifikant jünger als BMD Patienten (log-rank test:  $p < 0.05$ ).

### Altersabhängigkeit der kardialen Medikation

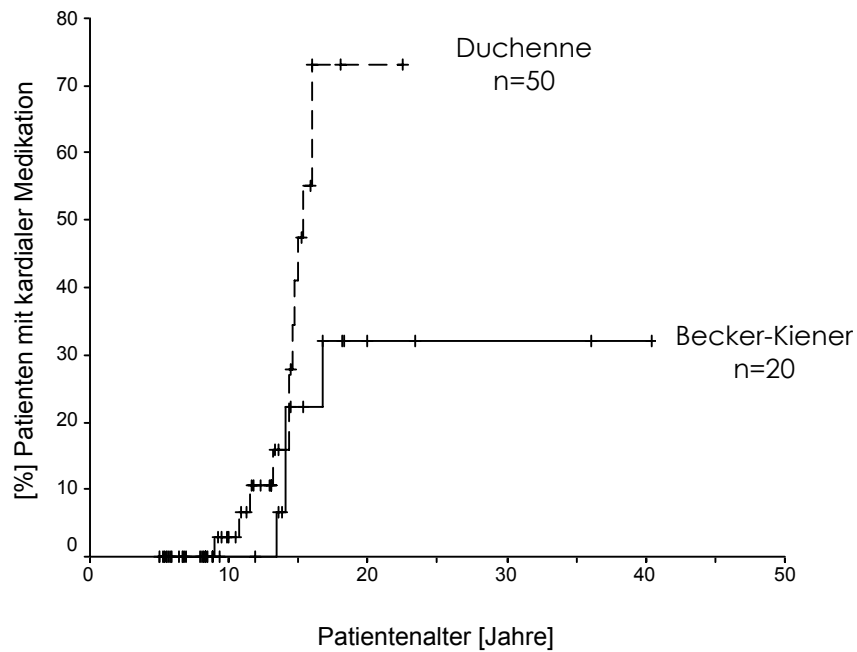


Abb.11: Das Alter bei Beginn einer kardialen Medikation ist bei DMD Patienten signifikant geringer (log-rank test:  $p < 0,05$ ).

### 3.3 Querschnittsuntersuchung: Muskeldystrophie Duchenne

#### 3.3.1 Patientenkollektiv

An der Querschnittsuntersuchung nahmen 42/50 (=84%) Duchenne Patienten teil. Der Altersmedian dieser Teilgruppe betrug 12,3 Jahre, die Altersspanne reichte dabei von 5,0 bis 22,5 Jahren. Das Kollektiv umfasste 17 noch gehfähige Patienten (=40%) und 25 rollstuhlpflichtige Kranke (=60%). Sie hatten ihre Gehfähigkeit im Mittel in einem Alter von  $10,2 \pm 2,6$  Jahren verloren. 9/42 (=21%) Duchenne Jungen wurden zum Studienzeitpunkt mit herzwirksamen Medikamenten behandelt. Zum Einsatz kamen hierbei ACE-Hemmer bei 7 (=17%) Patienten, Digitalispräparate bei 6 (=14%) Patienten, Diuretika bei 2 (=5%) Jungen und ein Patient musste mit einem Antiarrhythmikum (Amiodaron) behandelt werden. Kein Patient erfuhr eine Behandlung mit einem  $\beta$ -Blocker. Bei 17/42 (=40%) Patienten war im Verlauf ihrer Muskelerkrankung eine Behandlung mit Kortikosteroiden erfolgt. Als Substanzen wurden dabei Prednison und Deflazakort eingesetzt. Anamnestisch gaben 6/42 (=15%) DMD Patienten eine subjektive Beeinträchtigung durch Palpitationen oder Rhythmusstörungen an. Bei 3/42 (=7%) Patienten trat die Kardiomyopathie klinisch symptomatisch in den Vordergrund (siehe 3.6).

#### 3.3.2 Standard-EKG

Es konnte von allen Patienten ein verwertbares EKG aufgezeichnet werden. Darin zeigten auch alle Patienten unter Ruhebedingungen einen regelmäßigen Sinusrhythmus.

Bei insgesamt 22 (=52%) Personen wurde das EKG als pathologisch beurteilt (Tab. 2).

Medianes Alter der Patienten mit rechtsventrikulären Belastungszeichen 12,1 Jahre; der Patienten mit linksventrikulären Belastungszeichen 9,9 Jahre; der Patienten mit biventrikulären Belastungszeichen 15,8 Jahre.

20/42 DMD Patienten im Alter von 5,0 bis 16,2 Jahre, Median 11,5 hatten einen unauffälligen EKG Befund. Es zeigte sich, dass Patienten mit biventrikulärer Belastung im EKG in der Regel älter waren und eine schlechtere Ventrikelfunktion aufzeigten (Abb. 12).

Auffällig war außerdem eine Sinustachykardie bei 7 (=17%) Patienten. Eine Verkürzung des PQ-Intervalls konnte bei 20 (=48%) Patienten festgestellt werden. Die QRS-Zeit war bei 3 (=7%) Patienten verlängert; weitere 14 (=33%) hatten ein Intervall von 100%. Die QT-Zeit erschienen ebenfalls bei 3 (=7%) Patienten verlängert, darunter zwei Patienten (=5%), die gleichzeitig eine Verlängerung des QTc-Intervalls zeigten.

**Tab. 2: Pathologische EKG Befunde bei DMD**

	<b>Alter</b>	<b>Belastungszeichen im EKG</b>	<b>FS</b>
<b>Patienten mit rechts-ventrikulärer Belastung</b>	6,5	path. RSB	32%
	10,0	path. RSB, pos. T-Welle in V <sub>1</sub>	27%
	14,1	pos. T-Welle in V <sub>1</sub>	<b>&lt;25%</b>
	22,5	path. RSB, P dextroatriale	30%
<b>Patienten mit links-ventrikulärer Belastung</b>	5,4	R in V <sub>1</sub> , Q in I and V <sub>6</sub>	27%
	5,9	R in V <sub>1</sub>	32%
	6,8	Q in V <sub>6</sub>	35%
	7,9	R in V <sub>1</sub> , Q in V <sub>6</sub>	42%
	8,8	ST-Veränderung, R in V <sub>1</sub>	28%
	9,9	ST-Veränderung	38%
	11,6	Path. Sokolow-Index, QRS-Verlängerung	29%
	12,4	R in V <sub>1</sub>	29%
	17,3	Neg. T in V <sub>4</sub> -V <sub>6</sub> , ST-Veränderung, QTc-Verlängerung	<b>7%</b>
	20,3	Q in I and V <sub>6</sub>	<b>15%</b>
	22,1	Neg. T in V <sub>4</sub> - V <sub>6</sub> , ST-Veränderung	<b>&lt;25%</b>
<b>Patienten mit biventri- kulärer Be- lastung</b>	14,4	Q in I, QTc-Verlängerung, P dextroatriale	33%
	14,6	Q in I, pos. T-Welle in V <sub>1</sub> , R in V <sub>1</sub>	<b>21%</b>
	15,7	Q in I, R in V <sub>1</sub> , pos. T-Welle in V <sub>1</sub>	<b>&lt;25%</b>
	15,8	Neg. T in V <sub>4</sub> -V <sub>6</sub> , Q in I, pos. T-Welle in V <sub>1</sub>	<b>6%</b>
	16,5	Q in V <sub>6</sub> , ST-Veränderung, QRS-Verlängerung, R in V <sub>1</sub> , path. RSB	<b>24%</b>
	18,0	ST-Veränderung, R in V <sub>1</sub> , pos. T-Welle in V <sub>1</sub>	36%
	20,9	Q in I, ST-Veränderung, QRS-Verlängerung, path. RSB, pos. T-Welle in V <sub>1</sub>	>25%

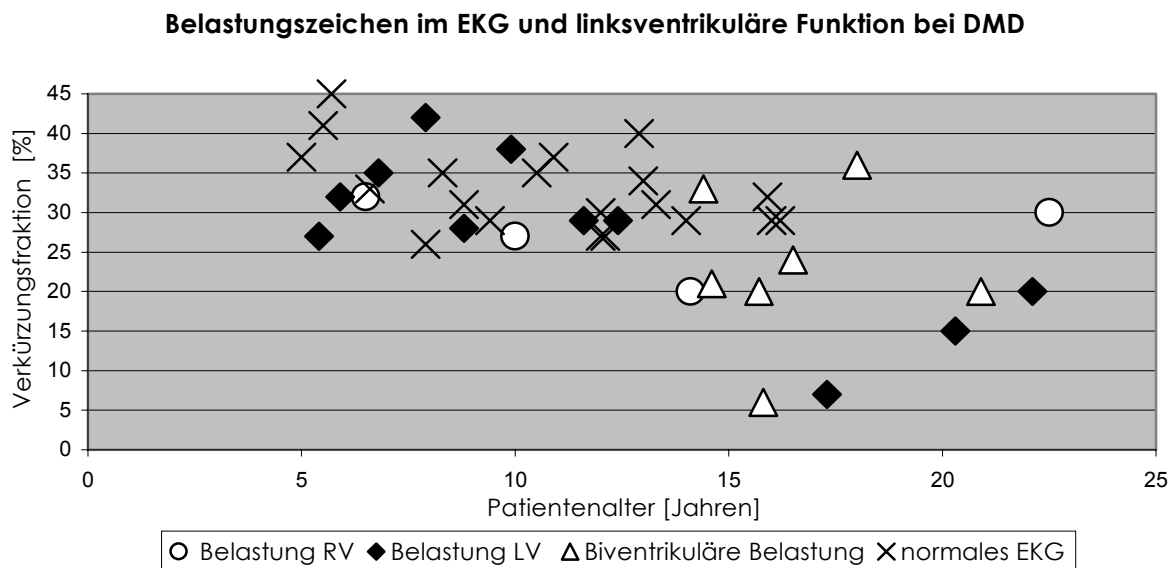


Abb.12: Dargestellt sind die EKG-Befunde klassifiziert nach rechts-, links-, und biventrikulärer Belastung bzw. unauffälligem EKG in Abhängigkeit von der linksventrikulären Funktion und dem Patientenalter.

### 3.3.3 Langzeit-EKG

Drei Patienten verweigerten das Anlegen eines ambulanten Langzeit-Elektrokardiogrammes; von allen verbleibenden Patienten (n=39) konnte eine technisch zufriedenstellende Auswertung erhalten werden. Auch während der Aufzeichnung des 24h-EKGs befanden sich alle Patienten im Sinusrhythmus. 6 (=15%) Patienten berichteten anamnestisch über subjektiv verspürte Rhythmusstörungen oder Palpitationen. Eine Sinustachykardie konnte bei 10 (=26%) Jungen festgestellt werden; weitere 5 (=13%) Patienten lagen mit ihrer mittleren Herzfrequenz > 95% der oberen Norm. Als pathologisch wurde das Holter EKG bei 23 (=59%) Kranken eingestuft, wobei diese Einstufung bei 20 (=51%) Jungen auf eine pathologische Herzfrequenzvariabilität zurückzuführen war. Das durchschnittliche RR-Intervall war in dieser Patientengruppe mit 361 ms kürzer als bei Patienten mit normaler Frequenzvariabilität (durchschnittliches RR-Intervall: 573 ms). Bei einer Subgruppe von 12 dieser 20 Patienten (=31%) mit pathologischem Frequenzverhalten wurde auch die zirkadiane Rhythmik als aufgehoben beurteilt. Die verbleibenden 3 (=8%) Duchenne Jungen hatten zusätzlich pathologische VES:

- Patient 1: VES <1% aber 4 Salven , schnellste Salve 150/min (3 Schläge); 1 Couplet; subjektives Empfinden von Rhythmusstörungen (RS) bzw. Palpitationen, Rhythmusstörungen bereits im Holter EKG vor 1-2 Jahren.

- Patient 2: VES <1%, aber 1 Couplet, 28 Bigemini, subjektives Empfinden von Rhythmusstörungen bzw. Palpitationen, rez. Vorhofflimmern in der Anamnese.
- Patient 3: VES von 2%, 3 Couplets, 38 Bigemini, kein subjektives Empfinden von Rhythmusstörungen (RS) bzw. Palpitationen, keine RS in Anamnese.

Pathologische SVES, supra- bzw. ventrikuläre Tachykardien oder bradykarde Episoden, sowie Vorhofflattern, konnten in unserem Patientengut im Rahmen der Querschnittsuntersuchung nicht festgestellt werden. Jedoch waren bei 7 (=18%) der Patienten nicht pathologische SVES und bei 6 (=15%) nicht krankhafte VES in der elektrokardiologischen Untersuchung bemerkt worden. Ein Patient musste wegen rezidivierendem Vorhofflattern mehrmals stationär aufgenommen werden (siehe 3.6.1.2).

### 3.3.4 Echokardiogramm

Wegen unzureichenden Schallbedingungen konnten bei vier Patienten keine standardisierten echokardiographischen Daten erhoben werden. Bei drei dieser vier Patienten konnte jedoch von fachärztlicher Seite vom optischen Aspekt her eindeutig eine dilatative Kardiomyopathie mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung diagnostiziert werden. Somit war bei insgesamt 8 (=20%) Duchenne Jungen die linksventrikuläre Funktion pathologisch eingeschränkt. Der LVDD war bei 7 (=17%), der LVDs bei 9 (=20%) Patienten vergrößert. Es zeigte sich eine gute Korrelation zwischen linksventrikulärer Dilatation und linksventrikulärer Funktionseinschränkung (Abb. 13):

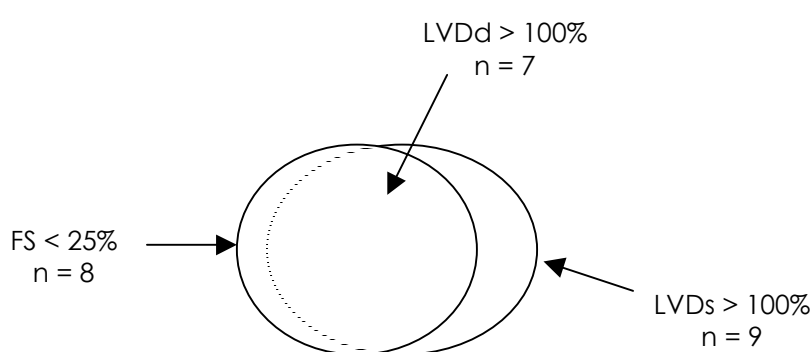


Abb.13: Korrelation zwischen linksventrikulärer Dilatation und linksventrikulärer Funktionseinschränkung

Das mittlere Alter in der Patientengruppe mit pathologischer FS betrug 17,5 Jahre; die Patienten unserer Studie mit normaler FS waren im Mittel 10,8 Jahre alt. Der jüngste Patient bei dem wir eine FS < 25% feststellen konnten, war 14,1 Jahre alt. Unsere Studie umfasste insgesamt 13 Patienten über 14 Jahre, darunter die acht Jungen mit pathologi-

scher FS, jedoch auch sechs weitere Patienten (mittleres Alter: 18,2 Jahre) die keine linksventrikuläre Funktionsstörung bzw. linksventrikuläre Dilatation zeigten. Auch der mit 22,5 Jahren älteste Patient hatte keine eingeschränkte FS.

Im PW-Doppler zeigte sich bei 15 (=39%) Patienten im mittleren Alter von 13,3 Jahren ein pathologisches E/A Verhältnis. Von den acht Patienten mit pathologischer FS hatten fünf gleichzeitig ein pathologisches E/A Verhältnis; bei den restlichen drei Patienten war eine Messung dieses Quotienten nicht möglich.

### **3.3.5 Einflussfaktoren auf die Kardiomyopathie bei der DMD**

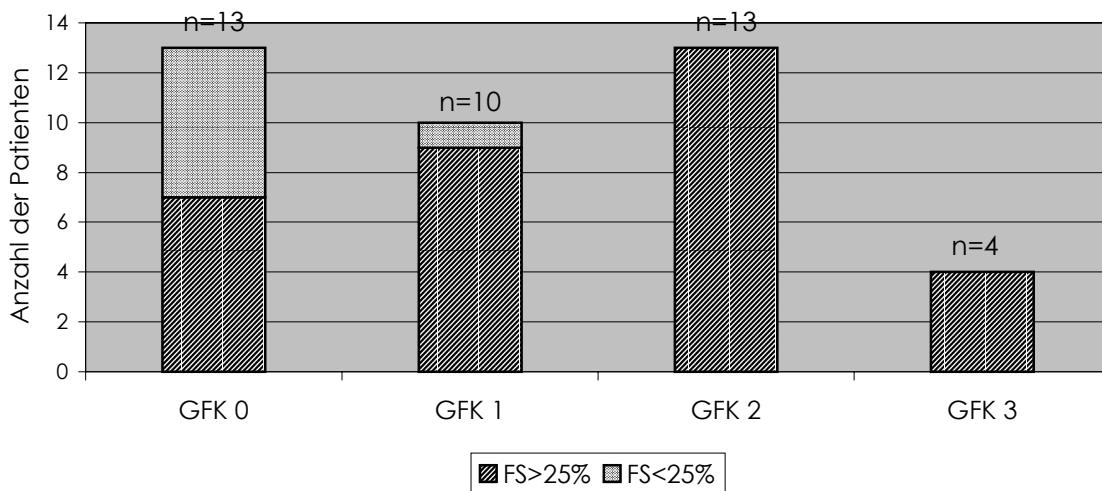
#### **3.3.5.1 Einfluss des Alters**

Mit Hilfe der multiplen Regressionsanalyse untersuchten wir den Einfluss der unabhängigen Variablen Patientenalter, Kortisontherapie und Zugehörigkeit zu den Gehfähigkeitsklassen auf folgende abhängige Variablen: FS, EKG, LZ-EKG und Frequenzverhalten. Lediglich das Patientenalter erwies sich als statistisch signifikanter Einflussfaktor auf die Verkürzungsfraction (Odds ratio = 1,54; Chi Quadrat:  $p=0.008$ ) und auf EKG-Veränderungen (Odds ratio = 1,38; Chi Quadrat:  $p=0.006$ ); Wir konnten jedoch keinen signifikanten Einfluss des Alters auf Langzeit-EKG bzw. Frequenzverhalten ermitteln.

#### **3.3.5.2 Einfluss des Ausmaßes der Skelettmuskelbeteiligung**

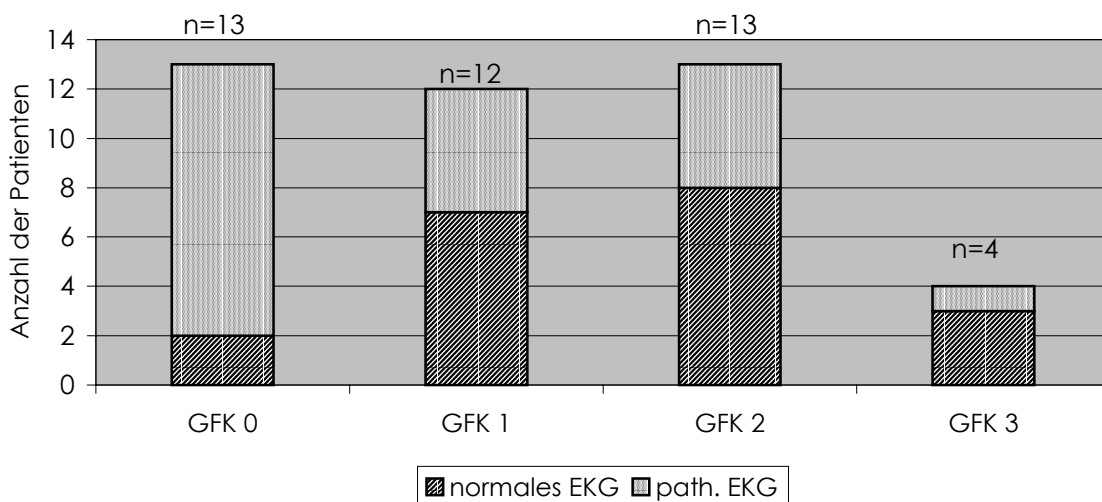
Es wurde die Frage untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Schweregrad der Skelettmuskelschwäche und dem Auftreten einer Kardiomyopathie besteht. Dazu wurden die Patienten anhand ihrer Gehfähigkeit bzw. des Alters bei Gehverlust in vier Gehfähigkeitsklassen eingeteilt und bestimmte Herzparameter zwischen den Gruppen verglichen. Dabei zeigte sich im Chi-Quadrat Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Klassen in der Häufigkeit einer pathologischen FS (Abb. 14) sowie in der Häufigkeit eines pathologischen Elektrokardiogrammes (Abb. 15). Bei Patienten, die ihre Gehfähigkeit frühzeitig verloren hatten, war die Prävalenz einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion bzw. pathologischer EKG-Befunde erhöht.

**Abhängigkeit der Kardiomyopathie von der Skelettmuskelbeteiligung p=0,01**



**Abb.14:** Dargestellt ist die Anzahl der Patienten mit pathologischer FS (dunkler Säulenteil) bzw. der Patienten mit normaler FS (hell gestreifter Säulenteil) in der jeweiligen Gehfähigkeitsklasse: **GFK 0:** alle Patienten, die in einem Alter von  $\leq 10,5$  Jahren gehunfähig geworden sind (n=13); repräsentiert die am Schwersten betroffenen Patienten. **GFK 1:** alle Patienten, die in einem Alter von  $\geq 10,5$  Jahren gehunfähig geworden sind (n=12), entspricht einem moderaten Verlauf. **GFK 2:** alle Patienten zum Untersuchungszeitpunkt  $\leq 10,5$  Jahre alt und gehfähig waren (n=13). **GFK 3:** alle Patienten zum Untersuchungszeitpunkt  $\geq 10,5$  Jahre alt und gehfähig waren (n=4); entspricht der mildesten Form der Muskeldystrophie

**Häufigkeit eines pathologischen EKG in Abhängigkeit von der Skelettmuskelbeteiligung p= 0,04**



**Abb. 15:** Wiederum vergleichend zwischen den vier Gehfähigkeitsklassen, ist hier der Anteil der Patienten mit pathologischem EKG (dunkler Säulenteil) und der Patienten mit normalem EKG (hell gestreifter Säulenteil) dargestellt.

Demgegenüber konnte im Chi-Quadrat Test keine Differenz, in der Prävalenz eines pathologischen Langzeit-EKGs oder eines pathologischen Frequenzverhaltens, zwischen den Patienten der einzelnen Gehfähigkeitsklassen ermittelt werden. Die logistische Regressionsanalyse ergab keinen signifikanten Einfluss der Schwere der Skelettmuskelbeteiligung (repräsentiert durch die Gehfähigkeitsklassen) auf die FS bzw. auf Veränderungen im EKG.

### 3.3.5.3 Einfluss einer Kortikoidtherapie

In unserer Patientengruppe konnten wir im Chi-Quadrat Test keine Korrelation zwischen der Einnahme von Kortikosteroiden und Veränderungen einzelner Herzparameter (Verkürzungsfraktion, EKG, Langzeit-EKG und Herzfrequenzverhalten) feststellen. Auch die Regressionsanalyse ergab keinen Einfluss der Kortikoidtherapie auf das Herz.

## 3.4 Querschnittsuntersuchung: Muskeldystrophie Becker-Kiener

### 3.4.1 Patientenkollektiv

Von den Becker-Kiener Patienten waren 17 (=85%) bereit an der Querschnittsuntersuchung teilzunehmen. Dieses Teilkollektiv war zwischen 5,6 und 40,4 Jahre alt, mit einem Median von 16,8.

Zwei (=12%) Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt im Stadium der Gehunfähigkeit. Sie hatten ihre Gehfähigkeit im Alter von 23 bzw. 40 Jahren verloren.

Die Medikamentenanamnese bezüglich Kardioprotektiva war bei 3 (=18%) Patienten positiv. Eingenommen wurde ein ACE-Hemmer von allen drei Personen; ein Patient benötigte zusätzlich ein Digitalispräparat. Es wurde kein Patient mit  $\beta$ -Blocker behandelt. 2/17 (=12%) BMD Patienten entwickelten eine schwere Herzinsuffizienz. Bei diesen beiden Patienten handelt es sich um eineiige Zwillinge die schließlich im Alter von 15 bzw. 18 Jahren herztransplantiert werden mussten. Das heißt ein Zwilling wurde vor Studienbeginn transplantiert, der Bruder nachdem er an dieser Studie teilgenommen hatte.

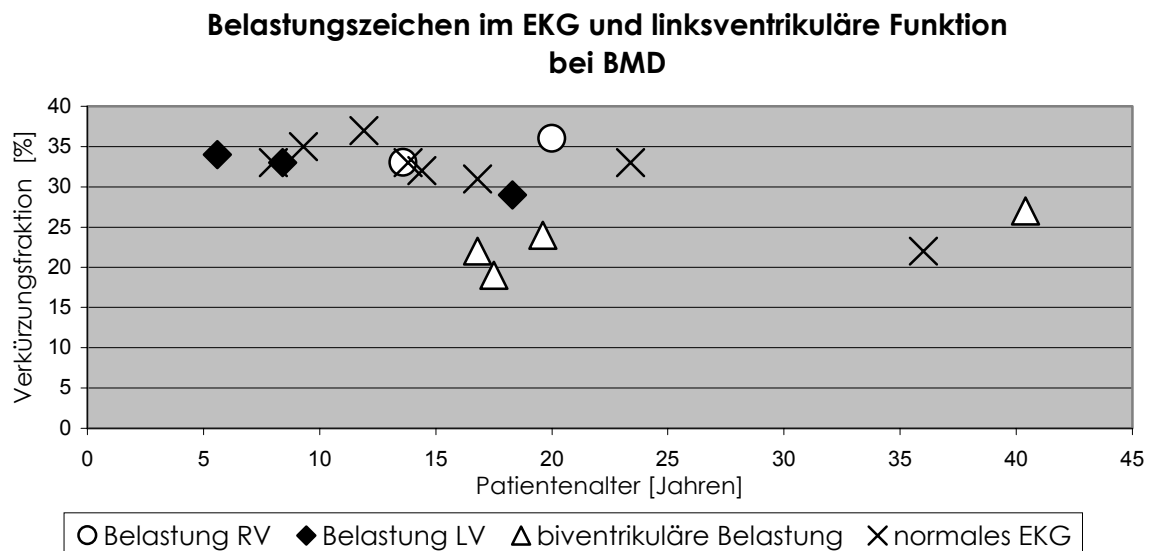
### 3.4.2 Standard-EKG

Von allen Patienten lag eine auswertbare EKG-Aufzeichnung vor. Ein Patient hatte darin einen Vorhofrhythmus mit kurzer PQ-Zeit, alle anderen Personen waren im regelmäßigen Sinusrhythmus. Als insgesamt pathologisch wurde das EKG bei 9 (=53%) Patienten (siehe Tab. 3) beurteilt:

**Tab.3: Pathologische EKG Befunde bei BMD**

	Alter	Belastungszeichen im EKG	FS
<b>Patienten mit rechts-ventrikulärer Belastung</b>	13,6	Path. RSB	33%
	20,0	pos. T-Welle in V <sub>1</sub> , P dextroatriale	36%
<b>Patienten mit links-ventrikulärer Belastung</b>	5,6	Q in V <sub>6</sub> , ST-Veränderung, QRS-Verlängerung	34%
	8,4	ST-Veränderung	33%
	18,3	ST-Veränderung	29%
<b>Patienten mit biventrikulärer Belastung</b>	16,8	Neg.T in V <sub>4</sub> -V <sub>6</sub> , Q in V <sub>6</sub> , path. RSB, pos. T-Welle in V <sub>1</sub>	<b>22%</b>
	17,5	Neg. T in V <sub>4</sub> -V <sub>6</sub> , ST-Veränderung, pos. T-Welle in V <sub>1</sub>	<b>19%</b>
	19,6	ST-Veränderung, path. RSB, pos. T-Welle in V <sub>1</sub> , P dextroatriale	<b>24%</b>
	40,4	Neg.T in V <sub>4</sub> -V <sub>6</sub> , Q in I, ST-Veränderung, QRS-Verlängerung, pos. T-Welle in V <sub>1</sub>	27%

Medianes Alter der Patienten mit rechtsventrikulären Belastungszeichen 16,8 Jahre; der Patienten mit linksventrikulären Belastungszeichen 8,4 Jahre; der Patienten mit biventrikulären Belastungszeichen 18,6 Jahre. 8/17 BMD Patienten im Alter von 8,8 bis 36,0 Jahre, Median 14,1 hatten einen unauffälligen EKG Befund (Abb.16).



**Abb.16:** Dargestellt ist die EKG-Befunde klassifiziert nach rechts-, links-, und biventrikulärer Belastung bzw. unauffälligem EKG in Abhängigkeit von der linksventrikulären Funktion und dem Patientenalter.

Eine Tachykardie konnte nur bei einem Patienten (=6%) festgestellt werden. Allerdings wiesen 11 (=65) Patienten eine Verkürzung des PQ-Intervalls auf. Das QRS-Intervall war lediglich bei zwei (=12%) Patienten verlängert, weitere 9 (=53%) Patienten erreichten einen Prozentsatz von 100. Eine Verlängerung des QT-Intervalls bzw. der korrigierten QT-Zeit war bei keinem der Patienten vorhanden.

### **3.4.3 Langzeit-EKG**

Zwei der BMD Patienten verweigerten die Durchführung eines Langzeit-EKGs; bei einem Patienten traten Probleme bei der technischen Auswertung auf, so dass dieses EKG nicht verwendet werden konnte. Von den verbleibenden 14 Holter EKGs wurde nur eines (=7%) als pathologisch beurteilt. Dies geschah aufgrund pathologischer VES. Kein Patient zeigte ein pathologisches Frequenzverhalten oder hatte eine pathologisch erhöhte mittlere Herzfrequenz.

### **3.4.4 Echokardiogramm**

Von allen Patienten konnte eine zufriedenstellende Aufzeichnung erhalten werden. Eine pathologische FS (< 25%) konnte bei 4 (=24%) Patienten festgestellt werden, sie hatten alle zugleich einen vergrößerten LVDs. Der LVDd war hingegen nur bei 2 (=12%) Patienten vergrößert. Im PW-Doppler zeigte sich bei 4 (=24%) Patienten ein pathologisches E/A Verhältnis.

## **3.5 Querschnittsuntersuchung: Duchenne versus Becker-Kiener**

Unter Missachtung des durchschnittlich höheren Alters der BMD Patienten (Tab. 1) konnten wir keinen Unterschied zwischen DMD und BMD in der Prävalenz von Belastungszeichen im EKG oder einer pathologischen FS feststellen.

Allerdings ergab der Chi-Quadrat Test für den malignen Typ der Muskeldystrophie einen signifikant größeren Anteil von Patienten mit pathologischen LZ-EKG Befunden (Abb.17) sowie an Patienten mit krankhaftem Frequenzverhalten (Abb.18) versus dem benignen Typ der Muskeldystrophie.

**Anteil pathologischer Langzeit-Elektrokardiogramme bei Muskeldystrophie Duchenne versus Becker-Kiener**  
**p=0,01**

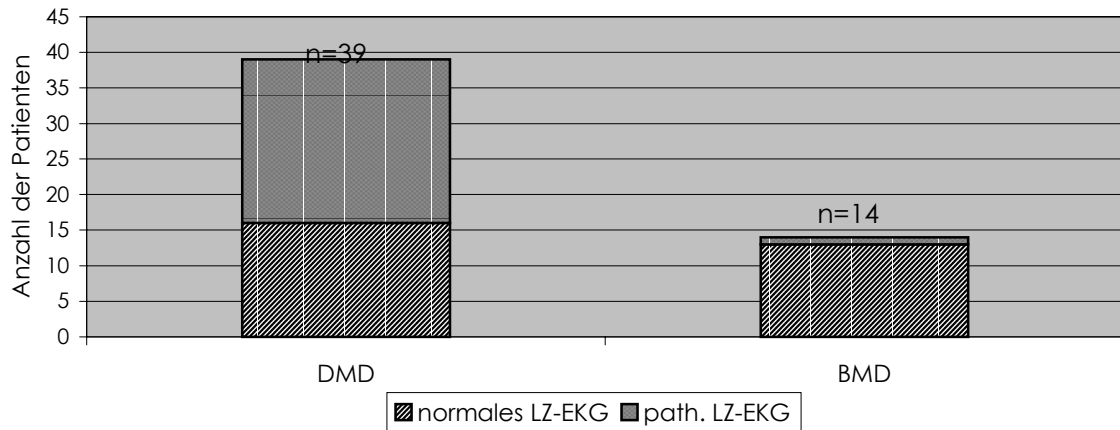


Abb. 17: Dargestellt ist jeweils der Anteil der Patienten mit pathologischem LZ-EKG (dunkle Balken) bzw. der Patienten mit normaler LZ-EKG (hell gestreifte Balken) links für Patienten mit Muskeldystrophie Duchenne und rechts für Becker-Kiener Patienten. Die entsprechende Gesamtpatientenzahl ist oberhalb der Balken vermerkt.

**Herzfrequenzvariabilität bei Muskeldystrophie Duchenne versus Becker-Kiener**  
**p=0,01**

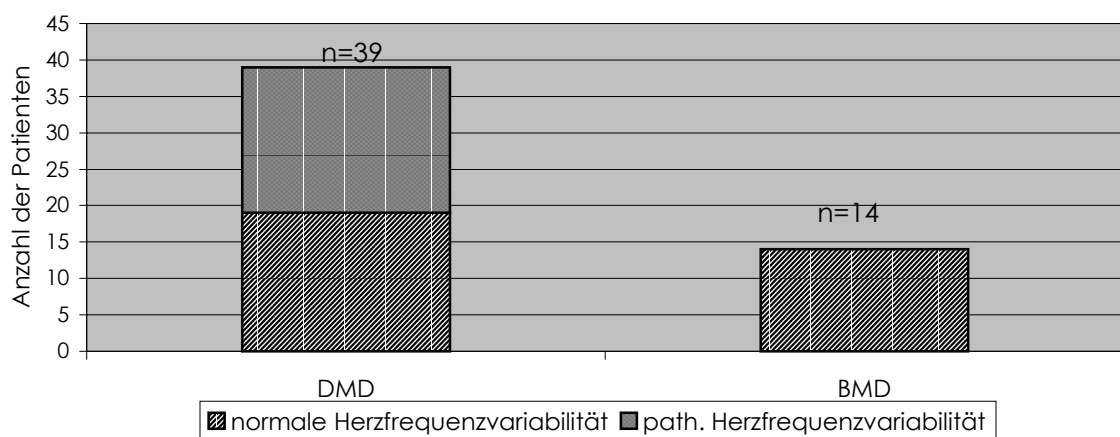


Abb. 18: Dargestellt ist die Anzahl der Patienten mit pathologischer Herzfrequenzvariabilität (dunkler Säulenteil) bzw. normaler Herzfrequenzvariabilität (hell gestreifter Säulenteil).

Weiterhin konnte im Whitney-U-Test eine signifikante Differenz in der Höhe der Grundfrequenz zwischen Duchenne und Becker-Kiener Patienten ermittelt werden. Die signifikant erhöhte mittlere Herzfrequenz der DMD Patienten zeigte sich sowohl im Standard-EKG (Abb. 19) als auch im 24h-EKG (Abb. 20).

**Mittlere Herzfrequenz im Standard-EKG: Muskeldystrophie  
Duchenne und Becker-Kiener im Vergleich (p=0,01)**

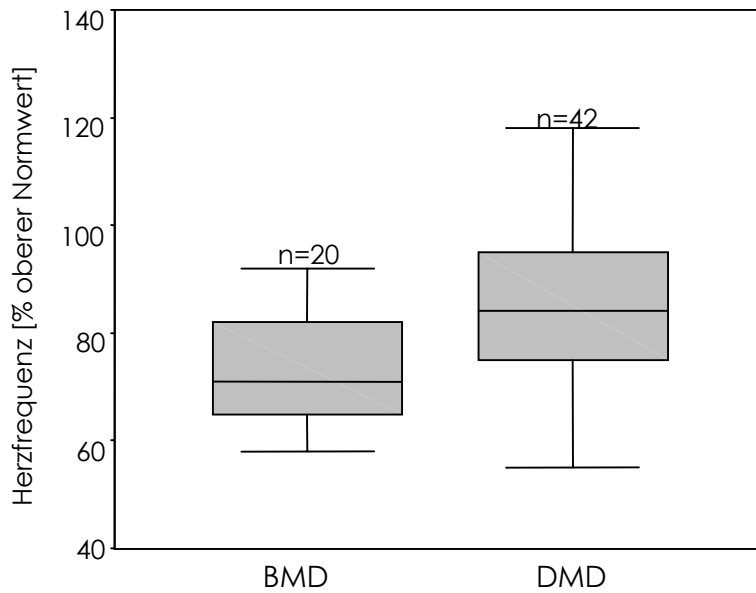


Abb.19: Die mittlere Herzfrequenz im Standard-EKG, angegeben in Prozent des altersabhängigen oberen Normwertes liegt bei DMD signifikant höher.

**Mittlere Herzfrequenz im Langzeit-EKG: Muskeldystrophie  
Duchenne und Becker-Kiener im Vergleich (p=0,01)**

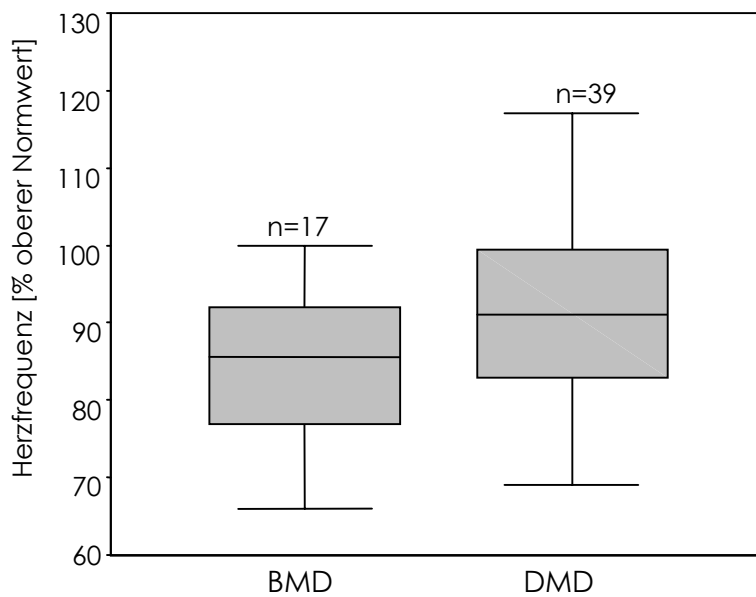


Abb.20: Die mittlere Herzfrequenz im Holter EKG, angegeben in Prozent des altersabhängigen oberen Normwertes liegt bei DMD signifikant höher.

### 3.6 Vorstellung besonderer Einzelverläufe

Fünf Patienten (3 DMD und 2 BMD Patienten) des Gesamtkollektivs zeigten deutliche klinische Symptome einer Kardiomyopathie und mussten zum Teil mehrmals aufgrund dekompensierter Herzinsuffizienz, Rhythmusstörungen oder zur medikamentösen Einstellung, stationär aufgenommen werden.

Diese Patientenschicksale sollen im Folgenden als Einzelverläufe dargestellt werden:

#### 3.6.1 Duchenne Patienten

##### 3.6.1.1 Dekompensierte Herzinsuffizienz

Im Alter von 3 Jahren wurde die Diagnose DMD klinisch, elektromyographisch und biopsisch gestellt. Da sich der Patient zwischenzeitlich in auswärtiger Behandlung befand, konnte der Beginn der Kardiomyopathie nicht eindeutig nachvollzogen werden. Mit 14,5 Jahren war die linksventrikuläre Funktion bereits als leicht- bis beginnend mäßiggradig eingeschränkt beurteilt worden. Ein halbes Jahr später erschien der linke Ventrikel bereits mäßiggradig bis beginnend schwergradig in der Kontraktilität eingeschränkt und leichtgradig vergrößert, mit einer FS von 16% und einer Sinustachykardie von 119/min. Der Patient fühlte sich zu diesem Zeitpunkt noch subjektiv beschwerdefrei. Mit 16 Jahren berichtete der Junge erstmals über starke Müdigkeit, morgendliche Übelkeit und Erbrechen, sowie Ödeme in den Beinen und an den Knöcheln. Im EKG waren biventrikuläre Belastungszeichen mit Erregungsrückbildungsstörungen (Q = 0,8mV in I und aVL, Q = 0,2mV in V<sub>6</sub>, R = 0,6mV in V<sub>1</sub>, positive T-Welle in V<sub>1</sub>, negative T-Wellen in V<sub>3</sub>-V<sub>6</sub>) sichtbar. Echokardiographisch zeigte sich ein massiv dilatierter (LVDd=7,5cm; LVDs=7,08cm) und extrem schlecht kontraktile linker Ventrikel; FS = 12% und Mitralinsuffizienz I° bis II°. Der rechte Ventrikel erschien ebenfalls vergrößert und in seiner Kontraktilität eingeschränkt.

Ein halbes Jahr nachdem die Kardiomyopathie erstmals klinisch symptomatisch wurde, musste dieser inzwischen 16,5 Jahre alte Patient bereits mit global dekompensierter Herzinsuffizienz (Husten, Dyspnoe, kardiales Lungenödem und Pleuraerguß, periphere Ödeme und chronische Stauungsleber) stationär aufgenommen werden.

##### 3.6.1.2 Rezidivierendes Vorhofflattern

Mit sieben Monaten wurde aufgrund eines pathologisch erhöhten CK-Tests, bei dem sonst unauffälligem Säugling, eine Muskelbiopsie durchgeführt und die Diagnose Du-

chenne'sche Muskeldystrophie gestellt. Anzeichen einer Kardiomyopathie traten erstmalig im Oktober 1993 im Alter von 9 Jahren im EKG (grenzwertig tiefes S in V1, grenzwertig hohes R in V6, flache T-Wellen im Sinne von Erregungsrückbildungsstörungen und hohe Ausschläge in den Extremitätenableitungen) sowie im Echo (FS=23-28%) auf. Daraufhin wurde mit einer Digitalisierung begonnen. Mit ca. 12,5 Jahren wiesen ausgeprägte Unterschenkel- und Fußrückenödeme erstmals auf eine nun klinisch manifeste Herzinsuffizienz bei bekannter dilatativer Kardiomyopathie hin. Im Dezember 2000 musste der Junge schließlich wegen Vorhofflatters mit tachykarder Überleitung (Vorhoffrequenz 220/min; Ventrikelfrequenz 160/min) notfallmäßig stationär aufgenommen werden. Er selbst hatte seit 24 Stunden "anhaltendes Herzrasen" bemerkt. Nach erfolgreicher Kardioversion in den Sinusrhythmus präsentierte sich der Junge eine Woche später erneut mit Vorhofflattern. Im Verlauf eines weiteren Jahres wurden tachykarde Phasen seltener, jedoch musste der Patient insgesamt sechs mal wegen respiratorischer Infektexazerbationen, zum Teil stationär, behandelt werden. Aufgrund der beginnenden CO<sub>2</sub>-Retention wurde dann die Indikation zur Heimbeatmung gestellt. Im Februar 2002 stellte sich der Junge erneut mit Vorhofflattern und Überleitung zu einer Kammertachykardie (Herzfrequenz von 200-220/min) vor. Vier Monate später präsentierte sich der Patient ein weiteres Mal mit Herzrasen und klagte erstmalig auch über eine drastische Verschlechterung seines AZ. Im EKG wiederum Vorhofflattern mit 2:1 und 1:1 Überleitung im Wechsel. Einen Monat später wiederum stationäre Aufnahme des Patienten mit starker Dyspnoe und Vorhofflattern mit 2:1 Überleitung im EKG. Mehrfache Kardioversionsversuche blieben zunächst erfolglos, erst durch Aufsättigung mit Amiodaron Übergang in den Sinusrhythmus. Im Januar 2003 verstarb der Patient im Alter von 18 Jahren infolge pulmonaler Komplikationen im Rahmen seiner hochgradigen Kardiomyopathie.

### 3.6.1.3 Ventrikuläre Arrhythmien

1988 wurde im Alter von 7 Jahren durch Muskelbiopsie die Diagnose DMD gesichert. Als sich 1996 im Echokardiogramm mit einer FS von 24% und einer EF von 48% eine deutliche Verschlechterung der kardialen Situation gegenüber dem Vorbefund (FS=33%, EF=62%) zeigte, wurde eine medikamentöse Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Digitalispräparat begonnen. Daraufhin Stabilisierung der kardialen Situation. 1998 erlitt der Junge allerdings im Rahmen einer Wirbelsäulen Operation bei hohem Blutverlust und Massentransfusion eine linksführende globale kardiale Dekompensation. Im Januar

2002 klagte der Patient schließlich zum ersten Mal über einen "hohen Herzschlag". Bei der standardisierten Holter EKG Aufzeichnung im Rahmen dieser Studie zeigten sich vier Salven, schnellste Salve über 3 Schläge mit einer Frequenz von 150/min; insgesamt blieben die VES jedoch <1%. Echokardiographisch wurde der linke Ventrikel als dilatiert (LVDs=6,0; LVDd=5,1) und in seiner Funktion eingeschränkt (FS=16%) beurteilt. Bei diesem Patienten wurde eine Therapie mit einem  $\beta$ -Blocker (Carvedilol) begonnen, wodurch eine Besserung der Rhythmusstörungen erzielt werden konnte.

### **3.6.2 Becker-Kiener Patienten**

Bei den folgenden zwei Patienten handelt es sich um eineiige Zwillinge, bei welchen die Diagnose BMD gestellt wurde. Der 20 jährige, ältere Bruder dieser Zwillinge ist ebenfalls von der Krankheit betroffen. In der klinischen Untersuchung konnte auch bei ihm eine dilatative Kardiomyopathie (FS=21-26%; LVDd=6,8cm) festgestellt werden, die ihm jedoch bisher keine subjektiven Beschwerden bereitete.

#### **3.6.2.1 Ausgeprägte Kardiomyopathie mit malignen Rhythmusstörungen**

1995 konnte bei einem Zwilling im Alter von 11 Jahren molekulargenetisch die Diagnose Muskeldystrophie Becker-Kiener gestellt werden. Der Junge war durch leichte Wadenhypertrophie, pathologisches Gangbild mit Spitzfußtendenz und erschwertes Aufstehen vom Boden auffällig geworden. Eine echokardiologische Untersuchung ein Jahr später erbrachte keinen pathologischen Befund. Im August 1998 musste der bisher von kardialer Seite beschwerdefreie, und motorisch nur geringfügig eingeschränkte Junge im Urlaub plötzlich wegen akuter Herzinsuffizienz mit Dyspnoe und Tachykardie stationär aufgenommen werden. Die echokardiographische Untersuchung bestätigte die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie (LVDd=8,0cm; LVDs=6,7cm; EF=12-14%; keine Hinterwandkontraktionen, Septumkontraktion gegeben) mit Trikuspidal- und Mitralinsuffizienz; im EKG Sinustachykardie, vereinzelt VES (Bigemini, Couplets und einzelne Salven).

Einige Tage später erneute Dekompensation und erstmalig Kammerflimmern. Nach sofortiger erfolgreicher Reanimation und Defibrillation konnte unter weiterer medikamentöser Therapie eine Stabilisierung der kardialen Situation erreicht werden, So konnte der Patient schließlich in gutem AZ und mit verbesserter ventrikulärer Funktion wieder nach Hause entlassen werden. Gegen Ende des Jahres konnte der Junge sogar wieder uneingeschränkt am Schulunterricht teilnehmen.

Da sich die linksventrikuläre Funktion des Patienten jedoch weiterhin kontinuierlich verschlechterte, wurde im Juni 1999 bei einem derzeitigen NYHA-Stadium von 3-4 die Indikation zu einer Ventrikelreduktionsplastik mit Trikuspidal- und Mitralrekonstruktion gestellt. Nach erfolgreicher Operation konnte der Junge wiederum regelmäßig zur Schule gehen und sich nach eigenen Angaben ohne Ermüdungserscheinungen stundenlang draußen aufhalten. Im Rahmen einer Pneumonie dekompensierte der Junge im September 1999 erneut. Komplizierend trat dabei ein Vorhofflattern mit progredientem Low-output Syndrom auf. Später trat eine Tachyarrhythmia absoluta hinzu. Daraufhin wurde der Patient zur Herztransplantation gelistet, welche kurze Zeit später erfolgreich durchgeführt werden konnte.

### 3.6.2.2 Dekompensierte Herzinsuffizienz mit ventrikulären Arrhythmien

Wie bei seinem Zwillingbruder wurde auch bei diesem Patienten 1995 im Alter von 11 Jahren molekulargenetisch die Diagnose BMD gestellt. Drei Jahre später zeigten sich erstmalig im EKG Repolarisationsstörungen (präterminal negatives T in V5 und V6). Der Echokardiographie Befund (FS=22%; LVDd=6,2cm) bestätigte die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie. Zu diesem Zeitpunkt fühlte sich der Patient noch körperlich gut belastbar und gab keine Beschwerden an.

Im Januar 2002 musste im Rahmen dieser Studie eine weitere Größenzunahme des linken Ventrikels auf LVDd=7,6cm mit einer FS=18% verzeichnet werden. Im Holter EKG wurde neben VES in Bigeminusform während einer Episode auch eine ventrikuläre 3er Salve registriert. Bei einer nachfolgenden elektrophysiologischen Untersuchung konnte jedoch keine Indikation für die Implantation eines Defibrillators gestellt werden.

Seit April 2002 traten mit Leistungsminderung, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Husten, Hepatomegalie erstmals Zeichen einer manifesten Herzinsuffizienz auf. Bereits zwei Monate später konnte der Junge die Schule nicht mehr besuchen und wegen Dyspnoe kaum noch schlafen.

Trotz intensiver antikongestiver Therapie hatte sich der Patient hämodynamisch weiter verschlechtert (LVDd=8,1; FS=10%; Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz Grad II). Hinzugekommen waren höhergradige ventrikuläre Arrhythmien (multiple polymorphe VES; 3 Salven). Im Juni 2002 musste der Junge schließlich, bei rasch progredientem kardialen Pumpversagen mit folgendem kardiogenen Schock, im Alter von 18 Jahren herztransplantiert werden.

## 4. Diskussion

### 4.1 Einschränkungen bei der Datenerhebung

Für die retrospektive Analyse konnten nur Daten verwendet werden, die in den Patientenakten dokumentiert sind. Durch mangelhafte Dokumentation bzw. nicht regelmäßig eingehaltene Untersuchungsintervalle kann bei manchen Patienten die Erstmanifestation des Krankheitsereignisses zu spät festgesetzt sein und somit zu einem falsch negativen Ergebnis führen. Des Weiteren ist es schwierig den Zeitpunkt des Gehverlustes exakt zu definieren, da es sich um einen langsamen Prozess handelt und zusätzlich die Gehfähigkeit durch Hilfsmittel verlängert werden kann. Orthopädische Operationen wurden im Rahmen dieser Studie nicht berücksichtigt. Bei der Medikamentenanamnese wurde vor allem auf die Einnahme von Kortikosteroiden und kardioprotektiven Medikamenten geachtet.

Aufgrund der zu geringen BMD Gesamtpatientenzahl konnten in dieser Patientengruppe Einflussfaktoren auf die Kardiomyopathie nicht untersucht werden. Ebenfalls bedingt durch eine mangelnde Patientenanzahl (nur zwei der BMD Patienten befanden sich zum Studienzeitpunkt im Stadium der Rollstuhlabhängigkeit) konnte eine mögliche Korrelation zwischen Skelettmuskelbeteiligung und Kardiomyopathie bei der Muskeldystrophie Becker-Kiener nicht analysiert werden.

### 4.2 Inzidenz und Verlauf der Kardiomyopathie

Mit den Ergebnissen unserer Studie zeigt sich die klinische Relevanz der Kardiomyopathie bei Muskeldystrophie Patienten:

Eine linksventrikuläre Funktionsstörung mit eingeschränkter FS konnten wir bei 24% der DMD und 25% der BMD Patienten feststellen. Bei DMD Patienten >14 Jahre lag die Prävalenz einer pathologischen Funktion des linken Ventrikels sogar bei 67%. Pathologische EKG-Veränderungen waren in unserer Studie bei 52% der DMD sowie 53% der BMD Patienten manifest. Damit wird der Stellenwert der Kardiomyopathie für Muskeldystrophiepatienten deutlich: Eine Herzbeteiligung ist häufig und sie ist bei der benignen und bei der malignen Form der Muskeldystrophie gleichermaßen häufig. Dies steht auch in Einklang mit der Literatur [7, 11, 23, 24].

In einer vor kurzem veröffentlichten Studie untersuchte Corrado et al. [7] eine Gruppe von 84 DMD Patienten im mittleren Alter von  $18,6 \pm 4,8$  Jahren. Die Prävalenz einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion ( $EF < 50\%$  bzw.  $FS < 25\%$ ) lag in dieser Patientengruppe bei 35% und war gleichzeitig verbunden mit einer signifikant höheren Mortalitätsrate im follow-up über im Median 76 Monate. Nagai et al. [30] konnte in einer Kohorte von 67 DMD Patienten (27 non-survivors und 40 survivors) ebenfalls einen Zusammenhang zwischen eingeschränkter linksventrikulärer Funktion und verminderter Prognose feststellen. Dies ist prinzipiell nicht erstaunlich, da die prognostische Bedeutung einer schweren Kardiomyopathie für die Mortalität bereits von nicht genetisch bedingten Herzmuskelerkrankungen bekannt ist [21]. Eine eingeschränkte FS ist somit nicht nur Hinweis für eine Kardiomyopathie, sondern kann gleichzeitig auch als prognostischer Indikator angesehen werden.

Es wäre zu vermuten, dass bei der benignen Verlaufsform vom Typ Becker Kiener, entsprechend der verzögerten Entwicklung der Skelettmuskelschwäche, auch die Herzbeteiligung verspätet auftritt. Diese Studie umfasst alle an der Kinderklinik behandelten DMD und BMD Patienten und stellt somit einen repräsentativen Querschnitt der Muskeldystrophiepatienten dar. Entsprechend der gesteigerten Lebenserwartung der BMD Patienten, lag das durchschnittliche Alter dieser Patientengruppe, im Vergleich zu den Duchenne Jungen unserer Studienpopulation, höher. Das erhöhte Durchschnittsalter der BMD Patienten, in Zusammenhang mit derselben Inzidenzrate einer Kardiomyopathie bei BMD und DMD, spricht bereits für eine Abhängigkeit der Herzbeteiligung vom Alter der Patienten. Mit Hilfe der Kaplan-Meier Analyse konnten wir für das erstmalige Auftreten einer linksventrikulären Funktionsstörung in der Gruppe der DMD Patienten ein mittleres Alter von  $16,8 \pm 1,0$  Jahren [15,0; 18,7] berechnen. In der Gruppe der Becker-Kiener Patienten hingegen lag das Alter bei Erstmanifestation einer pathologischen FS mit einem Mittelwert von  $30,4 \pm 3,4$  Jahren [23,8; 37,0] signifikant höher. Dies weist darauf hin, dass bei gleicher Inzidenzrate (s.o.) die Kardiomyopathie bei BMD Patienten insofern gutartiger verläuft, als dass sie durchschnittlich später manifest wird. Des Weiteren zeigte auch die logistische Regressionsanalyse einen Einfluss des Alters auf die Verkürzungsfraktion und Belastungszeichen im Elektrokardiogramm. Wir können somit die Aussage von Melacini et al. [23] bestätigen, der bei 31 BMD Patienten ebenfalls eine signifikante Altersabhängigkeit der linksventrikulären Ventrikelfunktion feststellen konnte. Auf der anderen Seite wurde bei einigen BMD Patienten, bereits in jungen Jahren und trotz nur geringer Skelettmuskelsymptomatik, eine rapid progressive Kardiomyopathie

beobachtet, die unter Umständen lebensbedrohend in den Vordergrund rücken kann [6, 12, 27, 31]. Die bei BMD Patienten genetisch determinierte Prädisposition der Entwicklung einer Kardiomyopathie zeigt sich in unserer Studie am Fallbeispiel eines eineiigen Zwillingspaars: beide Zwillingenbrüder mussten bereits im Alter von 15 bzw. 18 Jahren herztransplantiert werden.

Zusammenfassend, besteht bei der Muskeldystrophie Duchenne sowie Becker-Kiener eine hohe Prävalenz einer dilatativen Kardiomyopathie. Die Erstmanifestation einer Herzbeteiligung tritt jedoch bei BMD Patienten, entsprechend dem durchschnittlich milderen Krankheitsverlaufes, in der Regel später auf. Aufgrund physischer Limitationen im Rahmen der Skelettmuskelschwäche kann eine Herzmuskelbeteiligung bei Muskeldystrophiepatienten oft lange Zeit symptomarm bzw. -los verlaufen. Nach klinischer Manifestation ist jedoch auch ein rapid progressiver Verlauf möglich (siehe 3.6) [30]. BMD Patienten können, unter anderem in Abhängigkeit ihrer genetischen Prädisposition, bereits in der zweiten Lebensdekade eine schwere Kardiomyopathie entwickeln. Deshalb und da eine progrediente dilatative Kardiomyopathie gleichzeitig mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist, sind frühe Diagnosestellung und anschließend adäquate Therapie, von großer Bedeutung. Damit können wir, mit den Ergebnissen unserer Studie, die kürzlich im Rahmen des Europäischen Kongresses für neuromuskuläre Erkrankungen veröffentlichten Empfehlungen [5], unterstützen: Bei DMD Patienten sollte bis zum Alter von 10 Jahren regelmäßig alle 2 Jahre, nachfolgend jährlich, eine kardiologische Vorsorgeuntersuchung durchgeführt werden. Hinsichtlich der Muskeldystrophie Becker-Kiener würden wir jedoch, basierend auf unseren Studiendaten sowie auf Erfahrungsberichten in der Literatur [6, 31, 37], eine Steigerung der Frequenz kardialer Untersuchungen auf jährliche Kontrollen in der zweiten Lebensdekade empfehlen. Bei Abwesenheit pathologischer Veränderungen in diesem Zeitfenster kann die Frequenz der kardialen Untersuchungen im weiteren Verlauf wieder auf zweijährliche Kontrolluntersuchungen reduziert werden.

### 4.3 Klinische Bedeutung der Kardiomyopathie

#### 4.3.1 Systolische versus diastolische Funktionsstörung

Diskussionspunkt im Rahmen der Kardiomyopathie ist häufig die Beurteilung von systolischer versus diastolischer Ventrikelfunktion. Als Hinweis auf eine systolische Funktionseinschränkung erfassten wir in unserer Studie die Verkürzungsfraction (FS). Der E/A Quotient diente uns als Index für die diastolische Ventrikelfunktion. Zwar ist die Bedeutung der im PW-Doppler gemessenen Mitraldurchflusszeiten (Peak early E und Peak late A ) in der Literatur umstritten, da „pathologische“ Werte auch bei gesunden Individuen mit reduzierter atrialer Vorlast gemessen wurden [4]. Jedoch war in unserer Studie bei allen DMD Patienten mit eingeschränkter Verkürzungsfraction, bei denen das E/A-Verhältnis gemessen werden konnte (n=5), dieser Quotient ebenfalls pathologisch erniedrigt. (Bei 3 Patienten mit FS<25% war eine E/A Messung nicht möglich). Insgesamt war das E/A Verhältnis in der Duchenne Gruppe bei 39% (n=15) der Patienten pathologisch. Dies könnte darauf hinweisen, dass bei Muskeldystrophiepatienten im Rahmen der Kardiomyopathie auf eine primäre Einschränkung der diastolischen Funktion mit fortschreitendem Krankheitsverlauf bzw. Alter eine systolische Funktionsstörung folgt.

Mori et al. [28] berichtete in einer kürzlich veröffentlichten Studie über signifikant geringere Werte der Peak E Velocity und einen signifikant höheren A/E Quotienten in einer Kohorte von 63 DMD Patienten (8-21 Jahre, im Mittel 15,8 Jahre) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Keinen Unterschied zwischen DMD und Kontrollgruppe zeigten die Messungen der Peak A Velocity seiner Patienten. Takenaka et al. [44] kam in einer Studie an 45 DMD Jungen (8-25 Jahre) zu einem ähnlichen Ergebnis. Die verringerte Peak E Velocity ist möglicherweise Ausdruck einer Relaxationsstörung des Ventrikels in der frühen Diastole aufgrund dystropher Veränderungen der Ventrikelmuskulatur. Unter der Annahme einer primär diastolischen Funktionseinschränkung würde sich demzufolge die fehlende Veränderung der Peak A Velocity, d.h. die mangelnde Kompensation durch die Vorhöfe, erklären. Takenaka et al. [44] konnte allerdings keine Korrelation zwischen EF und A/E-Quotient feststellen.

Im Gegensatz zur Duchenne Gruppe war der E/A-Quotient bei nur 20% (n=4) der BMD Patienten pathologisch. Eine Korrelation mit der Verkürzungsfraction war nicht nachweisbar. Steare et al. [42] konnte bei der Messung des E/A Quotienten von 19 BMD Patienten (16-21 Jahre) sogar keinen signifikanten Unterschied zu einer Kontrollgruppe von 22 Patienten (22-36 Jahre) feststellen. Dies könnte ein weiterer Hinweis auf den milderen

Verlauf der Kardiomyopathie bei der Muskeldystrophie Becker-Kiener versus Duchenne sein.

#### **4.3.2 Rechts- versus Linksherzbelastung**

Die Analyse der elektrokardiologischen Untersuchung ergab sowohl in der Gruppe der DMD Patienten als auch bei BMD Patienten einen größeren Anteil linksventrikulärer Belastungszeichen im Vergleich zu Belastungszeichen des rechten Ventrikels. Allerdings konnten wir keinen wesentlichen Unterschied in der Altersverteilung zwischen Patienten mit rechts- bzw. linksventrikulärer Belastung erkennen. Jedoch waren Patienten mit biventrikulären Belastungszeichen tendenziell älter. Perloff et al. [34] stellte bereits 1967 aufgrund histopathologischer Untersuchungen die Hypothese einer vorrangigen Schädigung des Epikards der posterobasalen und -lateralen freien Wand des linken Ventrikels auf. Frankel et al. [13] berichtete 1976, anhand makro- und mikroskopischer Untersuchungen von 8 DMD-Herzpräparaten, über ein ähnliches Ergebnis. Goldberg et al. [14] konnte etwas später mit Hilfe von seriell durchgeführten zwei-dimensionalen echokardiographischen Aufzeichnungen von 13 DMD Patienten ein Kontraktionsdefizit mit Beginn in der posterioren, freien Wand des linken Ventrikels nachweisen. Melacini et al. [23] hingegen beschreibt anhand elektro- und echokardiographischer Untersuchungen in einer Gruppe von 31 BMD Patienten eine frühzeitige Rechtsherzbelastung, die in fortgeschrittenem Alter von einer linksventrikulären Beeinträchtigung begleitet sein kann.

Die EKG-Befunde unserer Patienten lassen eine eindeutige Differenzierung zwischen rechts- bzw. linksventrikulärer Erstmanifestation nicht zu. Vielmehr zeigte sich, dass beide Ventrikel unabhängig voneinander und unabhängig vom Alter betroffen sein können. Allerdings schien eine biventrikuläre Belastung mit höherem Alter assoziiert zu sein, was wiederum dem progredienten Charakter der Kardiomyopathie entsprechen würde.

#### **4.3.3 Arrhythmien**

Im Holter EKG waren 8% der Duchenne Jungen durch pathologische ventrikuläre Extrasystolen auffällig; bei nur einem Patienten traten diese Rhythmusstörungen auch symptomatisch in Erscheinung (siehe 3.6.1.3). Pathologische SVES konnten wir im Rahmen der Querschnittsuntersuchung nicht feststellen. Allerdings musste ein Patient wegen rezidivierendem Vorhofflattern mehrmals stationär aufgenommen werden (siehe 3.6.1.2). Von allen BMD Patienten hatte nur eine Person pathologische VES im Langzeit-EKG, sie spielten für den Krankheitsverlauf dieses Patienten jedoch eine eher untergeordnete

Rolle; er musste aufgrund einer höchstgradigen dilatativen Kardiomyopathie herztransplantiert werden (siehe 3.6.2.2).

Insgesamt betrachtet war der Anteil an Patienten mit malignen Rhythmusstörungen in unserer Studie zu gering, um Schlussfolgerungen daraus ziehen zu können. Andere Autoren bezeichnen Rhythmusstörungen auf Vorhofebene als charakteristisch für die Muskeldystrophie Duchenne [45], da sie häufiger und klinisch relevanter sind als Rhythmusstörungen auf Ventrikel Ebene [33]. Auch wird eine Zunahme der Arrhythmien mit steigendem Krankheitsgrad [45] bzw. eine Korrelation mit der linksventrikulären Funktion [10] und ein Zusammenhang mit dem plötzlichen Herztod diskutiert [45].

#### **4.4 Autonome Neuropathie**

Die Analyse der Holter-EKG Aufzeichnungen ergab bei einem erstaunlich großen Anteil von 26% der DMD Patienten eine über die altersentsprechende Norm erhöhte mittlere Grundfrequenz. Des Weiteren waren in unseren Langzeit-EKG Aufzeichnungen eine aufgehobene zirkadiane Rhythmik bei 31% der DMD Patienten, sowie eine pathologische Herzfrequenzvariabilität bei 59% der DMD Patienten auffällig. Diese Veränderungen sind auf eine Mitbeeinträchtigung des autonomen Nervensystems zurückzuführen [47]. Die aufgehobene zirkadiane Rhythmik erklärt sich durch entweder eine verringerte Parasympathikusaktivität oder eine gesteigerte Sympathikusaktivität bzw. ein Zusammenspiel beider Faktoren. Dadurch wird außerdem die fehlende Nachtabsenkung, sowie die pathologische Herzfrequenzvariabilität bedingt [20, 46, 47]. Im Rahmen einer follow-up Studie über 9 Jahre mit 17 DMD Patienten berichtete Yotsukura et al. [46] vor kurzem über eine zunehmende Beteiligung des autonomen Nervensystems im Krankheitsverlauf. Damit scheint die Herzbeteiligung bei der Duchenn'schen Muskeldystrophie neben der Kardiomyopathie auf der anderen Seite auch durch eine autonome kardiale Neuropathie geprägt zu sein.

Im Gegensatz zur Duchenne Gruppe, konnten wir nur bei einem BMD Patienten eine erhöhte mittlere Grundfrequenz feststellen. Pathologische Herzfrequenzvariabilität oder aufgehobene zirkadiane Rhythmik waren beim benignen Typ der Muskeldystrophie nicht erkennbar. Auch hier spiegelt sich wiederum der mildere Verlauf der Kardiopathie bei der Muskeldystrophie Becker-Kiener wieder.

Anhand einer Querschnittsstudie können wir über den prognostischen Wert dieser autonomen kardialen Neuropathie keine Aussagen treffen. Allerdings konnte bereits in ver-

schiedenen Studien, betreffend ischämische bzw. dilatative Kardiomyopathien, gezeigt werden, dass eine eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität mit einem erhöhten Risiko eines Herzversagens assoziiert ist [20].

Auf der Grundlage dieser Beobachtungen möchten wir die im Rahmen des Europäischen Kongresses für neuromuskuläre Erkrankungen veröffentlichten Empfehlungen [5] weiter ergänzen: Wir schlagen vor, bei jeder kardialen Vorsorgeuntersuchung von Muskeldystrophiepatienten, neben Standard-EKG und Echokardiographie zusätzlich ein 24h-Langzeit EKG aufzuzeichnen.

ACE-Hemmer sind aktuell Mittel der Wahl zur antikongestiven Therapie [5]. Aufgrund des erheblichen Anteils autonomer kardialer Mitbeteiligung bei Duchenne Patienten könnte eine zusätzliche, frequenzbeschränkende Therapie in Betracht gezogen werden. Da der prognostische Wert von Sinustachykardie und eingeschränkter Herzfrequenzvariabilität jedoch noch nicht geklärt ist, muss der Wert einer antikongestiven Kombinationstherapie von ACE-Hemmern in Kombination mit  $\beta$ -Blockern zur Behandlung auch der autonomen Imbalance erst noch validiert werden.

Ishikawa et al. [17] konnte bereits, in einer Gruppe von 11 DMD Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, durch eine Kombinationstherapie von ACE-Hemmern und  $\beta$ -Blockern eine signifikante Absenkung der Aktivität neuroendokriner Faktoren (ANP und BNP) sowie eine Verkleinerung des linksventrikulären Durchmessers erzielen. Zusätzlich waren die Symptome der Herzinsuffizienz unter o.g. Kombinationstherapie reversibel.

#### **4.5 Skelettmuskelbeteiligung und Kardiomyopathie bei der DMD**

Die folgenden zwei Ergebnisse unserer Studie weisen auf einen Einfluss des Ausmaßes der Skelettmuskelbeteiligung auf die Progression der Kardiomyopathie hin:

1. Der Chi-Quadrat Test ergab bei DMD Patienten eine Korrelation zwischen frühzeitigem Gehverlust und linksventrikulärer Funktionseinschränkung sowie dem Auftreten von Pathologiekriterien im EKG.
2. BMD Patienten, deren muskulärer Krankheitsverlauf in der Regel benigner ist, zeigten auch von Seiten der Herzbeteiligung einen mildereren Verlauf mit langsamerer Progression.

Diese Problematik ist in der Literatur stark umstritten. In der Veröffentlichung einer 4-Jahres follow-up Studie an 74 DMD Patienten beschreibt Sasaki et al. [38] eine signifikant mildere Skelettmuskelbeteiligung bei an Herzversagen verstorbenen Patienten

(n=5) gegenüber Patienten, die an respiratorischer Insuffizienz (n=17) verstorben sind. Allerdings waren die Patienten der kardialen Gruppe auch tendenziell jünger. Takenaka et al. [44] konnte in einer Gruppe von 45 DMD Patienten (8-25 Jahre) ebenfalls keine Korrelation zwischen verminderter kardialer Auswurfraction und Skelettmuskelbeteiligung feststellen. Er berichtet jedoch über eine erhöhte Prävalenz der Kardiomyopathie bei Patienten in fortgeschrittenen Swinyard-Deaver Stadien. Auch Melacini et al. [25] konnte bei 21 DMD Patienten (10-24 Jahre) einen Zusammenhang zwischen Skelettmuskelschwäche und linksventrikulärer Funktionseinschränkung nicht bestätigen. Die Begründung für diese Differenz der Resultate o.g. Autoren und unserer Ergebnisse liegt möglicherweise in der unterschiedlichen Methodik. Wir haben unsere Patienten in vier Gehfähigkeitsklassen eingeteilt unter Berücksichtigung der Gehfähigkeit und des Alters. Durch die Miteinbeziehung des Alters konnten wir das Ausmaß der Skelettmuskelbeteiligung objektivieren. Dies erlaubte es uns auch die Patienten trotz aktueller Altersunterschiede miteinander zu vergleichen. Melacini et al. und Takenaka et al. wählten als Maßstab für die Skelettmuskelbeteiligung den aktuellen Swinyard-Deaver Stage bzw. den Zeitraum der Rollstuhlabhängigkeit. Die in einer Patientengruppe natürlicherweise enthaltene Altersdifferenz zum Untersuchungszeitpunkt wurde dabei nicht berücksichtigt. Somit ist ein Vergleich zwischen den Patienten auch nicht legitim.

Unsere klinischen Beobachtungen finden weiterhin Unterstützung durch experimentelle Untersuchungen an der MyoD<sup>-/-</sup> Maus (=Maus mit fehlendem Dystrophin und fehlendem skelettmuskelspezifischem bHLH Transkriptionsfaktor MyoD) [22] MyoD<sup>-/-</sup> mutante Mäuse haben aufgrund des fehlenden skelettmuskelspezifischen Transkriptionsfaktors MyoD eine stärker ausgeprägte Skelettmuskelpathie mit deutlich reduzierter Skelettmuskelregeneration als ausschließlich dystrophindefiziente Mäuse. Im Experiment konnte nun gezeigt werden, dass Die MyoD<sup>-/-</sup> Maus zusätzlich eine progressive Kardiomyopathie entwickelt. Da MyoD nicht im Herzmuskel exprimiert wird, sind alle myokardialen Veränderungen der MyoD<sup>-/-</sup> Maus direkt auf das Ausmaß der Skelettmuskelbeteiligung zurückzuführen. Experimentell konnte somit ein Zusammenhang zwischen Ausmaß der Skelettmuskelbeteiligung und myokardialen Veränderungen nachgewiesen werden.

Die pathophysiologische Bedeutung dieser Erkenntnisse erfordert weitere Forschungsarbeit. Der Verlauf der Skelettmuskelsymptomatik bei DMD Jungen sollte jedoch als Prognosefaktor mit entsprechender Bedeutung für Diagnostik und Therapie in Betracht gezogen werden.

Da sich zum Studienzeitpunkt nur zwei der BMD Patienten im Stadium der Gehunfähigkeit befanden, konnten wir in dieser Patientengruppe eine Abhängigkeit zwischen Skelett- und Herzmuskulatur nicht untersuchen. Auch hier bietet die Literatur einen Streitpunkt. Unserem Eindruck zufolge verläuft die Kardiomyopathie bei BMD Patienten in der Regel entsprechend der milderen Skelettmuskelbeteiligung ebenfalls benigner und ist von langsamerer Progredienz. Allerdings wird anhand des Beispiels der beiden herztransplantierten Zwillingbrüder deutlich, dass Ausnahmen durchaus vorkommen. Auch weitere Autoren berichten über BMD Patienten mit nur geringer Skelettmuskelschwäche aber schwerer Kardiomyopathie [6, 12, 27, 31, 32, 35, 36, 40]. Es erscheint, dass die Variabilität mit der die Skelettmuskelbeteiligung bei der BMD auftritt, sich auch in der Herzbeteiligung widerspiegelt, d.h. das Ausmaß der Herzbeteiligung muss nicht zwingend im Verhältnis zum Schweregrad der Skelettmuskelbeteiligung stehen [5].

#### **4.6 Einfluß einer Kortikosteroidtherapie bei Duchenne Patienten**

In den vergangenen Jahren konnte nachgewiesen werden, dass eine Therapie mit Kortikosteroiden den Kraftverlust bei der Duchenne'schen Muskeldystrophie signifikant verringert und die Gehfähigkeit um ca. zwei Jahre verlängert [19]. Außerdem wurde eine Verbesserung der respiratorischen Funktion durch eine derartige Therapie beobachtet [9]. Daraus ergibt sich natürlich auch die Frage nach dem Einfluss einer Steroidtherapie auf die Herzmuskelbeteiligung. Die statistische Analyse mit Chi-Quadrat bzw. Kruskal-Wallis Test ergab keinen signifikanten Unterschied bezüglich Auftretens oder Verlauf einer Kardiomyopathie zwischen der mit Kortikosteroiden therapierten Patientengruppe und den nicht therapierten Patienten. Auch die logistische Regressionsanalyse konnte einen Einfluss der Kortisontherapie auf den Herzmuskel nicht verifizieren. Damit können wir die Ergebnisse von Ahuja et al. [2] bestätigen, welcher in einer etwas kleineren und jüngeren Patientengruppe von 27 DMD Patienten (mittleres Alter  $9,7 \pm 2$  Jahre) ebenfalls keine Korrelation zwischen Steroidtherapie und EKG-Veränderungen, Auswurfraction oder Arrhythmien feststellen konnte.

Trotz der erwiesenen positiven Effekte einer Kortikoid Therapie auf den Verlauf der Skelettmuskeldystrophie, ist eine derartige Behandlung aufgrund ihrer schwerwiegenden Nebenwirkungen umstritten. Neben einem mangelnden positiven Effekt der Steroide auf die Herzbeteiligung, konnten wir jedoch auch keinen negativen Einfluss feststellen. Studien zur Überlebenszeit unter Behandlung mit Kortikosteroiden liegen nicht vor.

## 4.7 Schlussfolgerung

Eine dilatative Kardiomyopathie tritt häufig in Zusammenhang mit einer Muskeldystrophie Duchenne bzw. Becker-Kiener auf. Dabei unterscheiden sich die beiden Krankheitsbilder nicht in der Prävalenz einer Herzbeteiligung, die Erstmanifestation ist bei BMD Patienten jedoch signifikant später und der Verlauf in der Regel milder. Allerdings zeichnet sich der klinische Verlauf vor allem bei der BMD durch eine große Variabilität aus und Individualverläufe mit nur geringer Skelettmuskelsymptomatik und schwerer Kardiomyopathie bzw. ausgeprägter Herzbeteiligung bereits in der zweiten Lebensdekade wurden von uns beobachtet und auch in der Literatur beschrieben. Vom klinischen Standpunkt aus gesehen stimmen wir deshalb den, im Rahmen des Europäischen Kongress für neuromuskuläre Erkrankungen erarbeiteten Empfehlungen zu, DMD Patienten bis zum 10. Lebensjahr regelmäßig zweijährlich kardial zu untersuchen und anschließend die Frequenz kardialer Vorsorgeuntersuchungen auf einmal jährlich zu erhöhen. Betreffend BMD Patienten empfehlen wir, die Frequenz kardialer Untersuchungen in der zweiten Lebensdekade auf einmal jährlich zu erhöhen. Anschließend sollten, so lange keine pathologischen Befunde erhoben wurden, alle zwei Jahre Kontrolluntersuchungen folgen. Ergänzend zu Bushbys Empfehlungen und auf der Grundlage des hohen Anteils autonomer Mitbeteiligung in unserer DMD Patientengruppe wäre eine zu Standard EKG und Echo zusätzliche Aufzeichnung eines 24h-EKG bei jeder kardialen Untersuchung unserer Meinung nach sinnvoll. Obwohl bisher für DMD Patienten eine Verschlechterung der Prognose durch Sinustachykardie bzw. pathologische Herzfrequenzvariabilität nicht nachgewiesen wurde, könnte eine Therapie der autonomen Dysregulation sich in der Zukunft als hilfreich erweisen. Bisher werden im Rahmen einer antikongestiven Therapie vorrangig ACE-Hemmer verwendet. Im Gegensatz zur Therapie der Herzinsuffizienz anderer Genese ist der Einsatz von  $\beta$ -Blockern bei DMD bzw. BMD Patienten noch nicht etabliert. Insbesondere angesichts der autonomen Neuropathie ist eine Kombinationsbehandlung mit ACE-Hemmer und  $\beta$ -Blocker zu diskutieren. Weitere intensive Studien über den Einfluss einer solchen Kombinationstherapie auf Lebensqualität und -erwartung von Muskeldystrophiepatienten erscheinen uns notwendig.

Der Progress der Skelettmuskeldystrophie scheint bei der Duchennenschen Muskeldystrophie als prognostischer Faktor für die Entwicklung der Kardiomyopathie eine Rolle zu spielen. Dies sollte in diagnostische und therapeutische Überlegungen miteinbezogen werden. Die pathophysiologische Bedeutung dieser Erkenntnis muss jedoch noch geklärt werden.

Trotz der inzwischen nachgewiesenen positiven Effekte einer Kortikoidtherapie auf den Verlauf der Skelettmuskeldystrophie, konnten wir bei DMD Patienten keinen signifikanten Einfluss einer Steroid-Behandlung auf die Entstehung bzw. den Verlauf einer Herzbeteiligung feststellen.

## 5. Zusammenfassung

### Klinische Bedeutung der Kardiomyopathie bei Muskeldystrophie Duchenne und Becker-Kiener

#### 1. Einleitung

Ziel dieser Studie war es, Prävalenz und klinische Bedeutung der Kardiomyopathie bei der Muskeldystrophie Duchenne (DMD) und Becker-Kiener (BMD) vergleichend zu eruieren, mögliche Einflussfaktoren zu ermitteln und neue Therapiemöglichkeiten zu identifizieren.

#### 2. Patienten und Methodik

- A. Retrospektiv analysiert wurden 50 DMD Patienten im Alter von 12,0 (5,0-22,5) Jahren und 20 BMD Patienten im Alter von 16,1 (5,6-40,4) Jahren, die aktuell in der Muskeldystrophiesprechstunde betreut werden. Wir erfassten kardiale Medikation und die linksventrikuläre Verkürzungsfraction (FS) serieller Echokardiographieuntersuchungen.
- B. Prospektiv konnten 42/50 DMD Patienten und 17/20 BMD Patienten untersucht werden. Es wurde zusätzlich zu einer detaillierten Medikamentenanamnese der Zeitpunkt des Gehverlustes notiert. Des Weiteren führten wir neben einer standardisierten EKGs, sowie einer 24h-EKG Auswertung eine echokardiographische Untersuchung durch.

#### 3. Ergebnisse

- A. Retrospektiv hatten 12/50 DMD Patienten (=24%) und 5/20 BMD Patienten (=25%) eine  $FS < 25\%$ . Die Erstmanifestation lag bei DMD bzw. BMD im mittleren Alter von  $16,8 \pm 1,0$  Jahren bzw.  $30,4 \pm 3,4$  Jahren (log-rank Test:  $p < 0,05$ ).
- B. Die Querschnittsuntersuchung ergab in der DMD Gruppe bei jeweils 20% einen erhöhten linksventrikulären Durchmesser bzw. eine  $FS < 25\%$ . Das EKG war bei 52% der Patienten pathologisch. Im 24h-EKG zeigten 59% eine pathologische Herzfrequenzvariabilität, 26% eine Sinustachykardie und 8% pathologische VES. In der Multivarianzanalyse erwies sich das Alter des Gefährlichkeitsverlustes als Einflussgröße auf Echo- und EKG-Veränderungen. Eine Steroidtherapie hatte keinen signifikanten Einfluss.
- In der BMD Gruppe fand sich bei jeweils 24% eine  $FS < 25\%$  bzw. ein vergrößerter linksventrikuläre Dilatation. 53% der Patienten hatten ein pathologisches EKG. Das Holter-EKG zeigte nur bei einem Patient Veränderungen in Form einer pathologischen ventrikulären Extrasystolie. Herzfrequenzvariabilität und Grundfrequenz lagen durchweg im Normbereich.

#### 4. Diskussion

Eine Herzbeteiligung bei Muskeldystrophie Patienten ist häufig. DMD und BMD unterscheiden sich nicht in der Prävalenz einer dilatativen Kardiomyopathie, die Erstmanifestation ist bei BMD Patienten jedoch signifikant später und der Verlauf milder. Regelmäßige kardiale Screeninguntersuchungen sind deshalb essentiell und sollten bei DMD  $> 10$  Jahren und bei BMD in der zweiten Lebensdekade jährlich, ansonsten zweijährlich durchgeführt werden.

Aufgrund des erheblichen Anteils autonomer kardialer Mitbeteiligung bei DMD Patienten empfehlen wir bei der regelmäßigen kardialen Untersuchung neben Echokardiographie und Ruhe-EKG auch ein Langzeit-EKG aufzuzeichnen. Da der prognostische Wert von Sinustachykardie und eingeschränkter Herzfrequenzvariabilität noch nicht geklärt ist, muss der Wert einer antikongestiven Kombinationstherapie von ACE-Hemmern mit  $\beta$ -Blockern zur Behandlung auch der autonomen Imbalance noch validiert werden.

Der Verlauf der Skelettmuskeldystrophie korreliert bei der DMD positiv mit der Herzbeteiligung. Eine Behandlung der DMD mit Kortikoiden hat jedoch keinen Einfluss auf Entstehung und Verlauf einer Kardiomyopathie.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Ahn AH, Kunkel LM (1993) *The structural and functional diversity of dystrophin*. Nat Genet 3(4): 283-291
2. Ahuja R, Kalra V, Saxena A, Dua T (2000) Prevalence and patterns of cardiac involvement in duchenne muscular dystrophy. Indian Pediatr 37(11): 1246-1251.
3. Bies RD, Friedman D, Roberts R, Perryman MB, Caskey CT (1992) Expression and localization of dystrophin in human cardiac Purkinje fibers. Circulation 86(1): 147-153
4. Brockmeier K, Schmitz L, von Moers A, Koch H, Vogel M, Bein G (1998) X-chromosomal (p21) muscular dystrophy and left ventricular diastolic and systolic function. Pediatr Cardiol 19(2): 139-144
5. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP (2003) 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. Neuromuscul Disord 13(2): 166-172
6. Casazza F, Brambilla G, Salvato A, Morandi L, Gronda E, Bonacina E (1988) Cardiac transplantation in Becker muscular dystrophy. J Neurol 235(8): 496-498
7. Corrado G, Lissoni A, Beretta S, Terenghi L, Tadeo G, Foglia-Manzillo G, Tagliagambe LM, Spata M, Santarone M (2002) Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. Am J Cardiol 89(7): 838-341
8. Darras, BT (1990) Molecular genetics of Duchenne and Becker muscular dystrophy. J Pediatr 117: 1-15
9. Dubrovsky AL, Angelini C, Bonifati DM, Pegoraro E, Mesa L (1998) Steroids in muscular dystrophy: where do we stand? Neuromuscul Disord 8(6): 380-384
10. Ducceschi V, Nigro G, Sarubbi B, Comi LI, Politano L, Petretta VR, Nardi S, Briglia N, Santangelo L, Nigro G, Iacono A (1997) Autonomic nervous system imbalance and left ventricular systolic dysfunction as potential candidates for arrhythmogenesis in Becker muscular dystrophy. Int J Cardiol 59(3): 275-279
11. Farah MG, Evans EB, Vignos PJ (1980) Echocardiographic evaluation of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. Am J Med 69(2): 248-254
12. Finsterer J, Bittner RE, Grimm M (1999) Cardiac involvement in Becker's muscular

- dystrophy, necessitating heart transplantation, 6 years before apparent skeletal muscle involvement. *Neuromuscul Disord* 9(8): 598-600
13. Frankel KA, Rosser RJ (1976) The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. *Hum Pathol* 7(4): 375-386
  14. Goldberg S.J, Stern LZ, Feldman L, Allen HD, Sahn DJ, Valdes-Cruz LM (1982) Serial two-dimensional echocardiography in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 32(10): 1101-1105
  15. Heinecker R, Gonska B (1992) *EKG in Praxis und Klinik*. 13. Aufl. Thieme Stuttgart, New York
  16. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teichholz LE, Weyman AE (1980) Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography. *Circulation* 62(2): 212-217
  17. Ishikawa Y, Bach JR, Minami R (1999) Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 137(5): 895-902
  18. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wipperman C-F, Huth R-G, Habermehl P, Knuf M, Emschermann T, Stopfkuchen H (2000) Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart* 83(6): 667-672
  19. Korinthenberg, R (1999) Therapeutische Möglichkeiten bei neuromuskulären Erkrankungen. *Monatsschr Kinderheilkd* 147: 298-308
  20. Lanza GA, Russo AD, Giglio V, DeLuca L, Messano L, Santini C, Ricci E, Damiani A, Fumagalli G, DeMartino G, Mangiola F, Bellocchi F (2001) Impairment of cardiac autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy: relationship to myocardial and respiratory function. *Am Heart J* 141(5): 808-812
  21. McMurray J, Pfeffer MA (2002) New therapeutic options in congestive heart failure: Part I. *Circulation* 105(17): 2099-2106
  22. Megeney LA, Kablar B, Perry RLS, Ying C, May L, Rudnicki MA (1999) Severe cardiomyopathy in mice lacking dystrophin and MyoD. *Proc Natl Acad Sci* 96(1): 220-225
  23. Melacini P, Fanin M, Danieli CA, Fasoli G, Villanova C, Angelini C, Vitiello L, Miorelli M, Buja GF, Mostacciuolo ML, Pegoraro E, Dalla Volta S (1993) Cardiac involvement in Becker muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 22(7): 1927-1934
  24. Melacini P, Fanin M, Danieli CA, Villanova C, Martinello F, Miorin M, Freda MP, Miorelli M, Mostacciuolo ML, Fasoli G, Angelini C, Dalla Volta S (1996) Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical

- Becker's muscular dystrophy. *Circulation* 94(12): 3168-3175
25. Melacini P, Vianello A, Villanova C, Fanin M, Miorin M, Angelini C, Dalla Volta S (1996) Cardiac and respiratory involvement in advanced stage Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 6(5): 367-376
  26. Menache C, Darras B (2002) Dystrophinopathies. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Butterworth-Heinemann, Boston, Oxford, Auckland, Johannesburg, Melbourne, New Delhi, pp. 1028-1047
  27. Miyashita H, Ikeda U, Shimada K, Natsume T, Arahata K (1993) Becker muscular dystrophy with early manifestation of left heart failure. *Intern Med* 32(5): 408-411
  28. Mori K, Manabe T, Nii M, Hayabuchi Y, Kuroda Y, Tatara K (2002) Plasma levels of natriuretic peptide and echocardiographic parameters in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 23(2): 160-166
  29. Mortier, W (1994) *Muskel und Nervenerkrankungen im Kindesalter*. Vol. 1 Thieme, Stuttgart, S. 262-296.
  30. Nagai, T (1989) Prognostic evaluation of congestive heart failure in patients with Duchenne muscular dystrophy--retrospective study using non-invasive cardiac function tests. *Jpn Circ J* 53(5): 406-415
  31. Palmucci L, Doriguzzi C, Mongini T, Chiado-Piat L, Restagno G, Carbonara A, Paolillo V (1992) Dilating cardiomyopathy as the expression of Xp21 Becker type muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 111(2): 218-221
  32. Palmucci L, Mongini T, Chiado-Piat L, Doriguzzi C, Fubini A (2000) Dystrophinopathy expressing as either cardiomyopathy or Becker dystrophy in the same family. *Neurology* 54(2): 529-530
  33. Perloff, JK (1984) Cardiac rhythm and conduction in Duchenne's muscular dystrophy: A prospective study of 20 patients. *J Am Coll Cardiol* 3(5): 1263-1268
  34. Perloff JK, Roberts WC, De Leon AC, O'Doherty D (1967) The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. An electrocardiographic-pathologic correlative study. *Am J Med* 42(2): 179-188
  35. Quinlivan R, Ball J, Dunckley M, Thomas DJ, Flinter F, Morgan-Hughes J (1995) Becker muscular dystrophy presenting with complete heart block in the sixth decade. *J Neurol* 242(6): 398-400
  36. Sakata C, Sunohara N, Nonaka I, Arahata K, Sugita H (1990) A case of Becker muscular dystrophy presenting cardiac failure as an initial symptom. *Rinsho Shinkeigaku-Clinical Neurology* 30(2): 210-213

37. Sakata C, Yamada H, Sunohare N, Arahata K, Nonaka I (1990) Cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku-Clinical Neurology* 30(9): 952-955
38. Sasaki K, Sakata K, Kachi E, Hirata S, Ishihara T, Ishikawa K (1998) Sequential changes in cardiac structure and function in patients with Duchenne type muscular dystrophy: a two-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J* 135: 937-944
39. Schmailzl, KJG (1994) *Kardiale Ultraschall Diagnostik. Handbuch und Atlas. 1. Aufl.* Blackwell Wissenschaft, Berlin
40. Siciliano G, Fanin M, Angelini C, Pollina LE, Miorin M, Saad FA, Freda MP, Muratorio A (1994) Prevalent cardiac involvement in dystrophin Becker type mutation. *Neuromuscul Disord* 4(4): 381-386
41. Snider AR, Gidding SS, Rocchini AP, Rosenthal A, Dick M, Crow DC, Peters J (1985) Doppler evaluation of left ventricular diastolic filling in children with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 56(15): 921-926
42. Steare SE, Dubowitz V, Benatar A (1992) Subclinical cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy. *Br Heart J* 68(3): 304-308
43. Stoermer J, Heck W (1971) *Pädiatrischer EKG-Atlas. 2. Aufl.* Thieme Stuttgart, New York
44. Takenaka A, Yokota M, Iwase M, Miyaguchi K, Hayashi H, Saito H (1993) Discrepancy between systolic and diastolic dysfunction of the left ventricle in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Eur Heart J* 14(5): 669-676
45. Yanagisawa A, Miyagawa M, Yotsukura M, Tsuya T, Shirato C, Ishihara T, Aoyagi T, Ishikawa K (1992) The prevalence and prognostic significance of arrhythmias in Duchenne type muscular dystrophy. *Am Heart J* 124(5): 1244-1250
46. Yotsukura M, Fujii K, Katayama A, Tomono Y, Ando H, Sakata K, Ishihara T, Ishikawa K (1998) Nine-year follow-up study of heart rate variability in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 136(2): 289-296
47. Yotsukura M, Sasaki K, Kachi E, Sasaki A, Ishihara T, Ishikawa K (1995) Circadian rhythm and variability of heart rate in Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 76(12): 947-951
48. Yotsukura M, Yamamoto A, Kajiwara T, Nishimura T, Sakata K, Ishihara T, Ishikawa K (1999) QT dispersion in patients with Duchenne-type progressive muscular dystrophy. *Am Heart J* 137: 672-677

## 7. Danksagung

An dieser Stelle möchte bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Mein besonderer Dank gilt:

Herrn PD Dr. Sven Dittrich für die Vergabe des Themas und die gute Betreuung und Unterstützung. Trotz seiner vielfältigen Verpflichtungen hatte er jederzeit ein offenes Ohr für meine Fragen und beschäftigte sich umgehend mit anstehenden Problemen.

Herrn Prof. Dr. Kececioglu für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit und der klinischen Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. Korinthenberg für die ständige Diskussionsbereitschaft von der Planungs- bis zur Ausarbeitungsphase.

Herrn Prof. Dr. Schulte-Mönting für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Den Mitarbeitern/-innen der Kardiologischen Ambulanz, die mir bei Problemen, Fragen etc. jederzeit hilfreich zur Seite standen und der Mannschaft vom Archiv, die so manche Patientenakte für mich suchte. Insbesondere auch herzlichen Dank an Frau Stach, die in aussichtslosen Situationen immer einen Ausweg für mich gefunden hat.

Frau Dr. Karin Bruder, die mir die Ergebnisse ihrer Promotionsarbeit zur Verfügung stellte.

Meinen Eltern, Lena und Xaver Kirchmann, Nico, Sarina und Nils möchte ich von ganzem Herzen danken für die Unterstützung während meiner gesamten Ausbildung.

## 8. Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Carmen Isabell Kirchmann  
 Geb.dat./-ort: 13. September 1977 in Lindenberg im Allgäu  
 Anschrift: Auf der Breite 5  
 88167 Stiefenhofen  
 Familienstand: ledig

### Schul- und Hochschulbildung:

1983-1987 Grundschole Stiefenhofen  
 1987-1994 Gymnasium Lindenberg  
 1994-1995 Austauschjahr an der Issaquah High School, Washington, U.S.A  
 1995-1997 Gymnasium Lindenberg, Abschluss: Allgemeine Hochschulreife  
 1997-2003 Medizinstudium an der Universität Freiburg  
 1999 Ärztliche Vorprüfung  
 2001 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 2002 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung  
 2003-2004 Praktisches Jahr am Kreisklinikum Tuttlingen; (Innere Medizin, Chirurgie und Wahlfach Anästhesie)

### Famulaturen:

08.03.-07.04.2000 Allgemeinmedizin, Traditionelle Chinesische Medizin und Akupunktur; Hu Guo TCM Hospital der Universität Peking  
 26.03.-22.04.2001 Innere Medizin, Krankenhaus Lindenberg  
 26.07.-16.09.2001 Chirurgie, Oberschwabenklinik, Krankenhaus Isny  
 17.09.-30.09.2001 Pädiatrie, Kreiskrankenhaus Lörrach