

Diagnostik kardialer Erkrankungen bei Konduktorinnen der  
Muskeldystrophie Typ Duchenne bzw. Typ Becker-Kiener  
durch routinemäßigen Einsatz der kardialen  
Magnetresonanztomographie

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen

vorgelegt von

Rost, Katharina Amelie

2015

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichtstatter:

Professor Dr. A. Yilmaz

2. Berichtstatter:

Professor Dr. D. Berg

Meiner Familie

# Inhaltsverzeichnis

<b><u>1</u></b>	<b><u>Einleitung.....</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b>1.1</b>	<b>Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) bzw. Typ Becker-Kiener (BMD).....</b>	<b>1</b>
1.1.1	Definition der DMD bzw. BMD .....	1
1.1.2	Epidemiologie der DMD bzw. BMD.....	2
1.1.3	Ätiologie und Pathogenese der DMD bzw. BMD .....	2
1.1.4	Klinische Symptome und Verlauf der DMD bzw. BMD .....	5
1.1.5	Bisherige Therapiemöglichkeiten.....	7
1.1.6	Kardiale Mitbeteiligung bei DMD bzw. BMD .....	10
1.1.7	Bisherige diagnostische Möglichkeiten .....	12
1.1.7.1	Elektrokardiographie (EKG).....	14
1.1.7.2	Echokardiographie (Echo) .....	16
1.1.7.3	Herzkatheteruntersuchung (HKU) und Endomyokardbiopsie (EMB).....	18
<b>1.2</b>	<b>Definition der Muskeldystrophie–Konduktorin.....</b>	<b>20</b>
1.2.1	Epidemiologische Angaben zum Konduktorinnenstatus.....	20
1.2.2	Klinische Symptome und Verlauf bei Konduktorinnen.....	21
1.2.3	Kardiale Mitbeteiligung bei Konduktorinnen .....	22
1.2.4	Notwendigkeit neuer und verbesserter kardialer Diagnoseverfahren .....	24
<b>1.3</b>	<b>Beschreibung der Fragestellung und der Studienziele.....</b>	<b>25</b>
<b><u>2</u></b>	<b><u>Methodik .....</u></b>	<b><u>26</u></b>
<b>2.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>26</b>
2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	26
2.1.2	Studienablaufschema .....	27
<b>2.2</b>	<b>Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR).....</b>	<b>28</b>
2.2.1	Historische Entwicklung der Magnetresonanztomographie .....	28
2.2.2	Physikalische Grundlagen der MRT .....	29
2.2.3	Spezielle MRT-Sequenzen für die Herzbildgebung.....	31
<b>2.3</b>	<b>Technische Komponenten .....</b>	<b>31</b>
2.3.1	MRT-Scanner (incl. Spulen).....	31
2.3.2	Im Rahmen dieser Studie angewandte CMR-Sequenzen .....	32
2.3.2.1	Funktionelle Untersuchungen mittels cine-SSFP-Sequenz .....	32

2.3.2.2	Kontrastverstärkte Aufnahmen mittels IR-FLASH-Gradientenecho-Sequenz	33
2.3.3	Herz- bzw. Aufnahmeebenen	34
<b>2.4</b>	<b>Ablauf einer CMR-Untersuchung</b>	<b>34</b>
2.4.1	Auswertung der CMR-Untersuchung	35
<b>2.5</b>	<b>Datenanalyse und statistische Auswertung</b>	<b>36</b>
<b><u>3</u></b>	<b><u>Ergebnisse</u></b>	<b><u>37</u></b>
<b>3.1</b>	<b>Allgemeine Patientencharakteristika</b>	<b>37</b>
3.1.1	Charakteristika der DMD-Konduktorinnen	37
3.1.2	Charakteristika der BMD-Konduktorinnen	39
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse der serologischen Untersuchungen</b>	<b>40</b>
<b>3.3</b>	<b>EKG-Auswertungen</b>	<b>42</b>
<b>3.4</b>	<b>Betrachtung der CMR-Ergebnisse</b>	<b>43</b>
3.4.1	CMR-Ergebnisse der DMD-Konduktorinnen	43
3.4.2	CMR-Ergebnisse der BMD-Konduktorinnen	45
3.4.3	Vergleich der CMR-Befunde	46
<b>3.5</b>	<b>Ergebnisse der Korrelationsuntersuchungen</b>	<b>48</b>
<b><u>4</u></b>	<b><u>Diskussion</u></b>	<b><u>49</u></b>
<b><u>5</u></b>	<b><u>Zusammenfassung und Ausblick</u></b>	<b><u>59</u></b>
<b><u>6</u></b>	<b><u>Abbildungsverzeichnis</u></b>	<b><u>61</u></b>
<b><u>7</u></b>	<b><u>Tabellenverzeichnis</u></b>	<b><u>62</u></b>
<b><u>8</u></b>	<b><u>Literaturverzeichnis</u></b>	<b><u>63</u></b>
<b><u>9</u></b>	<b><u>Danksagung</u></b>	<b><u>70</u></b>
<b><u>10</u></b>	<b><u>Lebenslauf</u></b>	<b><u>FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.</u></b>

## Abkürzungsverzeichnis

BMD	Muskeldystrophie Typ Becker-Kiener
BNP	Brain Natriuretic Peptide, auch B-type Natriuretic Peptide oder natriuretisches Peptid Typ B
CCS	Canadian Cardiovascular Society
ceCMR	Kontrast-CMR
CK	Creatinkinase
CMR	kardiale Magnetresonanztomographie
CRP	C-reaktive Protein
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DMD	Muskeldystrophie Typ Duchenne
DTPA	Diethyltriaminpentaessigsäure
Echo	Echokardiographie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiographie
EMB	Endomyokardbiopsie
enhancement	Signalintensitätsunterschiede
FLASH	fast low angle shot, spoiled gradient echo
FSE	Fast-Spinochoresequenzen
g	Gramm
g/m <sup>2</sup>	Gramm pro Quadratmeter
GWMS	global wall motion score
H	Wasserstoffisotop
HF-Impuls	Hochfrequenzimpuls
HKU	Herzkatheteruntersuchung
HRST	Herzrhythmusstörung
IR	inversion-recovery
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter
KM	Kontrastmittel
LE	late-enhancement

LGE	late-gadolinium-enhancement
LV	linksventrikulär, linker Ventrikel
LV-EDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MD	Muskeldystrophie
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
ml/m <sup>2</sup>	Milliliter pro Quadratmeter
mmol/kg	Millimol pro Kilogramm
msec	Millisekunden
MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	magnetische Kernresonanz (nuclear magnetic resonance)
NT-proBNP	N-terminale pro Brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
p-value	p-Wert, Signifikanzwert
pg/L	Pikogramm pro Liter
PTCA	Perkutanetransluminalekoronarangioplastie
r	Korrelationskoeffizient
RV	Rechter Ventrikel
RV-EDV	rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen
RV-EF	rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
SSFP	steady-state-free-precession Gradientenechosequenzen
T	Tesla
Tnl	Troponin I
TSE	Turbo-Spinechosequenzen
U/L	Unit pro Liter
VES	ventrikuläre Extrasystolen
µg/L	Mikrogramm pro Liter
%	Prozent

# **1 Einleitung**

## **1.1 Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) bzw. Typ Becker-Kiener (BMD)**

### **1.1.1 Definition der DMD bzw. BMD**

Bei den Muskeldystrophien handelt es sich um primär degenerative, progressive und genetisch determinierte neuromuskuläre Erkrankungen, bei denen es zu einer Ersatz der Muskelfasern durch Fett- und Bindegewebe kommt. Nach klinischen und genetischen Gesichtspunkten (wie der Manifestation, dem Erbgang, der Krankheitslokalisation und der Progredienz) kann man unterschiedliche Muskeldystrophie-Formen von einander abgrenzen. Erstmals wurde die Erkrankung 1867 von Dr. Duchenne beschrieben. (Duchenne 1867) Die DMD hat einen schwerwiegenderen und rascheren Myopathie-Verlauf, während die BMD einen milderen Krankheitsverlauf aufweist.

120 Jahre nach der Erstbeschreibung entdeckten Hoffmann et al. die zugrundeliegende Ursache für diese Erkrankung. Seitdem fällt sowohl die DMD als auch die BMD unter die Dystrophinopathien, da die Mutation im Bereich des Dystrophin-Gens, welches auf dem X-Chromosom lokalisiert ist, liegt. (Emery 1998; Zierz 2003; Eger K. 2006; Amato and Griggs 2011)

### **1.1.2 Epidemiologie der DMD bzw. BMD**

Die DMD ist die häufigste X-chromosomal rezessiv vererbte Muskelerkrankung, welche bei ~1:3.500 der neugeborenen Jungen auftritt. (Bushby, Thambyayah et al. 1991; Eger K. 2006) Die BMD, die ebenfalls X-chromosomal vererbt wird, hat mit ~1:20.000 eine deutlich niedrigere Inzidenz als die DMD. (Worton and Thompson 1988; Mortier 1994) Die Prävalenzen der beiden Erkrankungen DMD bzw. BMD sind mit ~2,4:100.000 jedoch in etwa gleich, da die Lebenserwartung der BMD-Patienten deutlich höher ist. Die Betroffenen der DMD erkranken in der Regel im Alter von 2-5 Jahren, werden mit ca. 12 Jahren rollstuhlpflichtig und versterben meist schon vor dem 30. Lebensjahr.

Bei BMD-Patienten ist der Auftritt der Symptome sehr variabel. Die ersten Symptome treten häufig erst im Jugendalter auf und viele Patienten sind in der 2. und 3. Lebensdekade noch gehfähig. Insgesamt ist der Verlauf viel milder und viele BMD-Patienten erreichen die 5. bis 6. Lebensdekade. (McNally 2008) Da sowohl die DMD als auch die BMD X-chromosomal rezessiv vererbt werden, sind Frauen mit nur einem betroffenen X-Chromosom Konduktorinnen dieser Erkrankung. (Mortier 1994)

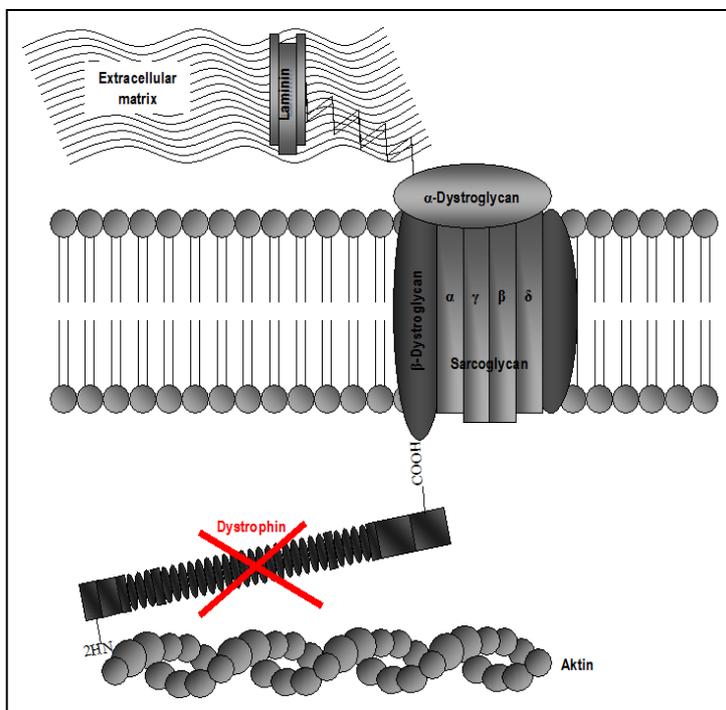
### **1.1.3 Ätiologie und Pathogenese der DMD bzw. BMD**

1987 wurde zum ersten Mal ein krankheitsverursachendes Gen, das Dystrophin-Gen, entdeckt. (Hoffman, Brown et al. 1987) Seitdem zählen die DMD und die BMD zu den Dystrophinopathien, da sie entweder mit einer totalen Abwesenheit (DMD), einer stark reduzierten Expression (DMD bzw. BMD) oder einer strukturellen Veränderung (BMD) des membranösen Dystrophin-Proteins assoziiert sind. (Sieb 2009)

Bei der DMD zeigt sich häufig eine Deletion (60%-70%) oder eine Duplikation (5%) im Dystrophin-Gen. Die restlichen Patienten weisen v.a. Punktmutationen auf. Noch häufiger ist das Vorkommen von Deletionen jedoch bei der BMD (ca. 80%-85% der Fälle). (Zierz 2003; Aartsma-Rus, Van Deutekom et al. 2006; Eger K. 2006; Hirsch-Kauffmann 2009; Sieb 2009)

Die Information für das Dystrophin ist auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms lokalisiert (Xp21). In der zweiten Hälfte der 80er Jahre wurde nach mehrjähriger Arbeit das Dystrophin-Gen isoliert. Nach erfolgreicher Sequenzierung wurde bekannt, dass es mit >2.4 Millionen Basenpaaren das größte bekannte menschliche Gen ist (~0,1% des menschlichen Genoms). Die Information in diesem Gen kodiert das Dystrophin-Protein mit einer Molekularmasse von 427 kd. (Monaco, Neve et al. 1986; Koenig, Hoffman et al. 1987; Sieb 2009)

Dystrophin kommt sowohl in glatten Muskelzellen als auch in der Skelett- und Herzmuskulatur vor. Beim Gesunden liegt das stäbchenförmig konfigurierte Dystrophin-Protein intrazellulär (subsarkolemmal) im Zytoplasma und ist mit seinem N-terminalen Anteil mit den intrazellulären Aktinfilamenten und über eine COOH-Verbindung mit einem in der Zellmembran liegenden Sarkoglykan-Komplex verbunden (siehe Abb. 1). Der Sarkoglykan-Komplex wiederum ist über das Protein Laminin mit der extrazellulären Matrix verknüpft. (Yilmaz, Gdynia et al. 2010)



**Abbildung 1: Schematische Darstellung des Dystrophin-Sarkoglykan-Komplex mit intra- und extrazellulären Verbindungen**

Durch den Muskelmembran-stabilisierenden Effekt des Dystrophin-Proteins im Sarkolemm kommt es zum Auftreten einer Muskelerkrankung, wenn eine Komponente des Proteoglykan-Dystrophin-Komplexes fehlt. Welche genauen Funktionen die einzelnen Komponenten des Proteoglykan-Komplexes innehaben, ist noch nicht im Detail geklärt.

So fehlt bei Patienten mit DMD oder BMD die Fähigkeit, Dystrophin in der richtigen Größe, Art und Menge herzustellen. Fehlen hingegen einzelne Elemente des Sarkoglykan-Komplexes, so kommt es primär zur Manifestation einer sogenannten Gliedergürteldystrophie. (Zierz 2003)

Bereits 1988 wurde die Hypothese einer „reading-frame-rule“ vorgeschlagen, um den Unterschied in der klinischen Schweregradausprägung zwischen der DMD und der BMD zu erklären: Dieser Hypothese zufolge führen Dystrophin-Genmutationen bei DMD-Patienten zu einer „out-of-frame“-Verschiebung bei der Dystrophin-Transkription, sodass die Dystrophin-Proteinbildung schwerwiegend beeinträchtigt ist. Dem gegenüber liegt bei der BMD eine „in-frame“-Verschiebung des Dystrophin-Leserasters vor, wodurch zwar ein verkürztes bzw. in seiner Struktur gestörtes Dystrophin-Protein gebildet wird, das wiederum eine gewisse Restfunktion aufweist. (Monaco, Bertelson et al. 1988) Diese Leseraster-Verschiebungshypothese ist jedoch nicht ausreichend, um alle DMD- bzw. BMD-Formen suffizient zu erklären.

#### 1.1.4 Klinische Symptome und Verlauf der DMD bzw. BMD

Bereits 1867 beschrieb als erstes der französische Neurologe Dr. Duchenne das Krankheitsbild der DMD. (Duchenne 1867) Die Jungen fallen häufig im Alter von 2-5 Jahren durch eine verzögerte motorische Entwicklung auf. Die Erkrankung beginnt mit einer Muskelschwäche im Beckengürtel- und Oberschenkelbereich. Durch diese Einschränkung kommt es zu einem verspäteten Laufenlernen und zu einem unsicheren, unbeholfenen Gangbild mit häufigem Stolpern und Stürzen. Da die Wirbelsäule nicht ausreichend stabilisiert oder fixiert werden kann, leiden die Patienten an einer ausgeprägten Hyperlordose im Lendenwirbelbereich. Wegen der Schwäche im Hüftbereich gelingt das Aufstehen nur aus dem Vierfüßlerstand und unter langsamem Hochschieben der Hände an den Beinen entlang bis zu den Oberschenkeln. Diese Art sich zu erheben, wird nach seinem Erstbeschreiber als Gowers-Phänomen bezeichnet und erweist sich mit zunehmendem Alter immer mühevoller (Abb. 2).

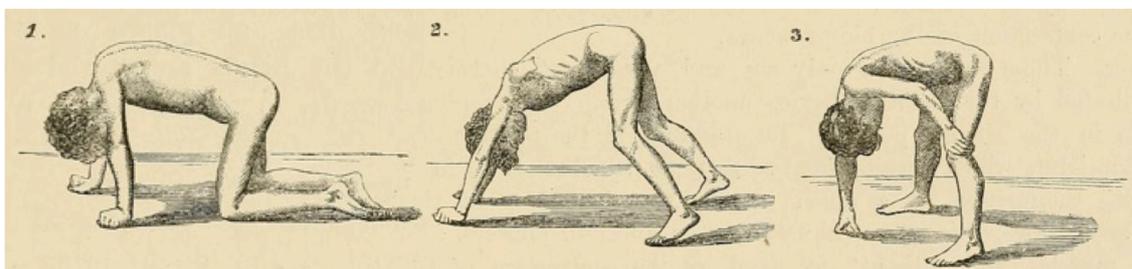
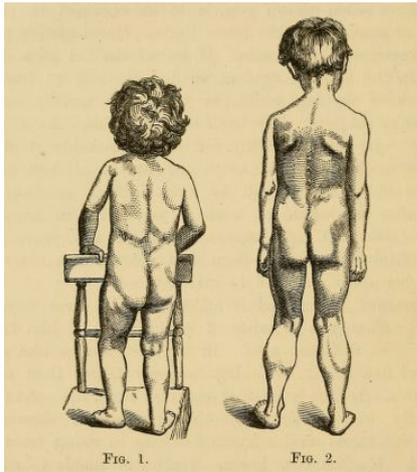


Abbildung 2: DMD-Patient mit typischem Gowers-Zeichen (Gowers 1879)

Hypertrophierte Waden, umgangssprachlich auch Gnomenwaden (Abb.3) genannt, gehören ebenso zu diesem Bild wie ein Spitzfuß, der sich als Folge häufig auftretender Kontrakturen in der Achillessehnen-Region als erstes ausbildet. Später macht sich die Schwäche auch im Rückenbereich bemerkbar und es kommt zu einer Scapula alata.



**Abbildung 3: Patient mit Gnomewaden (Gowers 1879)**

Die Symmetrie der Muskelatrophie und Schwäche der Muskeln ist charakteristisch. Diese Myopathie betrifft zunächst die proximale Muskulatur und setzt sich über die distale fort, wobei die unteren Extremitäten vor den oberen betroffen sind.

Mit den Jahren wird das Laufen immer schwieriger, so dass es zum Verlust der Gehfähigkeit kommt und ca. 95% der 12-jährigen DMD-Jungen auf den Rollstuhl angewiesen sind. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Schwächung des Diaphragmas, wodurch es zu einer sinkenden Vitalkapazität und schließlich zur Ateminsuffizienz kommt. (Suresh, Wales et al. 2005) Die Mehrheit der DMD-Patienten verstirbt noch vor dem 30. Lebensjahr v.a. an einer respiratorischen Insuffizienz oder an einer kardialen Insuffizienz aufgrund einer Miterkrankung des Herzmuskels.

Bei der BMD werden ähnliche Symptome beobachtet. Ihr Beginn mit einer Schwäche im Beckengürtelbereich und ihre Ausbreitung gleichen der DMD. Der Unterschied besteht darin, dass sich die Erkrankung erst in der 2. bzw. 3. Lebensdekade manifestiert und langsamer progredient ist. Bei der BMD gibt es sehr unterschiedliche klinische Ausprägungen und Verläufe und viele BMD-Patienten sind noch mit 40 Jahren gehfähig. Die meisten BMD-Patienten versterben an Herzversagen. (Nigro, Comi et al. 1995) Die zweithäufigste Todesursache ist die respiratorische Insuffizienz.

Einige Studien haben gezeigt, dass es eher keine Verbindung zwischen dem Auftreten und der Schwere der Muskeldystrophie und dem Grad bzw. dem Auftreten der Kardiomyopathie bei Muskeldystrophiepatienten gibt. (Nigro, Politano et al. 1994; Melacini, Fanin et al. 1996; Eger K. 2006; Yilmaz, Gdynia et al. 2009)

### **1.1.5 Bisherige Therapiemöglichkeiten**

Bei der Muskeldystrophie ist bis heute noch keine kausale Heilungsmethode bekannt, so dass die Behandlung auf rein symptombezogener Ebene abläuft. Besonderes Augenmerk wird dabei auf die respiratorische und kardiale Funktion gelegt.

Die Patienten befinden sich zumeist in physiotherapeutischer Behandlung, um die Mobilität so lange wie möglich aufrecht zu erhalten und gegebenenfalls orthopädische Hilfsapparaturen anzuwenden. Auch eine umfassende psychotherapeutische und soziale Beratung des Patienten, sowie dessen Familie ist ein wesentlicher Teil des Behandlungskonzeptes.

Es gibt verschiedene medikamentöse Therapieschemata. Steroide erwiesen sich als (zumindest phasenweise) hilfreich. Steroide wie das Prednisolon als auch Deflazacort (ein synthetisches Glucocorticoid) können sowohl muskelmembranstabilisierend als auch antiinflammatorisch wirken. Außerdem wird die Entstehung von unelastischem Bindegewebe potentiell unterbunden, sodass zumindest temporär eine Verbesserung der Muskelleistung bei einigen Patienten erfolgt. Beide Medikamente entsprechen sich in ihrer Effektivität, wohingegen Deflazacort weniger Nebenwirkungen aufweist. (Berlit 2007) Einige Studien konnten zeigen, dass es unter einer Steroid-Therapie zu einer kurzfristigen (6 Monate bis 2 Jahre) Verbesserung der Kraft und Funktion der Skelettmuskeln bei DMD-Patienten kommt. Zum langfristigen Erfolg lässt sich derzeit noch keine fundierte Aussage treffen. (Manzur, Kuntzer et al. 2008; Li, Cai et al. 2013)

Weist der Patient eine Herzbeteiligung (z.B. dilatative Kardiomyopathie) auf, so wird die Gabe von ACE-Hemmern, Beta-Blockern und ggf. Diuretika empfohlen, wie sie auch der Therapieempfehlung bei sonstigem Auftreten dieser Erkrankung entspricht. US-amerikanische Leitlinien empfehlen, dass auch Patienten, welche noch keine kardialen Auffälligkeiten zeigen, bereits prophylaktisch behandelt werden können. Jefferies et al. zeigten, dass sich eine Stabilisierung und sogar teilweise eine Normalisierung der linksventrikulären Funktion und Größe unter entsprechender Therapie einstellte. (Jefferies, Eidem et al. 2005)

An die Gabe von Bisphosphonaten sollte bei DMD-Patienten, die einen geringen Mineralgehalt der Knochen aufweisen, gedacht werden. Dies muss jedoch noch in größeren Studien verifiziert werden. (Goemans and Buyse 2014) Operative Therapiemaßnahmen werden in frühen Stadien nicht empfohlen, da in der postoperativen Erholungsphase ein Muskelabbau verstärkt erfolgt. Erst wenn das Gehen zunehmend erschwert bzw. eingeschränkt ist, wird eine chirurgische Intervention als sinnvoll erachtet. Dabei können sowohl die Skoliose der Wirbelsäule als auch die Sehnen der unteren Extremitäten operativ korrigiert werden. Der Benefit des Patienten aus der chirurgischen Therapie liegt in einer Erleichterung des Atmens, Sitzens und Gehens.

Wenn sich der Patient abgeschlagen und müde fühlt, Gewicht verliert, in der Nacht häufig erwacht oder an Kopfschmerzen leidet, weist er damit die typischen Symptome der alveolären Hypoventilation auf. Diese kann durch eine maschinengestützte Beatmung mit einem positiven Beatmungsdruck durch eine Maske oder Nasensonde behandelt werden.(Toussaint, Soudon et al. 2008) Die erfolgreichen Möglichkeiten dieser maschinellen Therapie der respiratorischen Insuffizienz haben wesentlich dazu beigetragen, dass sich die Häufigkeit der Todesursachen innerhalb dieser Patientengruppe hin zu den später einsetzenden kardialen Leiden verschiebt.(Bach 1994; Böhmeke 1995; Eagle, Baudouin et al. 2002; Mahrholdt, Wagner et al. 2005) Der Anteil an Patienten, die das 25. Lebensjahr erreichen, stieg seit den 1960er Jahren kontinuierlich von 0% auf 53% im Jahre 1990 an. Dies steht nachweislich u.a. mit den insgesamt verbesserten Therapieoptionen (insbesondere der Anwendung der nächtlichen Überdruck-Beatmung) in kausalem Zusammenhang. (Passamano, Taglia et al. 2012)

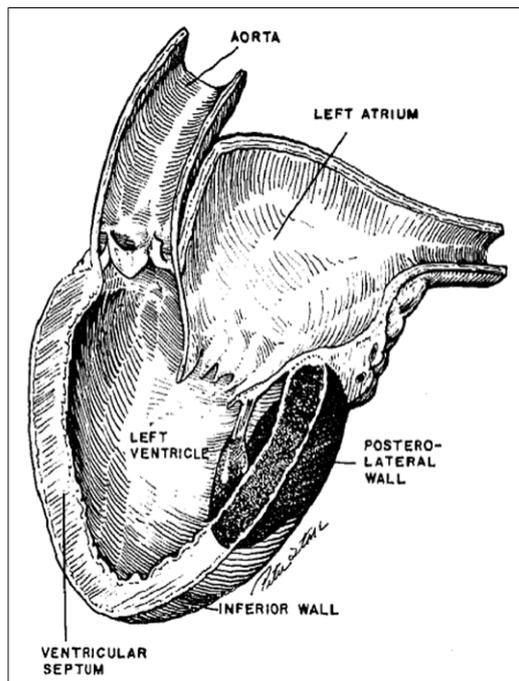
### **1.1.6 Kardiale Mitbeteiligung bei DMD bzw. BMD**

Muskeldystrophiepatienten entwickeln häufig eine sogenannte dilatative Kardiomyopathie (DCM). Die DCM ist durch eine Dilatation (Herzvergrößerung) mit einhergehender verringerter Ejektionsfraktion (Insuffizienz im Sinne einer Pumpschwäche) gekennzeichnet. Ursächlich dafür ist ein kardiales Remodelling, welches einen Ersatz des kontraktiven Herzmuskelgewebes (der Kardiomyozyten) durch Fett- und Bindegewebszellen beinhaltet. (Amato and Griggs 2011) Unbehandelt führt dieser Umbau zu einer (progressiven) Herzinsuffizienz, zu Herzrhythmusstörungen und prädisponiert so für den plötzlichen Herztod. Bei BMD-Patienten manifestiert sich die DCM erst ab dem zweiten Jahrzehnt und kann in Einzelfällen dann schnell tödlich sein. (Morrison 2011) V.a. aber betreiben BMD-Patienten mit einer nur milden Myopathie meist uneingeschränkt anstrengende Muskelaktivitäten, da sie sich ihrer kardialen Mitbeteiligung häufig nicht bewusst sind. Myokardzellen, die unter einem Dystrophinmangel leiden, werden jedoch durch die mechanische Beanspruchung geschädigt. (Melacini, Fanin et al. 1996)

Bereits in den 60er Jahren wurde anhand von post-mortem-Untersuchungen eine sehr charakteristische Fibrosierung des Herzmuskels bei DMD-Patienten im Bereich der basalen Inferolateralwand beschrieben (Abb. 3). (Frankel and Rosser 1976; Sanyal, Johnson et al. 1978; Yilmaz, Gdynia et al. 2008) Perloff et al. konnten mittels PET auch am lebenden Patienten zeigen, dass dort ein Umbau stattfindet. (Perloff, Henze et al. 1984) Die genaue Ursache für diese inferolateral akzentuierte Fibrosierung ist bisher nicht genau geklärt. (Perloff, Henze et al. 1984) Nishimura et al. war es möglich, die gleichen DMD-Patienten erst mittels TI-SPECT zu untersuchen und nach dem Versterben dieser Patienten eine histologische Untersuchung des Herzens durchzuführen. Die Präparate zeigten eine Fibrosierung und Einlagerung von Fett- und Bindegewebe vor allem (jedoch nicht ausschließlich) im posterolateralen Wandbereich des Herzens. (Nishimura, Yanagisawa et al. 2001)

Yasuda et al. zeigten, dass intakte Herzmuskelzellen, die einen Dystrophinmangel haben, sensibel auf einen Anstieg des Calciums mit Zellkontraktion und Apoptose reagieren. (Yasuda, Townsend et al. 2005)

Möglicherweise spielen unterschiedliche segmentale Druckverhältnisse sowie Unterschiede im segmentalen Kontraktionsverhalten des linken Ventrikels eine entscheidende Rolle. (Nishimura, Yanagisawa et al. 2001; Yilmaz and Sechtem 2012)



**Abbildung 4: Eigenhändige Skizze von Hrn. Perloff eines MD-Herzens aus dem Jahre 1967; Schwarz schraffiert ist das linksventrikuläre Myokard, welche bei DMD-Patienten fibrosiert ist.**

Zur Vorbeugung der Verschlechterung der Pumpfunktion wird nach Empfehlung der American Heart Association häufig eine medikamentöse Behandlung mit ACE-Hemmern und  $\beta$ -Blockern durchgeführt wobei der therapeutische Nutzen bei Vorliegen dieser genetischen Erkrankung bisher nicht abschließend geklärt und vermutlich eher limitiert.

### **1.1.7 Bisherige diagnostische Möglichkeiten**

Früher war man auf klinische und histologische Untersuchungen angewiesen. Bereits 1879 beschrieb Gowers die spezifischen Bewegungsmuster, Gowers-Manöver (Abb. 2.), und das histologische Bild eines durch die Muskeldystrophie veränderten Muskels (Abb.7).(Gowers 1879) Heute beginnt die Diagnostik der Muskeldystrophie immer noch mit einer klinisch-neurologischen Untersuchung, bei der der Arzt den Patienten im Flur rennen, springen und vom Boden aufstehen lässt, auch die Beobachtung des Treppensteigens ist für die Diagnostik aufschlussreich. Im Rahmen einer Elektromyographie kann die elektrische Muskelaktivität gemessen werden. Dabei kann man entscheiden, ob die Funktionsstörung eher muskulärer oder eher neurologischer Genese ist. Um die Nervenleitgeschwindigkeit und somit die Funktionstüchtigkeit der Nerven zu testen, werden die Patienten mithilfe der Elektroneurographie untersucht.

Laborchemisch können verschiedene Analysen durchgeführt werden. Es gibt Hinweise, dass sich erhöhte Creatinkinase-Werte ergeben, wenn es durch einen Dystrophinmangel zu einer Leckage der Zellmembran kommt.(Sieb 2009) Bei der Bestimmung der Creatinkinase (CK) aus dem Blutserum fällt eine bis zu 20-fache Erhöhung auf, die praktisch immer messbar (hohe Sensitivität), jedoch nicht besonders ursachenspezifisch (geringe Spezifität) ist. (Amato and Griggs 2011)

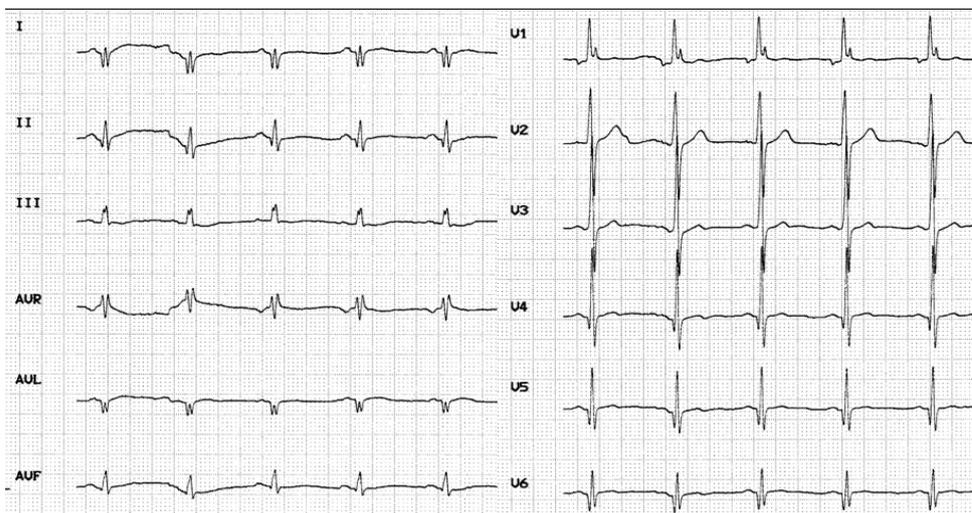
Eine Muskelbiopsie wird häufig im Bereich der hypertrophierten Wadenmuskulatur entnommen. Anhand immunohistochemischer Dystrophin-Färbungen lässt sich das Ausmaß der Dystrophin-Minderexpression beurteilen. Bei Bedarf kann die Dystrophinmenge immunohistochemisch bzw. mittels Western-Blotting nachgewiesen werden.

Da es sich bei der Muskeldystrophie um eine genetische Erkrankung handelt, ist es möglich, mittels einer molekulargenetischen DNA-Analyse abzuklären, um welchen Defekt es sich handelt. (Mortier 1994) Gegenstand aktueller Forschung ist es, das Risiko bzw. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer DCM bzw. einer Kardiomyopathie in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Dystrophin-Gen-Mutation vorhersagen zu können. (Nigro, Comi et al. 1990; Jefferies, Eidem et al. 2005) Mit diesem Wissen wäre eine bessere Wahl der Therapie-Aggressivität und des Therapie-Zeitpunktes möglich.

### 1.1.7.1 Elektrokardiographie (EKG)

Die Elektrokardiographie ist ein Verfahren, die Herztätigkeit durch das Ableiten mit ihr einhergehender elektrischer Impulse, sowohl zeitlich als auch nach ihrer Intensität, sichtbar zu machen. Dies wird mit Hilfe von Potentialdifferenzen, die in der arbeitenden, vernetzten Arbeitsmuskulatur entstehen, durchgeführt. Im schlagenden Herzen entstehen Ionenströme, welche in ihrer Summe von der Körperoberfläche aufgegriffen und mit einem Elektrokardiogramm abgeleitet werden können.

Häufige EKG-Veränderungen (Abb. 5) beobachtet man bei DMD- bzw. BMD-Patienten. Sichtbar sind negative T-Wellen in V1-V3. (Bach 1995) Des Weiteren wird ein kompletter Rechtsschenkelblock häufig beobachtet. (Bach 1994) Tiefe Q-Wellen prägen ebenfalls das EKG. (Bach 1994; Bach 1994) Santos et al. untersuchten, in welcher Häufigkeit die einzelnen Veränderungen bei DMD-Patienten auftraten. Zu finden war ein kurzes PR-Intervall (18%), R-Zacken in V1 (30%), tiefe Q-Zacken in V6 (21%), Repolarisationsstörungen (55%), verlängerte QT-Intervalle (36%) und ein verbreiteter QRS-Komplex (24%). (Bach 1995).



**Abbildung 5: Typisches EKG eines DMD-Patienten, beachte R:S-Verhältnis >1 in Abl. V1 und tiefe Q-Zacken in Abl. I, aVL, V5-V6.**

Im Rahmen von ergänzenden Untersuchungen anhand von post-mortal entnommenem Herzmuskelgewebe fand man histopathologisch einen charakteristischen myokardialen Schaden, der v.a. vom epikardialen Drittel der inferolateralen linksventrikulären Wand ausging. (Frankel and Rosser 1976; Sanyal, Johnson et al. 1978; Perloff, Henze et al. 1984) Anhand dieser Befunde wurde geschlussfolgert, dass die registrierten EKG-Veränderungen mit der veränderten Struktur und Kontraktilität der Herzwand zusammenhängen. (Perloff, Roberts et al. 1967; Perloff, Henze et al. 1984)

In einer anderen Studie, welche 84 DMD-Patienten mit einem Beobachtungsintervall von über 76 Monaten und eine relativ hohe Sterberate von 27% innerhalb dieser Zeit umfasste, konnte gezeigt werden, dass keine prognostischen Vorhersagen anhand der registrierten EKG-Veränderungen getroffen werden konnten. (Corrado, Lissoni et al. 2002)

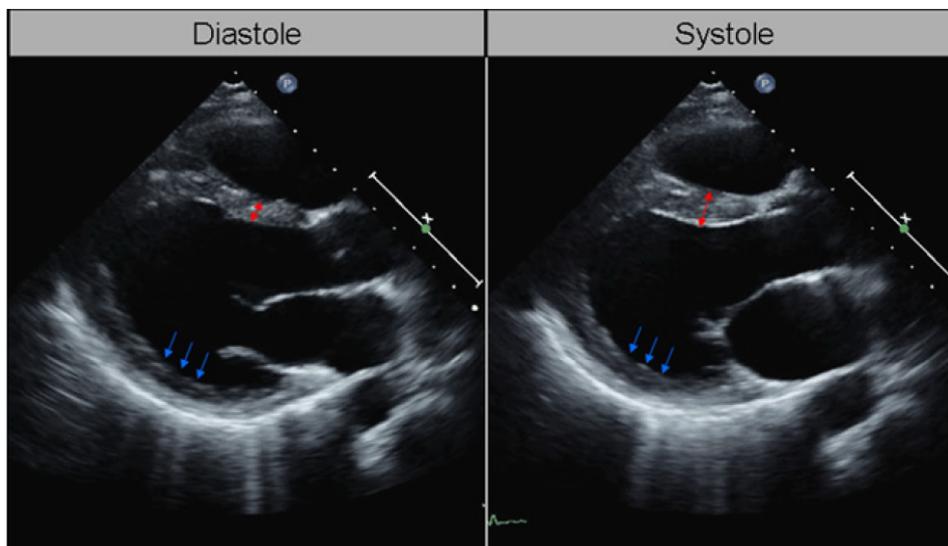
### 1.1.7.2 Echokardiographie (Echo)

Mit Hilfe von Ultraschallwellen, die über dem menschlichen Hörvermögen liegen (>20.000Hz), kann man Körpergewebe, sich schnell bewegende Strukturen und Blutströmungen auf einem Monitor sichtbar machen.

Um eine zweidimensionale Schnittbilddarstellung zu erhalten, benutzt man den B-Mode, der die zurückgeworfenen Signale in Grauwertstufen zu einem Bild umrechnet. 2D-Echo-Untersuchungen wurden in den ersten echokardiographischen Studien an Muskeldystrophiepatienten angewandt. In diesen Studien wurde gezeigt (Abb. 5), dass MD-Patienten sowohl eine fortschreitende linksventrikuläre Dilatation als auch eine verminderte systolische LV-Funktion aufwiesen. In einigen Fällen zeigte sich eine schnelle Verschlechterung mit teilweise letalem Ausgang. Die Bewegungsabnormitäten wurden vornehmlich in den posterioren und lateralen Wandsegmenten des linken Ventrikels gefunden dies steht in Übereinstimmung mit den segmentalen Befunden der o.a. Autopsie-Ergebnisse. (de Kermadec, Becane et al. 1994; Sasaki, Sakata et al. 1998) Selbst bei Patienten mit einer normalen systolischen Funktion konnte eine beeinträchtigte diastolische Funktion festgestellt werden. (Mertens, Ganame et al. 2008)

Bei der dilatativen Kardiomyopathie (DCM) erkennt man im B-Bild eine diffuse Dilatation des linken und ggf. auch des rechten Ventrikels mit diffus eingeschränkter Kontraktilität. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser kann gemessen werden, um im Verlauf Änderungen festzuhalten. Durch das mit der Erkrankung einhergehende niedrige linksventrikuläre Schlagvolumen fällt eine eher geringe Klappenseparation im M-Mode auf.

Zusammenfassend lässt sich in Bezug auf eine DCM zum gegenwärtigen Zeitpunkt sagen, dass die Diagnose sowohl durch ein- als auch durch zweidimensionale Echokardiographie-Methoden prinzipiell gestellt werden kann. Betont werden sollte jedoch, dass man durch die alleinige Durchführung einer Echokardiographie nicht zwischen einer nicht-ischämischen DCM und einer ischämischen Kardiomyopathie, wie sie z. B. bei einer koronaren Herzkrankheit auftreten kann, unterscheiden kann. (Böhmeke 1995) Mit dem Fortschreiten der Muskeldystrophie wird es schwieriger, das Schallfenster einzustellen und den Patienten richtig zu lagern. (Yilmaz and Sechtem 2012)



**Abbildung 6: Typische 2D-Echokardiographie eines BMD-Patienten in der parasternalen Langachse. Im Bereich der Anteroseptalwand ist eine normale systolische Wandverdickung zu erkennen (rote Pfeile), diese ist im Bereich der Inferolateralwand deutlich eingeschränkt (blaue Pfeile).**

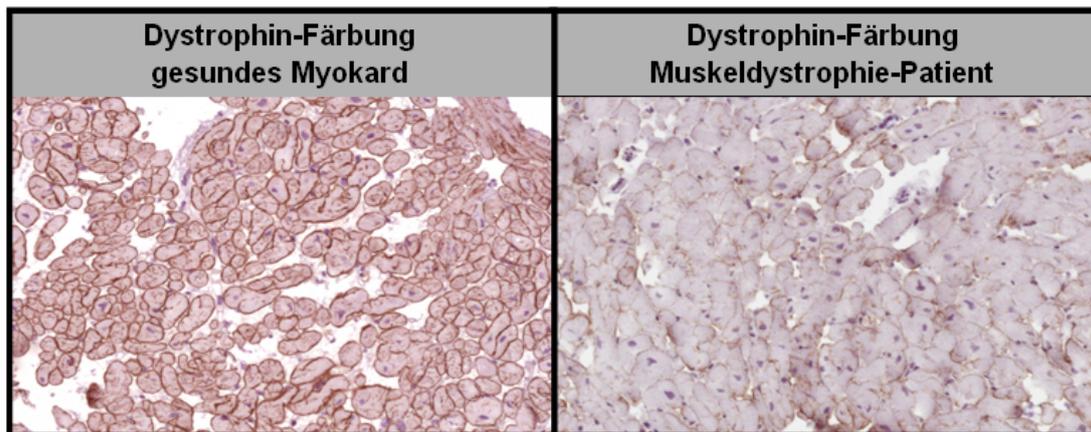
### **1.1.7.3 Herzkatheteruntersuchung (HKU) und Endomyokardbiopsie (EMB)**

Unter einer Herzkatheteruntersuchung versteht man eine invasive Untersuchung des Herzens und der Herzkranzgefäße unter Einsatz von Kontrastmittel. Man unterscheidet zwischen einer Rechts- und einer Linksherzkatheteruntersuchung, bei der Druckverhältnisse im jeweiligen Kreislauf bestimmt werden.

Bei einer Ventrikulographie können die Auswurffraktion und das Schlagvolumen des linken Ventrikels bestimmt werden und somit eine Quantifizierung einer linksventrikulären Dilatation durch das enddiastolische Volumen errechnet werden.

Einen wesentlichen Stellenwert nimmt die Koronarangiographie ein, welche koronare Gefäßwandveränderungen sichtbar machen kann. Die Möglichkeit, die Diagnostik mit der Therapie zu verbinden, wird bei der kombinierten Koronarangiographie/ Koronarangioplastie vereint. Hier wird nach ausführlicher Aufklärung eine Koronarangiographie und bei positiven Befund eine PTCA durchgeführt. (Bestehorn 1998; Böhm 2000)

Im Rahmen einer HKU besteht zudem die Möglichkeit, eine EMB zu entnehmen. Prinzipiell können EMBs links- als auch rechtsventrikulär entnommen werden. Durch entsprechende histologische, histochemische, immunhistochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen kann häufig die zugrundeliegende Ursache einer Kardiomyopathie genauer beurteilt werden. In der folgenden Abb. 7 sind die typischen histologischen Veränderungen im Falle einer Muskeldystrophie zu erkennen.



**Abbildung 7: Typisches EMB-Ergebnis bei einem MD-Patienten (rechts) im Vergleich zu einem herzgesunden Patienten (links). Die deutlich reduzierte Dystrophinfärbung im Bereich der Zellmembranen ist zu erkennen.**

## **1.2 Definition der Muskeldystrophie–Konduktorin**

Da die Muskeldystrophie X-chromosomal rezessiv vererbt wird, ist jede Tochter eines DMD- bzw. BMD-Patienten eine Überträgerin (=Konduktorin) der Muskeldystrophie. Das bedeutet, dass sie ein krankes X-Chromosom in sich trägt und dieses mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% an ihre Nachkommen weitervererben wird. Die Konduktorin selbst weist häufig keine klinischen Symptome auf, da ihr zweites gesundes X-Chromosom das kranke X-Chromosom in den meisten Fällen kompensieren kann. Bei ca. 10% der Konduktorinnen treten jedoch klinische Symptome auf.(Zierz 2003) Häufig wird das Auftreten von Symptomen bei MD-Konduktorinnen, nach der Lyon-Hypothese, auf eine nachteilige X-Inaktivierung (überwiegende Inaktivierung des gesunden X-Chromosoms) in bestimmten Geweben bzw. Organen zurückgeführt. (Hirsch-Kauffmann 2009)

### **1.2.1 Epidemiologische Angaben zum Konduktorinnenstatus**

Valide epidemiologische Daten zur Häufigkeit von MD-Konduktorinnen in einer bestimmten Population sind kaum verfügbar.

Asano et al. zeigten 1991, dass drei von acht Frauen (37,5%) aus Familien mit DMD- oder BMD-Vorkommen Überträgerinnen waren.(Dean and Bach 1996) Mittlerweile wird davon ausgegangen, dass es in ca. 1/3 der Fälle zu Spontanmutationen im Dystrophin-Gen der betroffenen Patienten kommt. Daher lässt sich der Rückschluss ziehen, dass in ca. 2/3 der Fälle die Mütter Konduktorinnen sein müssten.(Hirsch-Kauffmann 2009) González-Herrera et al. untersuchten in Mexiko Familien mit DMD und BMD und konnte zeigen, dass 66,7% der untersuchten Frauen einen Überträgerstatus aufwiesen. (Bach 2002) Diese Aussage bestätigten auch Norman et al., die 167 Mütter von DMD- und BMD-Patienten untersuchten und bei 119 (ca. 70%) einen Überträgerstatus feststellten.(Scott, Eagle et al. 2011)

Des Weiteren haben viele MD-Patienten noch weibliche Geschwister, welche mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% ebenfalls Konduktorinnen sind.

### **1.2.2 Klinische Symptome und Verlauf bei Konduktorinnen**

Nicht jede Konduktorin wird in ihrem Leben Symptome einer MD zeigen. Entnommenes Muskelgewebe von Überträgerinnen wurde untersucht und es fanden sich Dystrophin-defiziente Muskelfasern, jedoch keine Korrelation zwischen dem klinischen und histologischen Bild. Hoogerwaard schlägt vor, bei Überträgerinnen, bei denen die DNA-Analyse keine Aussage über das Überträgerinnenrisiko trifft, eine Muskelbiopsie auszuwerten, da 26% der Überträgerinnen Dystrophin-defiziente Muskelfasern aufweisen.(Hoogerwaard, Ginjaar et al. 2005) Dies bestätigt auch Zierz 2003, der postuliert, dass bei Konduktorinnen sowohl Dystrophin-positive als auch Dystrophin-negative Muskelfasern gefunden werden. Desweiteren sind die CK-Werte bei bis zu 95% der Überträgerinnen erhöht.(Zierz 2003) In einer größeren Studie wurden bei 22% von 129 untersuchten Überträgerinnen klinische Symptome erfasst. 17% von ihnen litten unter einer Skelettmuskelschwäche und 8% zeigten eine Herzbeteiligung. (Hoogerwaard, Bakker et al. 1999)

Der Beginn des erstmaligen Auftretens von Symptomen kann dabei stark variieren. Es gibt Patienten, die bereits im ersten Lebensjahrzehnt erkranken und andere die erst im vierten bzw. fünften Lebensjahrzehnt Symptome zeigen. Diese Symptome reichen von Muskelschmerzen bis zu Krämpfen und starker Muskelschwäche, so dass die Patienten im Extremfall sogar auf den Rollstuhl angewiesen sein können. Wenn bereits in den ersten beiden Lebensdekaden Symptome auftreten, so kann in der Folge von einem schweren Krankheitsverlauf ausgegangen werden. Bei auftretender Schwäche zeigt sich diese vor allem im Bereich der Muskulatur des Beckengürtels.(Bach, Alba et al. 1987; Hoogerwaard, Bakker et al. 1999)

Die Schulterpartie ist seltener und später betroffen als der Beckengürtel. Hoogerwaard et al. konnten zeigen, dass sowohl DMD als auch BMD-Konduktorinnen Muskelschwächen und Herzmuskelauffälligkeiten aufwiesen. (Hoogerwaard, Bakker et al. 1999) Sechs Jahre später zeigte sich eine DCM nur bei DMD-Überträgerinnen.(Hoogerwaard, Ginjaar et al. 2005)

Eine andere Studie aus dem Jahr 2007 hingegen zeigte, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen Konduktorinnen und der restlichen weiblichen Bevölkerung hinsichtlich der Häufigkeit von Herzerkrankungen gibt. In dieser Studie unterschieden sich die Probanden weder hinsichtlich ihrer Lebenserwartung, noch zeigten sie einen überdurchschnittlich hohen Anteil an kardial-bedingter Mortalität.(Holloway, Wilcox et al. 2008)

### **1.2.3 Kardiale Mitbeteiligung bei Konduktorinnen**

Bereits 1993 formulierten Mirabella et al. die These, dass Konduktorinnen vielleicht als einzige Erscheinungsform ihrer Dystrophin-Gen-Mutation eine DCM zeigen. Diese Studie stellte zwei DMD-Konduktorinnen vor, die erhöhte Blut-CK-Werte sowie kardial eine DCM aufwiesen und dabei keinerlei muskuläre Beschwerden angaben.(Mirabella, Servidei et al. 1993)

1995 fanden Nigro et al. in histologischen Präparaten von Überträgerinnen der DMD bzw. BMD nur ein Drittel (0.51g/100g Myoglobin im getrockneten Gewebe bei Konduktorinnen im Vergleich zu 1.53g/100g zur Normalgruppe) Myoglobin im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Eine Verminderung des Myoglobins weist auch auf eine Verminderung des Dystrophins hin.(Nigro, Di Somma et al. 1995)

Laut Studienlage ist die Häufigkeit, mit der Konduktorinnen eine kardiale Beteiligung zeigen, sehr unterschiedlich. Politano et al fanden bei 84% der Konduktorinnen kardiale Befunde, wobei lediglich 10% einer DCM entsprachen. (Politano, Nigro et al. 1996) Grain et al. wiederum konnten nur bei 18% pathologische Befunde nachweisen. (Grain, Cortina-Borja et al. 2001)

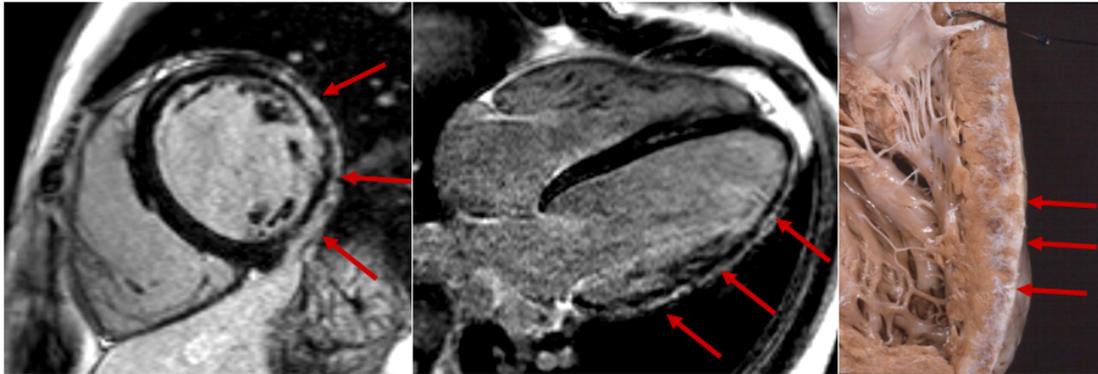
In der o.g. Studie von Hoogerwaard et al. konnte gezeigt werden, dass 23% der in den Niederlanden registrierten und an der Studie teilnehmenden MD-Konduktorinnen an einer Herzmuskelschwäche litten. Hierbei wurde zwischen einer DCM, die überraschenderweise nur DMD-Überträgerinnen aufwies, und einer linksventrikulären Dilatation ohne wesentliche Funktionseinschränkung unterschieden. Eine DCM wurde in dieser Studie definiert als dilatierter linker Ventrikel mit entweder eingeschränkter systolischer Funktion und/oder visuellem Nachweis einer globalen Hypokinesie und in 5% (8% DMD vs. 0% BMD) der Konduktorinnen beobachtet. Bei einem unerwartet hohen Prozentsatz von 18% (19% DMD vs. 16% BMD) wurde hingegen eine linksventrikuläre Dilatation gefunden. (Hoogerwaard, Bakker et al. 1999)

In einer ersten Herz-MRT-basierten Arbeit zeigten Yilmaz et al. am Beispiel einer DMD-Konduktorin und ihrem an DMD erkrankten Sohn, dass die betroffene Mutter - genauso wie ihr Sohn - eine regionale Hypokinesie und Myokardschädigung im Bereich der inferolateralen Wand aufweisen kann. (Yilmaz, Gdynia et al. 2010).

In einer über 16 Jahre angelegten Langzeitstudie untersuchten van Westrum et al. Überträgerinnen, die an einer DCM erkrankt waren. Im Mittel wurden die Patientinnen über 9 Jahre nachuntersucht. Diese Arbeitsgruppe kam zu dem Schluss, dass die kardiale Erkrankung ähnlich wie bei DMD- bzw. BMD-Patienten progredient verläuft. (Schade van Westrum, Hoogerwaard et al. 2011) Somit ist es auch für Überträgerinnen wichtig, regelmäßige Nachuntersuchungen durchführen zu lassen.

#### **1.2.4 Notwendigkeit neuer und verbesserter kardialer Diagnoseverfahren**

Für DMD- bzw. BMD-Patienten konnte bereits gezeigt werden, dass die kardiale Magnetresonanztomographie (CMR) zum frühzeitigen Erkennen einer beginnenden Kardiomyopathie der alleinigen Diagnostik mittels konventioneller Verfahren wie dem EKG bzw. der Echokardiographie überlegen ist. Möglich wird dies, da die CMR nicht nur eine akkurate Beurteilung von funktionellen Parametern (Herzgröße und -funktion), sondern gleichzeitig die Detektion struktureller Myokardveränderungen ermöglicht. Hervorzuheben ist insbesondere, dass das Verfahren ohne Strahlenbelastung für den Patienten abläuft. (Silva, Meira et al. 2007; Yilmaz and Sechem 2012) Die CMR ermöglicht eine hohe Reproduzierbarkeit. (Ley 2010) Insbesondere die Kontrastbildung nach Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels ermöglicht die Detektion von feinsten Myokardveränderungen wie sie z.B. bei der Muskeldystrophie in Form eines fibrolipomatösen Umbaus betont im Bereich der Inferolateralwand auftreten können (Abb. 8). (Gutberlet, Noeske et al. 2006; Yilmaz, Gdynia et al. 2008) In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass derartige strukturelle Veränderungen noch vor dem Auftreten von funktionellen Einschränkungen auftreten. (Yilmaz, Gdynia et al. 2008) Insofern kann mit konventionellen Verfahren wie dem EKG bzw. der Echokardiographie die Kardiomyopathie bei Muskeldystrophie häufig nur in einem fortgeschrittenen Stadium erkannt werden. (Yilmaz, Gdynia et al. 2010) Für eine erfolgreiche medikamentöse Therapie einer potentiell progressiven Kardiomyopathie ist die Detektion der Frühphase einer Erkrankung jedoch von entscheidender Bedeutung. (Yilmaz, Gdynia et al. 2008)



**Abbildung 8:** Kontrastverstärkte CMR-Aufnahme in der kurzen Achse (linkes Bild) und der langen Achse (mittleres Bild) zeigen die typische Myokardfibrose bei einem MD-Patienten im Bereich der subepikardialen Abschnitte (rote Pfeile) der linksventrikulären Inferolateralwand. Korrespondierend hierzu eine post-mortem-Herzaufnahme eines DMD-Patienten mit typischer Fibrosierung im Bereich der epikardialen Abschnitte der LV-Wand (rechtes Bild, rote Pfeile).

### **1.3 Beschreibung der Fragestellung und der Studienziele**

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Konduktorinnen der DMD bzw. BMD kardiologischen Untersuchungen unterzogen, die u.a. multiparametrische CMR-Untersuchungen umfassten. Wesentliches Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Häufigkeit, des Ausmaßes sowie der Ausprägung von Herzerkrankungen bei Konduktorinnen der DMD bzw. BMD basierend auf noninvasiven CMR-Untersuchungen.

## **2 Methodik**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Insgesamt 26 DMD- bzw. BMD-Konduktorinnen wurden im Rahmen der vorliegenden Studie mit dem Titel „Diagnostik kardialer Erkrankungen bei Konduktorinnen der Muskeldystrophie Typ Duchenne bzw. Typ Becker-Kiener durch routinemäßigen Einsatz der kardialen Magnetresonanztomographie“ am Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart im Zeitraum 01/2008 bis 12/2010 kardiologisch untersucht.

#### **2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Eingeschlossen wurden Mütter und weibliche Geschwister von DMD- bzw. BMD-Patienten (unabhängig von ihrer klinischen Symptomatik), bei denen der Konduktorinnenstatus durch entsprechende serologische bzw. molekulargenetische Untersuchungen mit Nachweis einer heterozygoten Dystrophin-Genmutation gesichert war.

Nicht teilnehmen durften Patienten mit bekannten CMR-Kontraindikationen wie Herzschrittmacher oder Defibrillatoren, cerebrale Metallclips bzw. -coils oder Cochleaimplantaten. Auch eine bekannte Gadolinium-Unverträglichkeit oder schwere Niereninsuffizienz sowie eine bekannte respiratorische Insuffizienz mit dauerhafter Beatmungspflicht zählten zu den Ausschlusskriterien. Eine bestehende Schwangerschaft führte zum Vertagen der Untersuchungen.

## 2.1.2 Studienablaufschemata

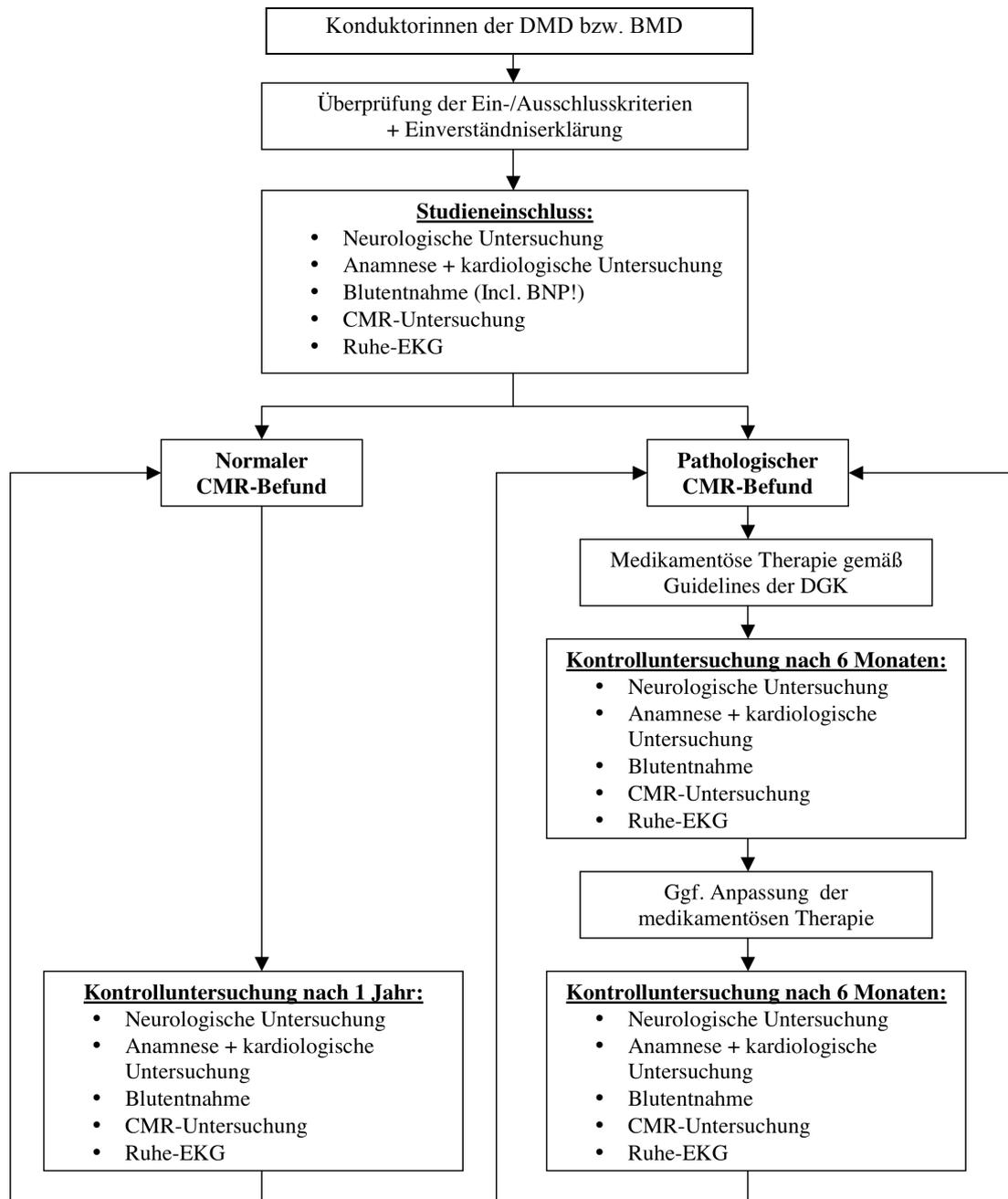


Abbildung 9 Schematischer Studienablauf

## 2.2 Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)

### 2.2.1 Historische Entwicklung der Magnetresonanztomographie

Bereits 1924 postulierte Pauli den Kernspin. Im Jahre 1946 wurde die magnetische Kernresonanz (nuclear magnetic resonance (NMR)) sowohl von Edward M. Purcell als auch von Felix Bloch unabhängig voneinander entdeckt. Beide wurden 1952 mit dem Nobelpreis für Physik geehrt.

Der weitere Entwicklungs-Verlauf zeigte sich wie folgt:

1973: P.C. Lauterbur „Entwicklung der Magnetresonanztomographie (MRT, auch Kernspintomographie)“.

1975: P.R. Bradley-Moore et al „Myokarduntersuchung mit <sup>201</sup>Thallium–Chlorid.

1983: Durchbruch der NMR zur klinischen Routine durch Verkürzung der Aufnahmezeiten von einer Stunde auf wenige Minuten und Entwicklung paramagnetischer Kontrastmittel für die NMR.

1984 integrierte man am Universitätsklinikum Berlin-Charlottenburg ein Kontrastmittel in die MRT-Untersuchung. Dieses Kontrastmittel stellt eine Verbindung von Gadolinium und einem DTPA-Komplex (Magnevist®) dar. (Weinmann, Brasch et al. 1984) Dieses Kontrastmittel wird noch heute verwendet.

Von Beginn an wurden mit dieser Technik auch kardiale Strukturen untersucht.(Eichstadt, Felix et al. 1987) Mit ultradünnen Kupferdrähten wurden erste Versuche unternommen, bei der Herzbildgebung eine EKG-Triggerung möglich zu machen.

2003: C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield „Nobelpreise für Physiologie bzw. Medizin für die Entwicklung der MRT“ (Eichstädt 2006; Rummeny 2006)

### 2.2.2 Physikalische Grundlagen der MRT

Für die MRT-Bildgebung benötigt man möglichst viele gleiche Atome, welche in einer Richtung auszurichten sind. Aufgrund seines einfachen Aufbaus sowie seiner Häufigkeit und Verteilung in Fett und Gewebwasser des menschlichen Körpers ist das Wasserstoffatom ( $^1\text{H}$ ) - das häufigste Isotop im menschlichen Körper - besonders für die MRT-Bildgebung geeignet. Außerdem weist es einen geeigneten Eigendrehimpuls (Kernspin) auf, der durch diesen Spin zu einem magnetischen Dipolmoment führt. Daher beruht die klinische MRT-Bildgebung in der Regel auf einer Protonenbildgebung.

Nach dem Anlegen eines starken äußeren Magnetfeldes  $B_0$  (wie z.B. in einer MRT-Röhre) richten sich die H-Isotope entlang dieses Magnetfeldes aus. Die Kerne „kreiseln“ sowohl um sich selbst als auch um die Hauptmagnetfeldachse. Ein Gleichgewichtszustand richtet sich entlang des Magnetfeldes aus.

Ein hochmagnetisches Wechselfeld, Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls), welches im MRT-Scanner mittels spezieller Spulen erzeugt wird, wird zusätzlich eingestrahlt, wodurch die Gleichgewichtslage der H-Isotope kippt und in einer anderen Ebene weiter rotiert. Die Dauer dieser Einstrahlung liegt bei einigen Millisekunden. Unmittelbar nach dem Abschalten des Pulses laufen zwei Prozesse ab. Der eine, auch unter der T1-Relaxationszeit bekannt, beschreibt das Verschwinden der sog. Längsmagnetisierung und ein Zurückfallen der H-Isotope in den alten Gleichgewichtszustand unter Energieabgabe. Dieser ist abhängig von der Gewebestruktur, da die Energieabgabe an das die Protonen umgebende Gitter erfolgt. Beim zweiten Prozess, der T2-Relaxation, wird keine Energie mit der Umgebung ausgetauscht. Beeinflusst werden lediglich nur die einzelnen Spins untereinander. Mit Hilfe einer Empfangsspule wird ein elektromagnetisches Signal empfangen, aus welchem MRT-Bilder errechnet werden können. Verantwortlich für die Signalstärke sind die sogenannte Längs- bzw. Quermagnetisierung sowie die Anzahl an H-Isotope. (Schick 2005; Schnackenburg 2005)

Bei den sog. Gradientenechosequenzen verzichtet man auf das Einstrahlen von HF-Impulsen um ein Echo zu generieren. Mit dieser Technik kann durch die Gradienten ein Echo erzeugt werden, welches mit den folgenden Messungen aussummiert wird. Dadurch wird ein langer Inversionsimpuls vermieden und es kommt zu verkürzten Messzeiten. Durch das fehlende Gleichrichten kann es allerdings zu Signalauslöschungen und Inhomogenitäten kommen. (Rasche 2009)

### **2.2.3 Spezielle MRT-Sequenzen für die Herzbildgebung**

Es werden primär EKG-getriggerte Sequenzen verwendet, um die kardiale Beschaffenheit wiederzugeben. (Lanzer, Barta et al. 1985) Eine beliebte und oft gewählte Sequenz sind die Turbo- oder Fast-Spinechosequenzen (TSE/FSE). Hierbei können sowohl T1- als auch T2-gewichtete Aufnahmen erzielt werden. Weitere wichtige Sequenzen sind die sogenannten Gradientenecho-Sequenzen, die u.a. bewegte Aufnahmen vom Herzen mit einer sehr hohen räumlichen und zeitlichen Auflösung ermöglichen. Die steady-state-free-precession (SSFP)-Gradientenechosequenz zeichnet sich durch eine hervorragende Kontrastschärfe zwischen oxygeniertem Blut und Gewebe aus. Durch diese Sequenz ist die Quantifizierung der Funktion sowohl des rechten als auch des linken Ventrikels möglich. Die Bildgebung nach i.v. Gabe eines Kontrastmittels, dem sogenannten Kontrastmittelverstärktem MRT (ce-MRT) nennt man late-gadolinium-enhancement (LGE). Das Kontrastmittel akkumuliert v.a. in denjenigen Myokardabschnitten, die einen vergrößerten Extrazellulärraum aufweisen, und kann mittels Inversion-Recovery-FLASH-Gradientenecho-Sequenzen (IR-FLASH) visualisiert werden. (Simonetti, Kim et al. 2001; Hunold 2010)

## **2.3 Technische Komponenten**

### **2.3.1 MRT-Scanner (incl. Spulen)**

Die im Rahmen dieser Studie erfolgten CMR-Untersuchungen wurden auf einem Siemens-Scanner (1.5-T Aera) mit einer 18-Element-Oberflächenspule durchgeführt.

## 2.3.2 Im Rahmen dieser Studie angewandte CMR-Sequenzen

**Tabelle 1 Angewandte CMR-Sequenzen in dieser Studie**

Reihenfolge	Sequenz	Bedeutung	Orientierung	Schicht- dicke
1.	Steady-state-free-precession (SSFP)-Gradientenecho - Sequenz	Bestimmung von Herzmaßen, Beurteilung der Herzfunktion	Kurzachsen und Langachsen	6mm (+4mm gap)
2.	T1-weighted inversion-recovery Gradientenecho-Sequenz	Nachweis von late-enhancement (LE) als Fibrose- /Nekrose-Marker (nach KM- Gabe)	Kurzachsen und Langachsen	10mm

### 2.3.2.1 Funktionelle Untersuchungen mittels cine-SSFP-Sequenz

Durch die extrem kurzen Repetitions- und Echozeiten (TR etwa 3ms) können mit den SSFP-Sequenzen Messungen mit sehr hoher zeitlicher und konsekutiv auch räumlicher Auflösung durchgeführt werden. Es können Einzelschichten oder Schichtstapel erfasst werden. Dadurch kann die Morphologie mit der Funktion in Verbindung gebracht werden. (Waltering 2010) Wandbewegungsstörungen können mit dieser Sequenz gut bestimmt werden, da das Kontrast- und Signal-Rausch-Verhältnis höher ist. (Ley 2010)

Im Rahmen dieser Studie wurde anhand der cine-SSFP-Aufnahmen ein sogenannter „global wall motion score“ (GWMS) bestimmt. Hierfür wurde ein 16-Segmentmodell für den linken Ventrikel benutzt und die Wandbewegung in jedem einzelnen Segment visuell entweder als normal = 0 Punkte, als hypokinetisch = 1 Punkt, als akinetisch = 2 Punkte oder als dyskinetisch = 3 Punkte eingestuft. Die Gesamtsumme der so erzielten Punkte wurde anschließend durch die Anzahl der Segmente (=16) dividiert, um den GWMS-Wert zu erhalten.

Ashford et al. untersuchten in einer prospektiven Studie MD-Patienten. Sie zeigten, dass mittels cine-imaging und CMR-tagging genaue und schnelle Messungen möglich sind. Es können regionale transmurale myokardiale Veränderungen des ganzen Herzkreislaufs vermessen werden.(Ashford, Liu et al. 2005)

### **2.3.2.2 Kontrastverstärkte Aufnahmen mittels IR-FLASH-Gradientenecho-Sequenz**

Die kernspintomographische Gewebecharakterisierung des Myokards erfolgt in erster Linie durch die Kontrast-CMR (ceCMR). Wesentliches Prinzip der ceCMR ist die Anreicherung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (KM) in Myokardarealen mit vergrößertem Extrazellulärraum (das sogenannte late-gadolinium-enhancement, LGE) wie z.B. bei Nekrose bzw. Fibrose oder einem ausgeprägten Gewebsödem - bei gleichzeitig fehlender KM-Anreicherung im gesunden Myokard.(Schäfers 2008) Auf diese Weise können auch sehr kleine Myokardschäden in vivo sicher diagnostiziert werden. Die ceCMR zeigt damit eine hohe Sensitivität.

Die ceCMR-Bildgebung fand bereits bei MD-Patienten erfolgreiche Anwendung. (Silva, Meira et al. 2007) Die Möglichkeiten der ceCMR und des CMR-taggings (ein Verfahren, das eine exakte Bewegungsanalyse des Herzens ermöglicht) wurden erstmalig von Hor et al. verglichen. (Hor, Wansapura et al. 2009) Selbst bei jungen DMD-Patienten (unter 10 Jahre alt) zeigte sich eine verringerte zirkumferenzielle Myokardelastizität im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Bei älteren Patienten ist eine geringere Myokardelastizität als auch eine verminderte linksventrikuläre systolische Ejektionsfraktion (LVEF) nachweisbar. Diejenigen Patienten, die sowohl eine linksventrikuläre Funktionsstörung als auch ein LGE aufwiesen, hatten die ausgeprägteste Reduktion der Myokardelastizität (gemessen mittels CMR-tagging). (Hagenbuch, Gottliebson et al. 2010)

### **2.3.3 Herz- bzw. Aufnahmeebenen**

Um eine gute CMR-Untersuchung durchführen zu können, müssen von Anfang an die erforderlichen Schnittebenen optimal geplant werden. Sobald eine Kurzsachsenschnittebene („short axis view“) des Herzens konstruiert ist, kann man mittels cine-SSFP-Sequenzen von der Herzbasis bis zur -spitze einzelne Kurzsachsen-Aufnahmen durchführen. Mit einem solchen „stack“ von aufeinander folgenden Kurzsachsen kann die Volumetrie (Bestimmung von Volumina und Muskelmasse) sowohl für den LV als auch RV durchgeführt werden.

Beim Vierkammerblick (lange Achse des linken und rechten Ventrikels) wird die Achse senkrecht durch die Kurzsachsenschnitte und durch die maximale Querausdehnung des linken und rechten Ventrikels gelegt. Dadurch erhält man mit der cine-SSFP-Sequenz gute Darstellungen von den Vorhöfen, den Ventrikeln, sowie der Mitral- und Trikuspidalklappe.

Der darauffolgende Zweikammerblick stellt die Längsachse des linken Vorhofes sowie des linken Ventrikels dar. Diese Aufnahme ermöglicht die Beurteilung der Mitralklappe, des linken Vorhofs und des linken Ventrikels.

Der Dreikammerblick (inklusive der linksventrikulären Ein- und Ausflusstrombahn) entsteht, wenn senkrecht auf den basalen Kurzsachsenschnitt durch die Aortenklappe und die Spitze des linken Ventrikels eine Achse gelegt wird. Mit dem Dreikammerblick können Aussagen zum linken Vorhof und Ventrikel, sowie der Mitral- und Aortenklappe, der Aorta ascendens und zum linksventrikulären Ein- und Ausflusstrakt getroffen werden. (Nassenstein 2007)

### **2.4 Ablauf einer CMR-Untersuchung**

Nach der Aufklärung und Abklärung von Allergien bzw. Kontraindikationen wird dem Patienten ein venöser Zugang für die spätere Gabe von Kontrastmittel gelegt. Am MRT-Gerät erfolgt der Anschluss des EKGs und der Zugang an den Kontrastmittelperfusomaten. Die eigentliche CMR-Untersuchung kann beginnen.

Da das Herz eine interindividuell unterschiedliche Lage im Thorax zeigt, ist es notwendig als erstes die oben aufgeführten Standardebenen zu bestimmen, anhand derer man weitere Aufnahmen erzielen kann. Das bedeutet, dass sich die Untersuchung an den Organachsen des Herzens orientiert und nicht an den Körperachsen.

Der Reihenfolge nach werden zunächst cine-SSFP-Aufnahmen in den Kurz- und Langachsen aquiriert. Danach erfolgt die intravenöse Gabe eines gadoliniumhaltigen Kontrastmittels (bis zu 0,3mmol/kg) mit anschließender erneuter Darstellung der Kurzachsenschnitte und der Langachsen mit T1-weighted inversion-recovery Gradientenecho-Sequenz im Rahmen der ceCMR-Aufnahmen, um das potentielle Vorhandensein von Myokardnarben durch den Nachweis von „late-gadolinium-enhancement“ (LGE) zu bestimmen.

#### **2.4.1 Auswertung der CMR-Untersuchung**

Die Auswertung einer CMR-Untersuchung erfolgt visuell, semiquantitativ und quantitativ. Sie beinhaltet immer morphologische und funktionelle Gesichtspunkte. So wird die Morphologie des Herzens samt der Klappen und der nahen Gefäße begutachtet. Um die Ejektionsfraktionen der Ventrikel zu quantifizieren und somit pathologische Werte zu erkennen erfolgt die Berechnung der LV- und RV-Volumetrie. Zeitgleich wird das links- bzw. rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen berechnet. Die Wandbewegung wird ebenso analysiert, um Störungen in ihrer Lokalisation und Ausprägung qualitativ und quantitativ beurteilen zu können. Die LGE-Aufnahmen ermöglichen die Detektion von strukturellen Myokardveränderungen. Die Auswertung kann visuell oder auch quantitativ mittels entsprechender Software erfolgen. Im Rahmen dieser Studie wurden die volumetrischen Auswertungen mit der Argus-Software (Fa. Siemens) und die LGE-Auswertungen mit der ImageJ-Software durchgeführt.

## **2.5 Datenanalyse und statistische Auswertung**

Die Daten für kontinuierliche Variablen werden als Mittelwerte in Ergänzung zu minimalen und maximalen Werten dargestellt, wohingegen kategoriale Variablen in Zahlen und Prozenten der Patienten ausgedrückt werden. Vergleiche zwischen Gruppen wurden unter Verwendung eines zweifach ungepaarten Student's t-test für normal verteilte Variablen sowie einem Mann-Whitney U test für nicht normal verteilte kontinuierliche Variablen vorgenommen. Für kategoriale Variablen benutzten wir, wo es angemessen war, den chi-square test und den Fisher's exact test. Der Vergleich zwischen zwei Gruppen wurde als statistisch signifikant bewertet, wenn der p-Wert  $<0,05$  war.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Es wurden insgesamt 26 MD-Überträgerinnen untersucht, von denen 16 Konduktorinnen der DMD und 10 der BMD waren. Die Altersspanne der Patientinnen lag zwischen 22 und 72 Jahren, im Median bei 43 Jahren.

#### 3.1.1 Charakteristika der DMD-Konduktorinnen

Die DMD-Konduktorinnen hatten ein Alter zwischen 22 und 57 Jahren, mit einem Median von 41 Jahren. Der BMI lag zwischen 22-36 kg/m<sup>2</sup>, wobei fünf Patientinnen (Nr. 3, 4, 7, 8, 9) an Übergewicht litten. Bis auf vier Patientinnen (Nr. 8, 10, 15, 16) war das Auftreten einer Muskeldystrophie innerhalb der Familie bekannt.

Die molekulargenetischen Untersuchungen ergaben folgende Verteilung:

Bei 14 Patientinnen fand man Deletionen (56%) bzw. Duplikationen (31%).

Neun DMD-Konduktorinnen wiesen Deletionen auf, dabei waren nachfolgende Exons betroffen: 43 (Nr. 7), 51 (Nr. 10), 48-50 (Nr. 6 und 13), 45-50 (Nr. 15), 9-28 (Nr. 16). Eine Deletion im Bereich der Exons 8-28 zeigten drei Patientinnen (Nr. 3, 4, 5).

Die Duplikationen betrafen folgende Exons: 8-11 (Nr. 2), 5-18 (Nr. 9) und 20-22 (Nr. 14) bei jeweils einer Patientin und das Exon 18-19 bei zwei Patientinnen (Nr. 11, 12).

Eine Punktmutation (6%) im Exon 55 des Dystrophin-Gens trat bei Patientin Nr. 1 auf.

Bei Patientin Nr. 8 war die molekulargenetische Analyse leider auf ein Deletions-Screening (keine Punktmutationsanalyse) limitiert worden.

Keine der untersuchten Patientinnen zeigte klinische Hinweise für eine Dyspnoe bzw. skelettale Muskelerkrankung.

Die Patientinnen Nr. 7 und 13 litten unter einer vorbekannten arteriellen Hypertonie. Beide hatten Deletionen, die eine auf Exon 43, die andere auf Exon 48-50. Ebenfalls eine Deletion aufweisende Patientin Nr. 5 gab eher unspezifische Brustbeschwerden (differentialdiagnostisch Angina pectoris) an.

**Tabelle 2 DMD–Konduktorinnen Charakteristika**

BMI = Body-Mass-Index; MD = Muskeldystrophie; CCS = Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association.

Patient Nr.	Alter [Jahre]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	familäres Vorkommen einer MD	Genetik	skelettale Muskel-erkrankung	vorher bekanntes Herzleiden	Angina pectoris	Dyspnoe
1	39	22	+	Punktmutation Exon 55	-	-	-	-
2	44	23	+	Duplikation Exon 8-11	-	-	-	-
3	57	35	+	Deletion Exon 8-28	-	-	-	-
4	29	36	+	Deletion Exon 8-28	-	-	-	-
5	26	24	+	Deletion Exon 8-28	-	-	+	-
6	23	25	+	Deletion Exon 49-50	-	-	-	-
7	46	32	-	Deletion Exon 43	-	Hypertonie	-	-
8	43	28	+	Keine Deletion	-	-	-	-
9	39	32	+	Duplikation Exon 5-18	-	-	-	-
10	47	24	-	Deletion Exon 51	-	-	-	-
11	48	22	+	Duplikation Exon 18-19	-	-	-	-
12	22	22	+	Duplikation Exon 18-19	-	-	-	-
13	46	24	+	Deletion Exon 48-50	-	Hypertonie	-	-
14	39	23	+	Duplikation Exon 20-22	-	-	-	-
15	43	23	-	Deletion Exon 45-50	-	-	-	-
16	35	23	-	Deletion Exon 9-28	-	-	-	-

### 3.1.2 Charakteristika der BMD-Konduktorinnen

Das Alter der BMD-Konduktorinnen lag zwischen 22 und 72 Jahren mit einem Median von 49 Jahren. Fünf (Nr. 1, 2, 3, 5, 9) lagen mit einem BMI über 25 kg/m<sup>2</sup> im adipösen Bereich. Eine Muskeldystrophie war bis auf Patientin Nr. 10 allen Patientinnen familiär bekannt.

Deletionen (70%) wurden im Bereich der folgenden Exons bei folgenden Patienten festgestellt: jeweils einmal im Bereich der Exons 45-48 (Nr.1), 45-51 (Nr.8) und 45-55 (Nr.9) vor. Je zwei Patientinnen hatten eine Deletion der Exons 45-47 (Nr. 3 und 10) und 48-55 (Nr. 4 und 5).

Einmal kam eine Duplikation (10%) vor, die bei Patientin Nr. 6 registriert wurde. Bei Patientin Nr. 7 wurde eine Punktmutation (10%) im Exon 29 nachgewiesen.

Bei insgesamt vier Patientinnen war bereits in der Vorgeschichte eine Herzerkrankung diskutiert worden. Bei Patient Nr. 2 waren in der Vorgeschichte vermehrte ventrikuläre Extrasystolen (VES) und eine Hypertonie registriert worden; bei Patient Nr. 3 hingegen fragliche Herzrhythmusstörungen sowie ein Mitralklappenprolaps. Klinische Beschwerden wurden nur von Patient Nr. 2 in Form von Angina pectoris und Dyspnoe angegeben.

**Tabelle 3 BMD–Konduktorinnen Charakteristika**

BMI = Body-Mass-Index; MD = Muskeldystrophie; CCS = Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association.

Patient Nr.	Alter [Jahre]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	familiäres Vorkommen einer MD	Genetik	Skelettale Muskel-erkrankung	vorher bekanntes Herzleiden	Angina pectoris	Dyspnoe
1	43	29	+	Deletion 45-48	Exon -	-	-	-
2	56	33	+	Keine bzw. Duplikation	Deletion -	VES und Hypertonie	-	-
3	58	27	+	Deletion 45-47	Exon -	HRST und Mitralprolaps	+	+
4	42	23	+	Deletion 48-55	Exon -	-	-	-
5	40	39	+	Deletion 48-55	Exon -	-	-	-
6	71	20	+	Duplikation 2-7	Exon -	-	-	-
7	54	24	+	Punktmutation Exon 29	-	-	-	-
8	44	23	+	Deletion 45-51	Exon -	+	-	-
9	22	28	+	Deletion 45-55	Exon -	-	-	-
10	72	24	-	Deletion 45-47	Exon -	+	-	-

### 3.2 Ergebnisse der serologischen Untersuchungen

Bei der serologischen Untersuchung wurden muskelspezifische Parameter und ein Entzündungsparameter untersucht. Bei zwei Drittel der untersuchten DMD-Konduktorinnen (Nr. 2, 3, 4, 5, 12, 13, 14, 15, 16) war der CK-Wert (>190U/L) erhöht. Bei keiner Patientin zeigte sich hingegen ein erhöhter TnT-Wert. Lediglich bei Patientin Nr. 16 war das CRP mit 1,5 mg/dL leicht erhöht. NT-proBNP, ein Herzinsuffizienz-Parameter, zeigte sich bei keiner Patientin über der Maximalgrenze von 1800 pg/ml.

**Tabelle 4 DMD – Konduktorinnen serologischer Befund**

CK = Creatinkinase; TnI = Troponin I; CRP = C-reaktive Protein; NT-proBNP = N-terminale pro Brain natriuretic peptide; EKG = Elektrokardiogramm; CMR = kardiale Magnetresonanztomographie.

Patient Nr.	Alter [Jahre]	CK [U/L]	TnT [ $\mu$ g/L]	CRP [mg/dL]	NT-proBNP [pg/mL]	pathologische EKG Zeichen	Pathologische CMR Befunde
1	39	73	-	0,1	-	-	-
2	44	220	0,01	0,1	449	-	+
3	57	410	0,01	0,2	37	-	+
4	29	236	-	0,2	16	-	-
5	26	1311	0,01	0,3	42	-	+
6	23	150	0,01	0,3	54	-	+
7	46	168	0,01	0,1	33	-	+
8	43	111	0,01	0,2	73	-	-
9	39	113	0,01	0,2	29	-	+
10	47	61	0,01	0,2	22	-	-
11	48	127	0,01	0,1	62	-	+
12	22	257	0,01	0,1	50	+	+
13	46	684	0,01	0,1	246	-	+
14	39	346	0,01	0,4	263	+	+
15	43	750	0,014	0,1	50	-	-
16	35	480	0,01	1,5	72	-	+

Bei den BMD-Konduktorinnen sehen die Befunde milder aus. Hier zeigten nur drei Patientinnen (Nr. 3, 5 und 9) einen pathologisch erhöhten CK-Wert. Weder der TnT- noch der NT-proBNP-Wert waren bei einer Patientin erhöht.

Der CRP-Wert lag bei Patientin Nr. 5 bei 0,9 mg/dL, was als erhöht anzusehen ist.

**Tabelle 5 BMD – Konduktorinnen allgemeiner Befund**

CK = Creatinkinase; TnI = Troponin I; CRP = C-reaktives Protein; NT-proBNP = N-terminale pro Brain natriuretic peptide; EKG = Elektrokardiogramm; CMR = kardiale Magnetresonanztomographie.

Patient Nr.	Alter [Jahre]	CK [U/L]	TnT [ $\mu$ g/L]	CRP [mg/dL]	NT-proBNP [pg/mL]	Pathologische EKG Zeichen	Pathologische CMR Befunde
1	43	81	0,01	0,2	70	-	+
2	56	124	0,01	0,3	105	-	-
3	58	368	0,01	0,4	318	-	-
4	42	129	0,01	0,1	8	-	-
5	40	202	0,01	0,9	472	+	-
6	71	135	0,01	0,3	340	-	-
7	54	111	0,01	0,1	27	-	-
8	44	55	0,01	0,1	71	-	-
9	22	910	0,01	0,2	119	-	+
10	72	123	0,005	0,1	225	-	-

### 3.3 EKG-Auswertungen

Bei den EKG–Auswertungen fielen nur bei zwei DMD-Konduktorinnen (Nr. 12 und 14) pathologische EKG-Veränderungen auf, was 13% des DMD-Kollektivs entspricht. Sowohl bei Patientin Nr. 12 als auch bei Nr. 14 war die T-Welle in den Ableitungen V1-V3 sowie aVL negativ. Bei der im nächsten Abschnitt ausführlicher dargestellten CMR-Untersuchung hingegen zeigte sich, dass 68% (11/16) der untersuchten DMD-Konduktorinnen einen pathologischen Befund bei der CMR-Untersuchung aufwiesen ( $p=0,003$  im Vgl. zu pathologischen EKG-Befunden). Bei beiden o.g. DMD-Konduktorinnen mit EKG-Veränderungen wurde i.R. der CMR-Untersuchungen eine subepikardiale KM-Anreicherung im Bereich der Lateralwand registriert.

Bei den BMD-Konduktorinnen fanden wir nur bei Patientin Nr. 5 (10%) einen inkompletten Rechtsschenkelblock sowie diskrete, nicht signifikante ST-Senkungen in V3-V5. Alle anderen BMD-Konduktorinnen boten unauffällige EKG-Befunde. Dem gegenüber wurde im Rahmen der CMR-Untersuchungen bei zwei BMD-Konduktorinnen (Nr. 1 und 9) ein pathologischer Befund registriert ( $p=0,99$  im Vgl. zu pathologischen EKG-Befunden).

### **3.4 Betrachtung der CMR-Ergebnisse**

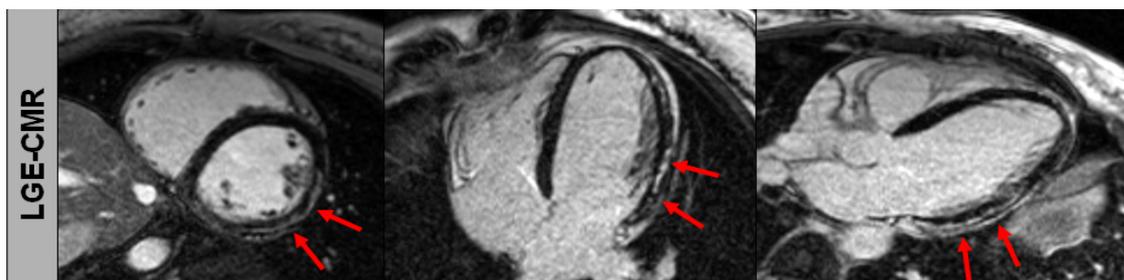
Insgesamt wurden bei 13 Konduktorinnen pathologische CMR-Befunde im Sinne einer eingeschränkten LV- bzw. RV-Funktion und/oder positivem Nachweis von LGE i.R. der ceCMR-Aufnahmen registriert. Eine genauere Betrachtung der CMR-Ergebnisse ergab Folgendes (siehe Tab. 6 und 7):

#### **3.4.1 CMR-Ergebnisse der DMD-Konduktorinnen**

Elf von 16 DMD-Konduktorinnen (69%) zeigten pathologische CMR-Ergebnisse (siehe Abb. 10).

- Patientin Nr. 2 hatte eine eingeschränkte LV-EF von 42% (Normbereich  $\geq 60\%$ ), ein positives LGE (von 23,4% bezogen auf die gesamte LV-Myokardmasse) im subepikardialen Bereich der basalen bis apikalen Inferolateralwand sowie deutliche regionale Wandbewegungsstörungen (GWMS=0,63).
- Die LVEF war bei Patientin Nr. 3 mit 59% minimal erniedrigt.
- Eine eingeschränkte RV-EF von 40% ebenso wie ein LGE von 9,3% wies Patientin Nr. 5 auf. Das LGE war subepikardial, teils transmural im Bereich der basalen Inferolateralwand sichtbar.
- Bei Patientin Nr. 7 war sowohl die LV-EF mit 57% als auch die RVEF mit 36% vermindert. Außerdem zeigte sich subepikardial bis intramural im Bereich der mittventrikulären Inferolateralwand ein LGE von 8,8% sowie eine Hypokinesie in einem Segment (GWMS=0,06).

- Eine leichte Verringerung der LV-EF (59%) zeigte sich bei Patientin Nr. 9. Des weiteren wies sie 2,3% LGE im subepikardial inferolateralen Bereich und ein GWMS von 0,06 auf.
- Ein LGE subepikardial im Bereich der basalen Lateralwand zeigte sich bei Patientin Nr. 11 (2,8%) und Patientin Nr. 12 (1,4%) ohne wesentliche Beeinträchtigung der LV-Funktion.
- Die LV-EF war bei Patientin Nr. 13 mit 54% verringert. Außerdem zeigt sich ein LGE (3,2%) flau intramural im Bereich der basalen Lateralwand. In drei Segmenten war eine Hypokinesie sichtbar (GWMS=0,19).
- Mit 51% war die LV-EF auch bei Patientin Nr. 14 reduziert. Bei ihr zeigte sich von subepikardial eine fleckige KM-Anreicherung im Bereich der gesamten Inferolateralwand. Es ergab sich ein LGE von 13,9%. Zusätzlich erkannte man in fünf Segmenten eine Hypokinesie, woraus sich ein GWMS von 0,31 ergab.
- Patientin Nr. 15 wies in einem Segment eine regionale Hypokinesie (GWMS=0,06), auf.
- In der basalen bis mittventrikulären Lateralwand zeigte sich bei Patientin Nr. 16 ein LGE mit einem Ausmaß von 3,2%. Ebenfalls konnte in zwei Segmenten eine Wandbewegungsstörung (GWMS=0,13) festgestellt werden.



**Abbildung 10** Kontrastverstärkte CMR-Aufnahmen in der kurzen Achse (linkes Bild) und langen Achse (mittleres und rechtes Bild) zeigen die typische Myokardfibrose bei einer DMD-Konduktorin im Bereich der subepikardialen Abschnitte (rote Pfeile) der linksventrikulären Inferolateralwand.

**Tabelle 6 DMD–Konduktorinnen CMR-Befunde**

LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV-EDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; RV-EF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RV-EDV = rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; GMWS = global wall motion score; LGE = Late Gadolinium Enhancement.

Patient Nr.	Alter [Jahre]	LV-EF (in %)	LV-EDV (in ml/m <sup>2</sup> )	LV-mass (in g/m <sup>2</sup> )	RV-EF (in %)	RV-EDV (in ml/m <sup>2</sup> )	GWMS	LGE (in %)
1	39	67	64,1	38,2	47	65,9	0,00	0,0
2	44	42	76,7	44,7	53	48,7	0,63	23,4
3	57	59	54,8	66,7	63	71,4	0,00	0,0
4	29	75	64,3	42,4	68	60,0	0,00	0,0
5	26	66	61,1	43,2	40	60,0	0,00	9,3
6	23	59	59,5	37,9	46	48,0	0,06	0,0
7	46	57	68,6	57,3	36	75,5	0,06	8,8
8	43	64	63,3	45,6	50	62,2	0,00	0,0
9	39	59	59,5	41,0	47	45,7	0,06	2,3
10	47	63	61,9	40,0	60	45,6	0,00	0,0
11	48	66	63,3	40,0	47	58,9	0,00	2,8
12	22	75	88,1	48,8	54	79,4	0,00	1,4
13	46	54	106,7	76,7	50	90,6	0,19	3,2
14	39	51	97,1	60,0	60	78,2	0,31	13,9
15	43	66	73,7	34,2	55	72,6	0,06	0,0
16	35	69	78,0	40,5	58	97,0	0,13	3,243

### 3.4.2 CMR-Ergebnisse der BMD-Konduktorinnen

Bei den BMD-Konduktorinnen wiesen nur zwei von 10 Patientinnen (20%) ein pathologisches CMR-Ergebnis auf.

Dies war einmal bei Patientin Nr. 1 der Fall, da sie eine eingeschränkte LVEF von 54% zeigte und zum anderen bei Patientin Nr. 9, bei der ein LGE von 1,3% subepikardial im Bereich der basalen Inferolateralwand festgestellt werden konnte.

**Tabelle 7 BMD–Konduktorinnen CMR-Befunde**

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV-EDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; RVEF = rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion; RV-EDV = rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; GMWS = global wall motion score; LGE = Late Gadolinium Enhancement.

Patient Nr.	Alter [Jahre]	LV-EF (in %)	LV-EDV (in ml/m <sup>2</sup> )	LV-mass (in g/m <sup>2</sup> )	RV-EF (in %)	RV-EDV (in ml/m <sup>2</sup> )	GWMS	LGE (in %)
1	43	54	70,6	44,1	51	74,1	0,00	0,0
2	56	86	55,5	50,0	68	73,5	0,00	0,0
3	58	75	57,2	36,1	61	72,2	0,00	0,0
4	42	72	82,1	49,5	68	94,2	0,00	0,0
5	40	66	71,3	47,5	63	79,2	0,00	0,0
6	71	68	62,5	51,3	46	66,3	0,00	0,0
7	54	66	68,9	55,6	73	62,2	0,00	0,0
8	44	77	81,1	52,2	86	61,1	0,00	0,0
9	22	67	61,5	43,0	65	73,5	0,00	1,3
10	72	60	54,1	49,4	45	61,2	0,00	0,0

### 3.4.3 Vergleich der CMR-Befunde

Im Vergleich der CMR-Ergebnisse der DMD- und BMD-Konduktorinnen fällt auf, dass die DMD-Konduktorinnen häufiger pathologische CMR-Werte aufwiesen (69% der DMD-Überträgerinnen, aber nur 20% der BMD-Konduktorinnen; somit  $p=0,041$ ). Der Vergleich der Befunde zwischen DMD- und BMD-Konduktorinnen ist in Tab. 8 dargestellt. Signifikante Unterschiede wurden u.a. registriert für die LVEF und die RVEF, wobei die einzelnen Ejektionsfraktionen für die DMD-Konduktorinnen jeweils niedriger war.

Des weiteren war der GWMS bei DMD-Konduktorinnen signifikant höher ( $p=0,04$ ) und das Ausmaß an LGE ( $p=0,03$ ) signifikant größer.

Alle anderen Parameter unterschieden sich nicht signifikant.

**Tabelle 8 Vergleich der Befunde bei DMD – und BMD – Konduktorinnen**

Die Resultate werden als Mittelwerte in Ergänzung zu minimalen und maximalen Werten dargestellt

BMI = Body-Mass-Index; CK = Creatinkinase; TnT = Troponin T; NT-proBNP = N-terminale pro brain natriuretic peptide; LV-EF = linksventrikuläre Auswurfraction; LV-EDV = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; RV-EF = rechtsventrikuläre Auswurfraction; RV-EDV = rechtsventrikuläres enddiastolisches Volumen; GMWS = global wall motion score; LGE = late gadolinium enhancement.

	Alle Konduktorinnen n = 26	DMD Konduktorinnen n = 16	BMD Konduktorinnen n = 10	p value
Alter [Jahre]	43 (22 – 72)	41 (22 – 57)	49 (22 – 72)	0.08
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24 (20 – 39)	24 (22 – 36)	26 (20 – 39)	0.56
Total CK [U/L]	159 (55 – 1311)	228 (61 – 1311)	127 (55 – 910)	0.21
TnT [µg/L]	0.01 (0.005 – 0.014)	0.01 (0.005 – 0.014)	0.01 (0.005 – 0.01)	ns
NT-proBNP [pg/ml]	70 (8 – 472)	50 (16 – 449)	112 (8 – 472)	0.11
LV-EF [%]	66 (42 – 86)	64 (42 – 75)	68 (54 – 86)	0.05
LV-EDV [ml/m <sup>2</sup> ]	64 (54 – 107)	64 (55 – 107)	66 (54 – 82)	0.54
LV-mass [g/m <sup>2</sup> ]	45 (34 – 77)	43 (34 – 77)	49 (36 – 56)	0.29
RV-EF [%]	55 (36 – 86)	52 (36 – 68)	64 (45 – 86)	0.04
RV-EDV [ml/m <sup>2</sup> ]	69 (46 – 97)	64 (46 – 97)	73 (61 – 94)	0.27
GWMS	0 (0 – 0.63)	0.03 (0 – 0.63)	0 (0)	0.04
LGE [%]	0 (0 – 23)	2 (0 – 23)	0 (0 – 1)	0.03

### 3.5 Ergebnisse der Korrelationsuntersuchungen

Der Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsparametern und der Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von pathologischen CMR-Befunden wurde anhand von bivariaten Korrelationsuntersuchungen analysiert (Tab. 9). Hierbei ergab sich lediglich für den DMD-Konduktorinnen-Status eine signifikante Korrelation zu einem pathologischen CMR-Befund. Nicht signifikant hingegen blieben alle anderen Parameter, wie beispielsweise die Gesamt-CK oder das Vorhandensein von pathologischen EKG-Veränderungen oder das Alter der Patientin. Eine multivariable Analyse konnte aufgrund der begrenzten Fallzahl allerdings nicht durchgeführt werden.

**Tabelle 9 Zweidimensionale Beziehung zwischen den Grundcharakteristika und den pathologischen CMR Befunden**

r = Korrelationskoeffizient; p-value = Signifikanzwert

Kennwert	r	p value
Alter	-0.32	0.10
DMD - Konduktorin	+0.47	0.04
BMI	-0.02	0.93
Total CK	+0.33	0.08
TnT	+0.15	0.44
NT-proBNP	-0.05	0.79
pathologisches EKG	+0.1	0.99
Anwesenheit einer Angina	0	1
Anwesenheit einer Dyspnoe	-0.2	0.50

## 4 Diskussion

Bei der Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) bzw. Typ Becker-Kiener (BMD) handelt es sich um progressiv fortschreitende Muskelerkrankungen, bei denen Muskelgewebe abgebaut und durch Fett- bzw. Bindegewebe in Sinne eines Remodelings ersetzt wird. Die DMD stellt eine schwer verlaufende, die BMD eine eher mildere Verlaufsform der Erkrankung dar. In Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Erkrankung kommt es zu einer mehr oder minder starken klinischen Ausprägung, die mit progredienten Veränderungen sowohl im Bereich der Skelettmuskulatur als auch im Bereich der Herzmuskulatur einhergeht. (Mortier 1994)

Sowohl die DMD als auch die BMD werden X-chromosomal rezessiv vererbt, weshalb primär das betroffene männliche Geschlecht (mit nur einem X-Chromosom) eine starke klinische Ausprägung zeigt, während betroffene Frauen aufgrund ihres zweiten gesunden X-Chromosoms häufig „asymptomatische“ Konduktorinnen dieser Erkrankung darstellen. In einigen bisherigen Studien wurde gezeigt (Bushby, Thambyayah et al. 1991; Hoogerwaard, Bakker et al. 1999; Yilmaz, Gdynia et al. 2010), dass auch Überträgerinnen eine Krankheitsmanifestation bzw. das Auftreten von klinischen Symptomen aufweisen können und dass auch bei diesen Überträgerinnen Unterschiede in der klinischen Ausprägung zwischen der Duchenne- und der Becker-Kiener-Form zu bestehen scheinen. Hoogerwaard et al. zeigten beispielsweise in einer Studie, in der DMD- und BMD-Überträgerinnen mit Hilfe des EKG und der Echokardiographie untersucht wurden, dass v.a. eine Muskelschwäche und das Auftreten einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) häufige Symptome bzw. Befunde darstellten. Sie konnten zeigen, dass 19% der DMD-Überträgerinnen im Gegensatz zu 14% der BMD-Überträgerinnen eine Muskelschwäche aufwiesen. Eine kardiale Erkrankung im Sinne einer DCM wurde insgesamt seltener, aber ausschließlich bei DMD-Überträgerinnen (8%) beobachtet! (Hoogerwaard, Bakker et al. 1999)

In bisherigen Studien untersuchte man DMD- bzw. BMD-Konduktorinnen kardial fast ausschließlich mittels EKG bzw. der Echokardiographie. Eine der ersten größeren Studien führten Politano et al. bereits 1996 durch (Politano, Nigro et al. 1996). In dieser Studie zeigte sich, dass insgesamt bis zu 84% der 197 untersuchten Konduktorinnen kardiale Befunde offenbarten, die hinweisend auf eine latente bzw. manifeste kardiale Beteiligung waren. Bei genauer Betrachtung der Daten wurde eine eindeutige strukturell-funktionelle kardiale Erkrankung im Sinne einer DCM jedoch lediglich in 10% (n=19) der untersuchten 197 Konduktorinnen registriert. Überraschenderweise wiesen zudem DMD-Konduktorinnen mit 13/152 (~9%) Betroffenen gegenüber BMD-Konduktorinnen mit 5/45 (~11%) tendenziell seltener eine manifeste DCM auf. Auch ähnelte das klinische Ausprägungsmuster der Konduktorinnen dem der DMD- bzw. BMD-Patienten mit einer progressiven DCM. (Worton and Thompson 1988) Grain et al. hingegen registrierten in 18% der untersuchten Konduktorinnen pathologische Befunde. (Grain, Cortina-Borja et al. 2001) Insofern lässt sich festhalten, dass in bisherigen Studien sehr unterschiedliche Angaben hinsichtlich der Prävalenz von kardialen Erkrankungen bei DMD- bzw. BMD-Konduktorinnen gemacht wurden und auch die Frage, ob DMD-Konduktorinnen in Anbetracht des klinisch schwereren Verlaufs der DMD, eher eine kardiale Erkrankung aufweisen, bisher nicht suffizient beantwortet werden konnte.

Aufgrund der bekannten Limitationen der konventionellen Untersuchungsmethoden wie dem EKG (niedrige Sensitivität und Spezifität) oder der Echokardiographie (primär funktionelle Untersuchungen, Untersucher- und Schallfenster-Abhängigkeit) können verständlicherweise nicht alle kardial erkrankten Konduktorinnen valide identifiziert werden. So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass bei BMD-Patienten mithilfe der Echokardiographie pathologische Ergebnisse in 53,3% detektiert wurden. Die umfassende Untersuchung des gleichen Kollektivs mittels CMR zeigte jedoch, dass 80% der BMD-Patienten pathologische kardiale Befunde aufwiesen. (Bushby, Cleghorn et al. 1991)

Die CMR stellt ein neues diagnostisches Verfahren dar, das neben der Morphologie- und Funktionsbeurteilung des Herzens auch eine nicht-invasive Gewebecharakterisierung des Myokards ermöglicht. Die Gewebecharakterisierung ist insbesondere zur Zuordnung der Genese einer Herzinsuffizienz (ischämisch? nicht-ischämisch? entzündlich? toxisch? Speichererkrankung? etc.) von großer Bedeutung und kann derzeit durch kein anderes klinisch erprobtes nicht-invasives und zugleich strahlungsfreies Verfahren geleistet werden. Die Gewebecharakterisierung des Myokards erfolgt in erster Linie mittels der sogenannten Kontrast-CMR (ceCMR). Wesentliches Prinzip dieser ceCMR ist die Anreicherung von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel (KM) in Myokardarealen mit vergrößertem Extrazellulärraum. Diese findet man beispielsweise bei Nekrose, Fibrose oder der Ansammlung pathologischer Stoffwechselprodukte. Im gesunden Myokard finden sich dagegen keinerlei KM-Anreicherungen. Auf diese Weise können auch sehr kleine Myokardschäden in vivo sicher diagnostiziert werden. Neben diesen Möglichkeiten der Gewebecharakterisierung stellt die CMR zudem das Verfahren mit der besten Reproduzierbarkeit von Ergebnissen dar. Bisherige Studien haben eindeutig gezeigt, dass die Reliabilität von fast allen funktionellen Herzparametern mittels CMR gegenüber der Echokardiographie besser ist.(Ley 2010) Zudem ist die Quantifizierung der ventrikulären Volumina und Funktionen insbesondere bei Pat. mit reduzierter Herzfunktion mittels CMR präziser möglich als mittels der Echokardiographie.(Yilmaz, Gdynia et al. 2008)

Daher muss festgehalten werden, dass die CMR zum gegenwärtigen Zeitpunkt die geeignetste Methode für die Untersuchung und Kontrolle des Herzens sowohl bei MD-Patienten als auch bei den MD-Überträgerinnen ist. Bisher existieren jedoch nur einzelne Fallbeschreibungen mit CMR-Untersuchungen bei MD-Konduktorinnen; prospektive Studiendaten sind nicht verfügbar. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden daher Konduktorinnen der DMD bzw. BMD kardiologischen Untersuchungen unterzogen, die u.a. multi-parametrische CMR-Protokolle umfassten. Wesentliches Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Häufigkeit, des Ausmaßes sowie der Ausprägung von Herzerkrankungen bei Konduktorinnen der DMD bzw. BMD basierend auf nicht-invasiven CMR-Untersuchungen.

Bei ~23% der untersuchten Überträgerinnen waren in der Vorgeschichte teils sehr fragliche kardiale Beschwerden bzw. pathologische kardiale Befunde bekannt. Bei nur ~12% der Überträgerinnen wurden pathologische EKG-Veränderungen registriert. Bei genauerer Untersuchung des Herzens mit Hilfe der CMR konnten eindeutige pathologische Befunde im Sinne einer eingeschränkten LV- bzw. RV-Funktion und/oder des Vorhandenseins einer Myokardschädigung (positives LGE) bei insgesamt 50% ausgemacht werden. Ein pathologischer CMR-Befund (entweder eingeschränkte LV- bzw. RV-Funktion und/oder positives LGE) wurde bei ~69% der DMD- und bei ~20% der BMD-Konduktorinnen registriert ( $p=0.041$ ). Anhand von bivariaten Korrelationsuntersuchungen wurde der Zusammenhang zwischen einzelnen Patientencharakteristika und dem Auftreten pathologischer CMR-Befunde analysiert. Hierbei ergab sich lediglich für den DMD-Konduktorinnen-Status ein signifikanter Zusammenhang zu einem pathologischen CMR-Befund. Somit sind DMD-Konduktorinnen eindeutig eher für eine kardiale Erkrankung prädisponiert als BMD-Konduktorinnen.

Bei genauerer Betrachtung der beiden Kollektive wurde Folgendes festgestellt: Die LV-EF war bei ~44% der DMD-Konduktorinnen, hingegen nur bei 10% der BMD-Konduktorinnen eingeschränkt. Bei ~56% (9/16) der DMD-Überträgerinnen wurde eine Myokardschädigung (Nachweis eines positiven LGE mit einem Ausmaß von 1,4% bis 23,4%) registriert, wovon 6/9 (67%) dieser LGE-positiven DMD-Patientinnen zudem regionale Wandbewegungsstörungen (GWMS zwischen 0,06 und 0,31) zeigten. Zwei weitere DMD-Konduktorinnen hatten regionale Wandbewegungsstörungen (erhöhter GWMS) ohne LGE. Somit kann festgehalten werden, dass die Hälfte der untersuchten DMD-Konduktorinnen regionale myokardiale Wandbewegungsstörungen aufwies. Im Vergleich zu den DMD-Konduktorinnen sieht es bei den BMD-Überträgerinnen hingegen weniger gravierend aus. Bei dieser Gruppe zeigt keine einzige Probandin regionale Wandbewegungsstörungen und nur bei einer einzigen BMD-Konduktorin wurde der Nachweis von LGE (Ausmaß 1,3%) erbracht.

Im Rahmen der serologischen Untersuchungen war lediglich der Gesamt-CK-Wert auffällig. Bereits in der Studie von Hoogerwaard et al. war gezeigt worden, dass nicht nur MD-Patienten, sondern auch MD-Überträgerinnen eine erhöhte Gesamt-CK aufweisen können. (Bushby, Thambyayah et al. 1991) Diese Aussage belegen auch unsere Ergebnisse. Hier war bei 30% der BMD-Überträgerinnen und sogar bei 56% der DMD-Überträgerinnen der Gesamt-CK-Wert erhöht. Die anderen Parameter wie das kardiale Troponin T bzw. der Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP waren jedoch bei allen Konduktorinnen unauffällig.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden bei den MD-Konduktorinnen keine Muskelbiopsien durchgeführt, da es sich um vorwiegend „asymptomatische“ Personen handelte. Prinzipiell kann zur weiteren Abklärung, ob diese Überträgerinnen ein sog. „Mosaikmuster“ aus Dystrophin-exprimierenden und Dystrophin-negativen Muskelfasern aufweisen, eine Skelett- bzw. Herzmuskelbiopsie durchgeführt werden. In einigen früheren Studien konnte gezeigt werden, dass Konduktorinnen ein Mosaikmuster, d.h. ein Nebeneinander von Dystrophin-exprimierenden und Dystrophin-negativen Muskelfasern, aufweisen. Besonders wenn eine klinisch manifeste Muskelschwäche vorhanden ist (Bushby and Gardner-Medwin 1993; Gneccchi-Ruscione, Taylor et al. 1999; Anthony, Cirak et al. 2011), kann dieses Mosaik erkannt werden (Bushby, Gardner-Medwin et al. 1993; Bushby, Goodship et al. 1993). Wie bereits dargelegt, wird vermutet, dass das Ausmaß der Inaktivierung des X-Chromosoms mit dem „normalen/gesunden“ Dystrophin-Gen eine entscheidende Rolle für das Auftreten von klinischen bzw. pathologischen Befunden spielt, da theoretisch nur diejenigen Muskelzellen vom Dystrophindefekt betroffen sind, bei denen das X-Chromosom mit dem „normalen/gesunden“ Dystrophin-Gen inaktiviert ist.

Bei genauerer Betrachtung der Lokalisation und des Musters der Myokardschädigung kann festgehalten werden, dass die Ergebnisse unserer Studie eine erstaunliche Ähnlichkeit im Vergleich zu den bisher publizierten Befunden bei DMD- bzw. BMD-Patienten zeigen: Bei allen LGE-positiven MD-Konduktorinnen wurde, wie bei den MD-Patienten, eine charakteristische Myokardschädigung im Bereich der subepikardialen Anteile der Inferolateralwand beobachtet (siehe Abb. 8). Dieser interessante Sachverhalt war bereits in der Fallbeschreibung von Yilmaz et al., die eine Mutter (DMD-Konduktorin) und ihren DMD-Sohn umfasste, diskutiert worden. (Yilmaz, Gdynia et al. 2010) Bei dem an DMD erkrankten Sohn wurde eine Myokardschädigung im Bereich der linksventrikulären Inferolateralwand beobachtet. Zudem wurde in diesem Bereich eine regionale Hypokinesie registriert und die globale LVEF war auf 52% vermindert. Das gleiche klinische Bild zeigte sich bei der Mutter des erkrankten DMD-Patienten. Die Ejektionsfraktion des linken Ventrikels war bei ihr mit 45% ebenfalls vermindert. Eine schwere Hypokinesie mit entsprechendem LGE im Bereich der selben Myokardabschnitte bot sich wie bei ihr auch bei ihrem Sohn. (Yilmaz, Gdynia et al. 2010) Daher wurde geschlossen, dass auch MD-Überträgerinnen eine kardiale Beteiligung zeigen können, die mit dem zugrundeliegenden (heterozygoten) Dystrophin-Gendefekt zusammenhängen muss. Bei den von uns untersuchten Probandinnen zeigte sich, dass auch sie an der gleichen Stelle wie der oben genannte Sohn und dessen Mutter ein LGE aufwiesen. Diese Beobachtungen untermauern die Aussage, dass auch MD-Konduktorinnen eine kardiale Beteiligung aufweisen können, obwohl sie über ein gesundes X-Chromosom verfügen.

Die genaue Lokalisation des Gendefekts auf dem Dystrophin-Gen wurde bei den MD-Konduktorinnen ermittelt. Die Häufigkeit der Deletionen ist bei den Konduktorinnen (56% DMD vs. 70% BMD) ähnlich hoch wie bei den männlichen Betroffenen (60-70% DMD vs. 80-85% BMD). Unsere Daten erlauben jedoch keine eindeutige Aussage darüber, ob ein Zusammenhang zwischen zugrundeliegendem Genotyp und dem kardialen Phänotyp vorhanden ist. Am Beispiel der DMD-Konduktorinnen kann dies gut veranschaulicht werden. So zeigt sich bei einer Duplikation der Exons 8-11 ein LGE mit einem Ausmaß von ~23% bei der 44-jährigen Patientin Nr. 2; allerdings fällt das Ausmaß des LGE mit ~2% bei der 39-jährigen Patientin Nr. 9 mit der Duplikation 5-18 relativ gering aus, obwohl ein größerer Genabschnitt vom Dystrophindefekt betroffen ist. Die DMD-Patientinnen Nr. 3, 4 und 5 haben alle eine Deletion der Exons 8-28. Allerdings zeigte von diesen drei Patienten nur die Jüngste eine Herzbeteiligung. Das Ausmaß ihres LGE betrug ~9%. Diese Beobachtung bestätigt eher die Aussage, dass die Lokalisation des Dystrophin-Defektes sowie das Alter der Patientin für das Auftreten einer kardialen Erkrankung zumindest in unserem Kollektiv nicht entscheidend ist ( $p = 0,08$ ). Andererseits muss festgehalten werden, dass zwei DMD-Konduktorinnen mit einer Dystrophin-Duplikation in den Exons 18-19 recht ähnliche kardiale Befunde aufwiesen: Die 22-jährige Konduktorin zeigte ein LGE mit einem Ausmaß von ~1,4%, die Ältere (48 Jahre) ein LGE von ~2,8%. Keine der Beiden wies manifeste Wandbewegungsstörungen auf. Im Rahmen von zukünftigen Studien mit einer größeren Fallzahl muss daher geklärt werden, inwieweit der Genort mit der kardialen Ausprägung korreliert. Hierbei ist natürlich zu berücksichtigen, dass nicht die Lokalisation des Gendefekts alleine für die endgültige Struktur des exprimierten Dystrophin-Proteins entscheidend ist und dass u.a. epigenetische Faktoren wesentlich die Struktur des Dystrophin-Proteins und dadurch den kardialen Phänotyp beeinflussen können.

Studienlimitationen: Möglicherweise fallen unsere Ergebnisse wie bisher dargelegt aus, weil die Fallzahl dieser Studie eher klein ist. Andererseits muss festgehalten werden, dass dies die bisher größte Studie unter Einsatz des CMR-Verfahrens bei MD-Konduktorinnen darstellt. Um exaktere Daten ermitteln zu können, müsste die Fallzahl der Studie noch erweitert werden. Mit einer größeren Konduktorinnenanzahl könnte auch die Korrelation zwischen dem Genotyp und dem kardialen Phänotyp besser untersucht werden. Eine große Altersdifferenz liegt schon jetzt vor (22-72 Jahre), wodurch ein weites Spektrum geschaffen wird. Keine Aussage kann über die Ausprägung des kardialen Status bei MD-Konduktorinnen unter 22 Jahren getroffen werden, da keine jüngeren Patientinnen in unserer Studie untersucht wurden. Nolan et al. zeigten, allerdings mithilfe von EKG- und Echokardiographie-Untersuchungen an jungen Mädchen, dass diese keine pathologischen kardialen Anzeichen aufwiesen. (Ishikawa and Bach 2010) Zu klären wäre auch für dieses Kollektiv, ob man, wie unsere Erfahrungen vermuten lassen mit der CMR eine genauere Diagnose stellen kann.

Holloway et al. zeigten, dass Überträgerinnen keine verminderte Lebenserwartung haben. Diese Arbeitsgruppe fand keinen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der untersuchten und der erwarteten Überlebensrate, daher empfehlen sie keine Kontrolluntersuchung für Konduktorinnen. Diese Studie setzt sich aus Aufzeichnungen zusammen, die fehlerhaft gewesen sein könnten, da eventuell falsche Todesursachen auf den Todesscheinen standen. Dies scheint sehr wahrscheinlich, da die Datenmenge für die Studie ab 1855 ausgewertet wurde, aber eventuell nicht immer eine korrekte Todesursache angegeben werden konnte. (Holloway, Wilcox et al. 2008) In unserer Studie konnte gezeigt werden, dass auch Konduktorinnen der Muskeldystrophie eine kardiale Erkrankung aufweisen können, die mit einem Prozentsatz von 50% (DMD und BMD) nicht zu vernachlässigen ist. Da zudem das kardiale Schädigungsmuster demjenigen bei DMD- bzw. BMD-Patienten ähnelt und für diese Patienten kardiale Erkrankungen mittlerweile die Mortalitätsursache Nr. 1 darstellen, ist theoretisch davon auszugehen, dass kardiale Erkrankungen bei MD-Konduktorinnen ebenfalls prognostisch relevant sein dürften. Diese Hypothese muss jedoch in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Daher empfiehlt sich zum jetzigen Zeitpunkt sicherlich auch eine kardiale Kontrolle von Patientinnen, welche sich im Normbereich befinden. Im Falle von unauffälligen Befunden sollte spätestens alle 5 Jahre und im Falle pathologischer Befunde mindestens jährlich eine Kontrolluntersuchung durchgeführt werden. Durch diese Kontrollen kann eine möglicherweise schnelle Progression des Umbauprozesses erkannt werden und durch eine frühzeitige Medikamentengabe und eine angepasste Lebensweise unter Umständen der Fortschritt der Erkrankung zumindest verlangsamt werden.

## 5 Zusammenfassung und Ausblick

Sowohl die DMD als auch die BMD werden X-chromosomal rezessiv vererbt, weshalb primär das betroffene männliche Geschlecht (mit nur einem X-Chromosom) eine starke klinische Ausprägung zeigt, während betroffene Frauen aufgrund ihres zweiten gesunden X-Chromosoms häufig „asymptomatische“ Konduktorinnen dieser Erkrankung darstellen. In bisherigen Studien wurden sehr unterschiedliche Angaben hinsichtlich der Prävalenz von kardialen Erkrankungen bei DMD- bzw. BMD-Konduktorinnen gemacht.

Im Rahmen der hier vorgelegten Arbeit wurden erstmals kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)-Untersuchungen an einem überschaubaren Kollektiv an MD-Konduktorinnen durchgeführt. Die CMR-Untersuchung stellt ein modernes diagnostisches Verfahren dar, das neben der Morphologie- und Funktionsbeurteilung des Herzens auch eine nicht-invasive, strahlungsfreie Gewebecharakterisierung des Myokards ermöglicht.

Bei genauerer Untersuchung des Herzens mit Hilfe der CMR konnten eindeutige pathologische Befunde im Sinne einer eingeschränkten LV- bzw. RV-Funktion und/oder des Vorhandenseins einer Myokardschädigung (positives LGE) bei insgesamt 50% der Überträgerinnen ausgemacht werden. Ein pathologischer CMR-Befund (entweder eingeschränkte LV- bzw. RV-Funktion und/oder positives LGE) wurde bei ~69% der DMD- und bei ~20% der BMD-Konduktorinnen registriert ( $p=0.041$ ). Bei allen LGE-positiven MD-Konduktorinnen wurde eine Myokardschädigung im Bereich der subepikardialen Anteile der Inferolateralwand beobachtet. Da dieses kardiale Schädigungsmuster demjenigen bei DMD- bzw. BMD-Patienten ähnelt und für diese Patienten wiederum kardiale Erkrankungen mittlerweile die Mortalitätsursache Nr. 1 darstellen, ist theoretisch davon auszugehen, dass kardiale Erkrankungen bei MD-Konduktorinnen ebenfalls prognostisch relevant sein dürften. Diese Hypothese muss jedoch in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

Daher empfiehlt sich zum jetzigen Zeitpunkt kardiale Kontrollen unauffälliger Befunde spätestens alle 5 Jahre und im Falle pathologischer Befunde sogar jährlich durchzuführen. Durch diese Kontrollen kann möglicherweise bei Myokardveränderungen rechtzeitig mit der Medikation begonnen werden, um somit die Progression zu verlangsamen.

## 6 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1: Schematische Darstellung des Dystrophin-Sarkoglykan-Komplex mit intra- und extrazellulären Verbindungen .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildung 2: DMD-Patient mit typischem Gowers-Zeichen (Gowers 1879)</b>	<b>5</b>
<b>Abbildung 3: Patient mit Gnomenwaden (Gowers 1879) .....</b>	<b>6</b>
<b>Abbildung 4: Eigenhändige Skizze von Hrn. Perloff eines MD-Herzens aus dem Jahre 1967; Schwarz schraffiert ist das linksventrikuläre Myokard, welche bei DMD-Patienten fibrosiert ist. ....</b>	<b>11</b>
<b>Abbildung 5: Typisches EKG eines DMD-Patienten, beachte R:S-Verhältnis &gt;1 in Abl. V1 und tiefe Q-Zacken in Abl.I, aVL, V5-V6.....</b>	<b>14</b>
<b>Abbildung 6: Typische 2D-Echokardiographie eines BMD-Patienten in der parasternalen Langachse. Im Bereich der Anteroseptalwand ist eine normale systolische Wandverdickung zu erkennen (rote Pfeile), diese ist im Bereich der Inferolateralwand deutlich eingeschränkt (blaue Pfeile). .</b>	<b>17</b>
<b>Abbildung 7: Typisches EMB-Ergebnis bei einem MD-Patienten (rechts) im Vergleich zu einem herzgesunden Patienten (links). Die deutlich reduzierte Dystrophinfärbung im Bereich der Zellmembranen ist zu erkennen.....</b>	<b>19</b>
<b>Abbildung 8: Kontrastverstärkte CMR-Aufnahme in der kurzen Achse (linkes Bild) und der langen Achse (mittleres Bild) zeigen die typische Myokardfibrose bei einem MD-Patienten im Bereich der subepikardialen Abschnitte (rote Pfeile) der linksventrikulären Inferolateralwand. Korrespondierend hierzu eine post-mortem-Herzaufnahme eines DMD-Patienten mit typischer Fibrosierung im Bereich der epikardialen Abschnitte der LV-Wand (rechtes Bild, rote Pfeile).....</b>	<b>25</b>
<b>Abbildung 9 Schematischer Studienablauf.....</b>	<b>27</b>
<b>Abbildung 10 Kontrastverstärkte CMR-Aufnahmen in der kurzen Achse (linkes Bild) und langen Achse (mittleres und rechtes Bild) zeigen die typische Myokardfibrose bei einer DMD-Konduktorin im Bereich der subepikardialen Abschnitte (rote Pfeile) der linksventrikulären Inferolateralwand. ....</b>	<b>44</b>

## **7 Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1 Angewandte CMR-Sequenzen in dieser Studie .....</b>	<b>32</b>
<b>Tabelle 2 DMD–Konduktorinnen Charakteristika .....</b>	<b>38</b>
<b>Tabelle 3 BMD–Konduktorinnen Charakteristika .....</b>	<b>40</b>
<b>Tabelle 4 DMD – Konduktorinnen serologischer Befund .....</b>	<b>41</b>
<b>Tabelle 5 BMD – Konduktorinnen allgemeiner Befund .....</b>	<b>42</b>
<b>Tabelle 6 DMD–Konduktorinnen CMR-Befunde.....</b>	<b>45</b>
<b>Tabelle 7 BMD–Konduktorinnen CMR-Befunde.....</b>	<b>46</b>
<b>Tabelle 8 Vergleich der Befunde bei DMD – und BMD – Konduktorinnen</b>	<b>47</b>
<b>Tabelle 9 Zweidimensionale Beziehung zwischen den Grundcharakteristika und den pathologischen CMR Befunden .....</b>	<b>48</b>

## 8 Literaturverzeichnis

- Aartsma-Rus, A., J. C. Van Deutekom, et al. (2006). "Entries in the Leiden Duchenne muscular dystrophy mutation database: an overview of mutation types and paradoxical cases that confirm the reading-frame rule." Muscle & nerve **34**(2): 135-144.
- Amato, A. A. and R. C. Griggs (2011). "Overview of the muscular dystrophies." Handbook of clinical neurology **101**: 1-9.
- Anthony, K., S. Cirak, et al. (2011). "Dystrophin quantification and clinical correlations in Becker muscular dystrophy: implications for clinical trials." Brain : a journal of neurology **134**(Pt 12): 3547-3559.
- Ashford, M. W., Jr., W. Liu, et al. (2005). "Occult cardiac contractile dysfunction in dystrophin-deficient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging." Circulation **112**(16): 2462-2467.
- Bach, J. R. (1994). "Update and perspective on noninvasive respiratory muscle aids. Part 2: The expiratory aids." Chest **105**(5): 1538-1544.
- Bach, J. R. (1994). "Update and perspectives on noninvasive respiratory muscle aids. Part 1: The inspiratory aids." Chest **105**(4): 1230-1240.
- Bach, J. R. (1995). "Amyotrophic lateral sclerosis: predictors for prolongation of life by noninvasive respiratory aids." Archives of physical medicine and rehabilitation **76**(9): 828-832.
- Bach, J. R. (1995). "Respiratory muscle aids for the prevention of pulmonary morbidity and mortality." Seminars in neurology **15**(1): 72-83.
- Bach, J. R. (2002). "Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS." Chest **122**(1): 92-98.
- Bach, J. R., A. S. Alba, et al. (1987). "Glossopharyngeal breathing and noninvasive aids in the management of post-polio respiratory insufficiency." Birth defects original article series **23**(4): 99-113.
- Berlit, P. (2007). Basiswissen Neurologie. Heidelberg, Springer Verlag.
- Besthorn, H.-P. (1998). Interventionelle Kardiologie. Stuttgart, Thieme.
- Böhm, M. (2000). Herzinsuffizienz. Stuttgart, Georg Thieme Verlag
- Böhmeke, T. W., K. (1995). Echokardiographie. Stuttgart, Thieme.
- Bushby, K., F. Muntoni, et al. (2003). "107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands." Neuromuscular disorders : NMD **13**(2): 166-172.
- Bushby, K. M., N. J. Cleghorn, et al. (1991). "Identification of a mutation in the promoter region of the dystrophin gene in a patient with atypical Becker muscular dystrophy." Human genetics **88**(2): 195-199.
- Bushby, K. M. and D. Gardner-Medwin (1993). "The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. I. Natural history." Journal of neurology **240**(2): 98-104.

- Bushby, K. M., D. Gardner-Medwin, et al. (1993). "The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. II. Correlation of phenotype with genetic and protein abnormalities." Journal of neurology **240**(2): 105-112.
- Bushby, K. M., J. A. Goodship, et al. (1993). "Variability in clinical, genetic and protein abnormalities in manifesting carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy." Neuromuscular disorders : NMD **3**(1): 57-64.
- Bushby, K. M., M. Thambyayah, et al. (1991). "Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy." Lancet **337**(8748): 1022-1024.
- Corrado, G., A. Lissoni, et al. (2002). "Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy." The American journal of cardiology **89**(7): 838-841.
- de Kermadec, J. M., H. M. Becane, et al. (1994). "Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: an echocardiographic study." American heart journal **127**(3): 618-623.
- Dean, S. and J. R. Bach (1996). "The use of noninvasive respiratory muscle aids in the management of patients with progressive neuromuscular diseases." Respiratory care clinics of North America **2**(2): 223-240.
- Duchenne (1867). "The Pathology of Paralysis with Muscular Degeneration (Paralysie Myosclerotique), or Paralysis with Apparent Hypertrophy." British medical journal **2**(363): 541-542.
- Dymarkowski, S. B., H. (2005). Cardiac MRI Physics. Clinical Cardiac MRI: With Interactive CD-ROM. S. D. Jan Bogaert, Andrew M. Taylor. Heidelberg, Springer.
- Eagle, M., S. V. Baudouin, et al. (2002). "Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation." Neuromuscular disorders : NMD **12**(10): 926-929.
- Eger K., T. K., Deschauer M., Schulte-Mattler W.J., Zierz S. (2006). Muskeldystrophien, Myotonien und metabolische Myopathien. Klinische Neurologie. P. Berlit. Heidelberg, Springer Medizin Verlag: 236-242.
- Eichstädt, H. S., T.; Weinmann H.J. ; Lehmkuhl, L.; Gutberlet M. (2006). "Kernspintomographie des Herzens (cMRT) und der Gefäße\* Teil 1 – Einführung in die Klinik und Grundlagen der Anwendung\*." Die Medizinische Welt – aus der Wissenschaft in die Praxis **57**(Bildgebung in der Kardiologie, Sucht im 21. Jahrhundert): 60-64.
- Eichstadt, H. W., R. Felix, et al. (1987). "Use of nuclear magnetic resonance imaging to show regression of hypertrophy with ramipril treatment." The American journal of cardiology **59**(10): 98D-103D.
- Emery, A. E. (1998). "The muscular dystrophies." BMJ **317**(7164): 991-995.
- Frahm, J., K. D. Merboldt, et al. (1990). "0.3-second FLASH MRI of the human heart." Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine **13**(1): 150-157.
- Frankel, K. A. and R. J. Rosser (1976). "The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis." Human pathology **7**(4): 375-386.

- Gnecchi-Ruscone, T., J. Taylor, et al. (1999). "Cardiomyopathy in duchenne, becker, and sarcoglycanopathies: a role for coronary dysfunction?" Muscle & nerve **22**(11): 1549-1556.
- Goemans, N. and G. Buyse (2014). "Current treatment and management of dystrophinopathies." Current treatment options in neurology **16**(5): 287.
- Gowers, W. (1879). "Clinical lecture on pseudohypertrophic muscular paralysis." Lancet **ii**: 73-75.
- Grain, L., M. Cortina-Borja, et al. (2001). "Cardiac abnormalities and skeletal muscle weakness in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies and controls." Neuromuscular disorders : NMD **11**(2): 186-191.
- Gutberlet, M., R. Noeske, et al. (2006). "Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla: feasibility and implications for clinical applications." Investigative radiology **41**(2): 154-167.
- Haase, A., J. Frahm, et al. (2011). "FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. 1986." Journal of magnetic resonance **213**(2): 533-541.
- Hagenbuch, S. C., W. M. Gottliebson, et al. (2010). "Detection of progressive cardiac dysfunction by serial evaluation of circumferential strain in patients with Duchenne muscular dystrophy." The American journal of cardiology **105**(10): 1451-1455.
- Hirsch-Kauffmann, M., Schweiger M, Schweiger M-R (2009). Biologie und molekulare Medizin für Mediziner und Naturwissenschaftler: 74 Tabellen, Georg Thieme Verlag.
- Hoffman, E. P., R. H. Brown, Jr., et al. (1987). "Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus." Cell **51**(6): 919-928.
- Holloway, S. M., D. E. Wilcox, et al. (2008). "Life expectancy and death from cardiomyopathy amongst carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy in Scotland." Heart **94**(5): 633-636.
- Hombach, V. (2006). Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Kursbuch und Repetitorium. Stuttgart, Schattauer Verlag.
- Hoogerwaard, E. M., E. Bakker, et al. (1999). "Signs and symptoms of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy among carriers in The Netherlands: a cohort study." Lancet **353**(9170): 2116-2119.
- Hoogerwaard, E. M., I. B. Ginjaar, et al. (2005). "Dystrophin analysis in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy." Neurology **65**(12): 1984-1986.
- Hor, K. N., J. Wansapura, et al. (2009). "Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study." Journal of the American College of Cardiology **53**(14): 1204-1210.
- Hunold, P. (2010). Late Enhancement. Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren. M. Thelen. Stuttgart, Georg Thieme Verlag.

- Ishikawa, Y. and J. R. Bach (2010). "Physical medicine respiratory muscle aids to avert respiratory complications of pediatric chest wall and vertebral deformity and muscle dysfunction." European journal of physical and rehabilitation medicine **46**(4): 581-597.
- Jefferies, J. L., B. W. Eidem, et al. (2005). "Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy." Circulation **112**(18): 2799-2804.
- Koenig, M., E. P. Hoffman, et al. (1987). "Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals." Cell **50**(3): 509-517.
- Lanzer, P., C. Barta, et al. (1985). "ECG-synchronized cardiac MR imaging: method and evaluation." Radiology **155**(3): 681-686.
- Ley, S. K., K.-F. (2010). Funktion. Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren. M. Thelen. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 105-114.
- Li, M., Y. Cai, et al. (2013). "A novel treatment regimen for Duchenne muscular dystrophy." Neuroreport **24**(16): 924-927.
- Mahrholdt, H., A. Wagner, et al. (2005). "Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies." European heart journal **26**(15): 1461-1474.
- Manzur, A. Y., T. Kuntzer, et al. (2008). "Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy." The Cochrane database of systematic reviews(1): CD003725.
- McNally, E. M. (2008). "Duchenne muscular dystrophy: how bad is the heart?" Heart **94**(8): 976-977.
- Melacini, P., M. Fanin, et al. (1996). "Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy." Circulation **94**(12): 3168-3175.
- Mertens, L., J. Ganame, et al. (2008). "Early regional myocardial dysfunction in young patients with Duchenne muscular dystrophy." Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography **21**(9): 1049-1054.
- Mirabella, M., S. Servidei, et al. (1993). "Cardiomyopathy may be the only clinical manifestation in female carriers of Duchenne muscular dystrophy." Neurology **43**(11): 2342-2345.
- Monaco, A. P., C. J. Bertelson, et al. (1988). "An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus." Genomics **2**(1): 90-95.
- Monaco, A. P., R. L. Neve, et al. (1986). "Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene." Nature **323**(6089): 646-650.
- Morrison, L. A. (2011). "Dystrophinopathies." Handbook of clinical neurology **101**: 11-39.
- Mortier, W., Ed. (1994). Muskel- und Nervenerkrankungen im Kindesalter.
- Nassenstein, K. (2007). Untersuchungsplannq. Stuttgart, Thieme.

- Nigro, G., L. I. Comi, et al. (1990). "The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy." International journal of cardiology **26**(3): 271-277.
- Nigro, G., L. I. Comi, et al. (1995). "Evaluation of the cardiomyopathy in Becker muscular dystrophy." Muscle & nerve **18**(3): 283-291.
- Nigro, G., S. Di Somma, et al. (1995). "Structural basis of cardiomyopathy in Duchenne/Becker carriers. Endomyocardial biopsy evaluation." Annals of the New York Academy of Sciences **752**: 108-110.
- Nigro, G., L. Politano, et al. (1994). "Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy." Neuromuscular disorders : NMD **4**(4): 371-379.
- Nishimura, T., A. Yanagisawa, et al. (2001). "Thallium-201 single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with duchenne's progressive muscular dystrophy: a histopathologic correlation study." Japanese circulation journal **65**(2): 99-105.
- Passamano, L., A. Taglia, et al. (2012). "Improvement of survival in Duchenne Muscular Dystrophy: retrospective analysis of 835 patients." Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology / edited by the Gaetano Conte Academy for the study of striated muscle diseases **31**(2): 121-125.
- Perloff, J. K., E. Henze, et al. (1984). "Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging." Circulation **69**(1): 33-42.
- Perloff, J. K., W. C. Roberts, et al. (1967). "The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. An electrocardiographic-pathologic correlative study." The American journal of medicine **42**(2): 179-188.
- Politano, L., V. Nigro, et al. (1996). "Development of cardiomyopathy in female carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophies." JAMA : the journal of the American Medical Association **275**(17): 1335-1338.
- Rasche, V. B., J.; Merkle, N.; Schnackenburg, B. (2009). Technische Grundlagen. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie. V. Hombach, Schattauer Verlag.
- Rummeny, E. J. R., Peter; Heindel, Walter (2006). Ganzkörper-MR-Tomographie. Stuttgart, Thieme.
- Sanyal, S. K., W. W. Johnson, et al. (1978). "An ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy." Circulation **57**(6): 1122-1129.
- Sasaki, K., K. Sakata, et al. (1998). "Sequential changes in cardiac structure and function in patients with Duchenne type muscular dystrophy: a two-dimensional echocardiographic study." American heart journal **135**(6 Pt 1): 937-944.
- Schade van Westrum, S. M., E. M. Hoogerwaard, et al. (2011). "Cardiac abnormalities in a follow-up study on carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy." Neurology **77**(1): 62-66.
- Schäfers, M. (2008). Nichtinvasive kardiale Bildgebung: Spektrum, Methodik, Indikation und Interpretation ; mit 25 Tabellen. Landsberg, Hüthig Jehle Rehm.

- Schick, F. (2005). "[The bases of magnetic resonance tomography]." Der Radiologe **45**(1): 69-86; quiz 87-68.
- Schnackenburg, B. (2005). Physikalische Grundlagen der MR-Bildgebung. Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Grundlagen-Technik-klinische Anwendung. H. V., Schattauer Verlag.
- Scott, E., M. Eagle, et al. (2011). "Development of a Functional Assessment Scale for Ambulatory Boys with Duchenne Muscular Dystrophy." Physiotherapy research international : the journal for researchers and clinicians in physical therapy.
- Sieb, J. P., Schrank B (2009). Neuromuskuläre Erkrankungen Klinische Neurologie, W. Kohlhammer Verlag.
- Silva, M. C., Z. M. Meira, et al. (2007). "Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy." Journal of the American College of Cardiology **49**(18): 1874-1879.
- Simonetti, O. P., R. J. Kim, et al. (2001). "An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction." Radiology **218**(1): 215-223.
- Suresh, S., P. Wales, et al. (2005). "Sleep-related breathing disorder in Duchenne muscular dystrophy: disease spectrum in the paediatric population." Journal of paediatrics and child health **41**(9-10): 500-503.
- Toussaint, M., P. Soudon, et al. (2008). "Effect of non-invasive ventilation on respiratory muscle loading and endurance in patients with Duchenne muscular dystrophy." Thorax **63**(5): 430-434.
- Waltering, K.-U. (2010). Morphologie. Bildgebende Kardiagnostik: mit MRT, CT, Echokardiographie und anderen Verfahren. M. Thelen. Stuttgart, Georg Thieme Verlag: 98-105.
- Weinmann, H. J., R. C. Brasch, et al. (1984). "Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent." AJR. American journal of roentgenology **142**(3): 619-624.
- Worton, R. G. and M. W. Thompson (1988). "Genetics of Duchenne muscular dystrophy." Annual review of genetics **22**: 601-629.
- Yasuda, S., D. Townsend, et al. (2005). "Dystrophic heart failure blocked by membrane sealant poloxamer." Nature **436**(7053): 1025-1029.
- Yilmaz, A., H. J. Gdynia, et al. (2008). "Cardiac involvement in patients with Becker muscular dystrophy: new diagnostic and pathophysiological insights by a CMR approach." Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance **10**: 50.
- Yilmaz, A., H. J. Gdynia, et al. (2010). "Images in cardiovascular medicine. Cardiomyopathy in a Duchenne muscular dystrophy carrier and her diseased son: similar pattern revealed by cardiovascular MRI." Circulation **121**(10): e237-239.
- Yilmaz, A., H. J. Gdynia, et al. (2009). "Cardiovascular magnetic resonance reveals similar damage to the heart of patients with Becker and limb-girdle muscular dystrophy but no cardiac symptoms." Journal of magnetic resonance imaging : JMRI **30**(4): 876-877.
- Yilmaz, A. and U. Sechtem (2012). "Cardiac involvement in muscular dystrophy: advances in diagnosis and therapy." Heart **98**(5): 420-429.
- Zierz, S. J., Felix (2003). Muskelerkrankungen. Stuttgart, Georg-Thieme Verlag.

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Ich erkläre hiermit, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen zur Promotion eingereichte Arbeit mit dem Titel :

### **Diagnostik kardialer Erkrankungen bei Konduktorinnen der Muskeldystrophie Typ Duchenne bzw. Typ Becker-Kiener durch routinemäßigen Einsatz der kardialen Magnetresonanztomographie**

selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht. Ich versichere an Eides statt, dass diese Angaben wahr sind und dass ich nichts verschwiegen habe. Mir ist bekannt, dass die falsche Abgabe einer Versicherung an Eides statt mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit einer Geldstrafe bestraft wird.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

1. Prof. Dr. Ali Yilmaz, ehemals Robert-Bosch-Krankenhaus, Kardiologie, Stuttgart, jetzt: Universitätsklinikum Münster, Kardiologie und Angiologie

Die vorgelegte Dissertation wurde - bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Mit der Arbeit wurde weder ein akademischer Grad erworben noch eine staatliche Prüfung absolviert.

Mir ist bekannt, dass falsche oder unvollständige Angaben zur Folge haben können, dass die Fakultät ein Verfahren zur Entziehung eines eventuell verliehenen akademischen Titels einleitet.

## **9 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Ali Yilmaz danke ich herzlich für die Überlassung dieses interessanten Themas am Robert-Bosch-Institut in Stuttgart. Vor allem für seine stets freundliche Betreuung, Geduld, Kritik und mühevollen Arbeit des Korrekturlesens gilt ihm mein großer Dank.

Besonders möchte ich mich bei meiner Familie für die langjährige Geduld, die ständige liebevolle Unterstützung und das Verständnis während des Studiums bedanken ohne das diese Arbeit nicht möglich geworden wäre.