

Herzerkrankungen bei Patienten mit Muskeldystrophie Typ Duchenne bzw. Becker – aktueller Stand der Diagnostik und der Therapie

A. Yilmaz

Zusammenfassung

Der Begriff Muskeldystrophie umfasst sehr unterschiedliche neuromuskuläre Erkrankungen, die jeweils durch eine spezifische Verteilung der Muskelschwäche auf charakteristische Muskelgruppen gekennzeichnet sind und zu den seltenen Erkrankungen zählen. Bei der Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) bzw. Becker (BMD) handelt es sich um die häufigsten X-chromosomal rezessiv vererbten genetischen Erkrankungen. Sowohl bei der DMD als auch der BMD kommt es neben einer charakteristischen fortschreitenden Muskelschwäche im Bereich der rumpfnahen Extremitätenmuskeln zu einer progressiven Herzbeteiligung. Herzerkrankungen stellen heutzutage eine der wichtigsten Ursachen für die Morbidität und Mortalität dieser Patienten dar. Altersabhängig kommt es häufig zu einer spezifischen Kardiomyopathie, die durch metabolische und strukturelle Störungen gekennzeichnet ist und mit einem fibrösen Herzmuskelumbau im Bereich der epikardialen Anteile der linksventrikulären Lateralwand beginnt. Im fortgeschrittenen Stadium der Herzerkrankung kann es zu einer dilatativen Kardiomyopathie kommen und die betroffenen Patienten sind prädisponiert sowohl für ein letales Herzversagen als auch für den plötzlichen Herztod. Nicht nur Kardiologen, sondern auch Neurologen sollten mit den Besonderheiten der kardialen Beteiligung bei DMD- bzw. BMD-Patienten vertraut sein.

Schlüsselwörter: Muskeldystrophie, Kardiomyopathie, Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)

Robert-Bosch-Krankenhaus,
Stuttgart

Einleitung

Der Begriff Muskeldystrophie umfasst sehr unterschiedliche neuromuskuläre Erkrankungen, die jeweils durch eine spezifische Verteilung der Muskelschwäche auf charakteristische Muskelgruppen gekennzeichnet sind und zu den seltenen Erkrankungen zählen. Bei der Muskeldystrophie Typ Duchenne (DMD) bzw. Becker (BMD) handelt es sich um die häufigsten X-chromosomal rezessiv vererbten genetischen Erkrankungen: Die Inzidenz der DMD wird auf 1:3.500 männliche Neugeborene geschätzt, während die BMD mit 1:18.450 deutlich seltener ist [9, 36]. Da jedoch BMD-Patienten eine deutlich längere Lebenserwartung aufweisen, ist die geschätzte Prävalenz mit ~2,4/100.000 für beide Erkrankungen in etwa gleich [9]. Sowohl bei der DMD als auch der BMD kommt es neben einer charakteristischen fortschreitenden Muskelschwäche im Bereich der rumpfnahen Extremitätenmuskeln zu einer progressiven Herzbeteiligung. Da zudem heutzutage Atemwegserkrankungen durch entsprechende technische bzw. apparative Fortschritte relativ gut behandelt werden können, stellt die Herzerkrankung eine der wichtigsten Ursachen für die Morbidität und Mortalität dieser Patienten dar [4, 13]. Daher

sollten nicht nur Kardiologen, sondern auch Neurologen mit den Besonderheiten der kardialen Beteiligung bei DMD- bzw. BMD-Patienten vertraut sein.

Klinische Kennzeichen der DMD bzw. BMD

Die besonderen klinischen Charakteristika der DMD bzw. BMD im Vergleich zu anderen Formen der Muskeldystrophie (wie z.B. der Gliedergürteldystrophie) wurden bereits in zahlreichen Übersichtsarbeiten schön dargestellt [14, 15]. Die ersten klinischen Symptome bei der DMD offenbaren sich zumeist in der frühen Kindheit und sind gekennzeichnet durch Schwierigkeiten beim Laufen und Rennen bzw. Treppensteigen aufgrund einer progressiven Muskelschwäche bzw. eines -schwunds im Bereich der rumpfnahen Extremitätenmuskulatur (v.a. der Hüftmuskulatur). Die meisten DMD-Patienten sind mit 12 Jahren bereits rollstuhlpflichtig und nur wenige erreichen das Ende der dritten Lebensdekade. Atemwegserkrankungen mit respiratorischer Insuffizienz stellen eine wesentliche Todesursache dar. Bei der BMD hingegen sind die ersten klinischen Symptome zwar ähnlich, treten jedoch deutlich später auf und insgesamt verläuft die Erkrankung deutlich langsamer

und milder als bei der DMD. BMD-Patienten können die siebte Lebensdekade erreichen und aufgrund ihrer längeren Lebenserwartung stellen Herzerkrankungen v.a. bei diesen Patienten die Todesursache Nr. 1 dar [25]. Da MD-Patienten eine langsam fortschreitende Skelettmuskelschwäche entwickeln, reduziert sich in umgekehrter Art und Weise auch das Ausmaß ihrer körperlichen Aktivität. Da der Aktivitäts- und Bewegungsradius von schwer kranken MD-Patienten deutlich eingeschränkt ist, werden kardiale (primär belastungsabhängig auftretende) Symptome wie Luftnot, Kurzatmigkeit, Herzrasen und Abgeschlagenheit häufig lange Zeit verschleiert und treten erst dann auf, wenn die Herzerkrankung bereits weit fortgeschritten ist. Zudem konnte in bisherigen Studien gezeigt werden, dass die Schwere der Skelettmuskulaturbeteiligung mit dem Zeitpunkt der Erstmanifestation und der Schwere von Herzerkrankungen eher nicht korreliert [26, 28].

Das Dystrophin-Gen bzw. -Protein

Sowohl die DMD als auch die BMD werden durch Mutationen im Dystrophin-Gen hervorgerufen, das auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms lokalisiert ist (Xp21.1). Das Dystrophin-Protein ist ein zentraler Bestandteil des Proteoglykan-Dystrophin-Komplexes und spielt eine wichtige Rolle für die Stabilisierung der Zellmembran, indem es eine Art Ankerfunktion zwischen den intrazellulären Myofilamenten einerseits und der Zellmembran bzw. der extrazellulären Matrix andererseits hat (Abb. 1). Die häufigsten Mutationen sowohl bei der DMD als auch bei der BMD sind Deletionen bzw. Duplikationen einzelner Exons (70–85 % der Fälle) im Dystrophin-Gen, seltener kommt es zu einzelnen Punktmutationen [1].

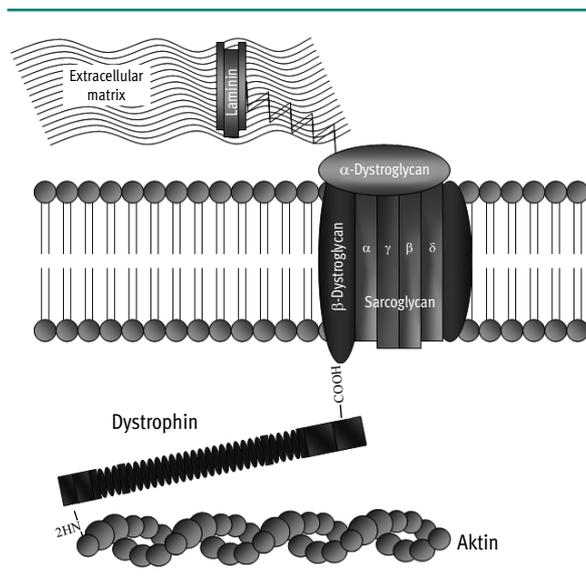


Abb. 1: Schematische Skizze des Proteoglykan-Dystrophin-Komplexes. Das Dystrophin-Protein stellt die Verbindung zwischen den intrazellulären Myofilamenten einerseits und der Zellmembran bzw. der extrazellulären Matrix andererseits her (reprinted with permission from [40])

Cardiomyopathy in patients with Duchenne or Becker muscular dystrophy: current options for diagnosis and therapy

A. Yilmaz

Abstract

Muscular dystrophies (MDs) comprise various neuromuscular disorders that are characterised by progressive muscle weakness affecting certain muscle groups which are specific for the respective genetic disorder. Muscular dystrophy type Duchenne (DMD) and type Becker (BMD) represent the most common X-linked genetic diseases. Apart from progressive proximal skeletal muscle weakness and wasting, DMD and BMD are characterised by cardiac muscle involvement. Progressive cardiomyopathy has become a major cause of morbidity and mortality in these patients since progressive respiratory failure – the former number one cause of death – can be better managed due to advances in respiratory therapy today. Hence, not only cardiologists but also neurologists should be familiar with the distinctiveness of cardiac pathophysiology, the challenges and state-of-the-art methods in diagnosing cardiomyopathy and the respective therapeutic options in patients with DMD and BMD.

Key words: muscular dystrophy, cardiomyopathy, cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR)

Neurol Rehabil 2012; 18 (1): 26–33
© Hippocampus Verlag 2012

Gemäß der Leseraster-Theorie von Monaco et al. [27] kommt es bei den DMD-Patienten durch die zugrundeliegende Dystrophin-Gen-Mutation zu einer »out-of-frame«-Verschiebung des mRNA-Leserasters und dadurch entweder zu einem kompletten Fehlen des Dystrophin-Proteins oder zu einem weitgehend funktionslosen Dystrophin-Protein-Fragment. Bei der BMD hingegen kommt es zu einer »in-frame«-Verschiebung des mRNA-Leserasters, wodurch zwar ebenfalls ein strukturgeschädigtes Dystrophin-Protein entsteht, das jedoch noch von funktioneller Bedeutung ist. Umfassende Untersuchungen von größeren MD-Datenbanken haben ergeben, dass ~90 % aller MD-Fälle mit dieser Leseraster-Theorie plausibel zu erklären sind [1].

Kennzeichen der Herzbeteiligung bei der DMD bzw. BMD

a) Elektrokardiogramm (EKG)

Häufige EKG-Veränderungen, die bereits in den 60er Jahren für MD-Patienten beschrieben wurden, umfassen ein R:S-Verhältnis ≥ 1 in der Abl. V₁, eine tiefe Q-Zacke in den Abl. I, aVL, V₅–V₆, eine Sinustachykardie (in Ruhe), eine Lagetypverschiebung nach rechts bzw. einen kompletten Rechtsschenkelblock (Abb. 2) [30, 32]. Basierend auf den Ergebnissen von post-mortem Untersuchungen, die eine charakteristische Myokardschädigung im Bereich der freien linksventrikulären Lateralwand bei MD-Patienten ergeben haben [16, 30, 32], wird vermutet, dass die o. a. EKG-Veränderungen diese strukturellen Myokardveränderungen widerspiegeln (Abb. 2). Inwieweit EKG-Veränderungen von prognostischer Aussagekraft bei MD-Patienten sind, wird weiterhin kontrovers diskutiert: Während in einer älteren Studie die o. a. EKG-



Abb. 2: Kontrast-verstärkte CMR-Aufnahmen und 12-Kanal-Ruhe-EKG eines BMD-Patienten. In den CMR-Aufnahmen ist eine ausgedehnte Fibrosierung im Bereich der linksventrikulären Lateralwand zu erkennen (rote Pfeile). Im korrespondierenden EKG sind typische Merkmale der Muskeldystrophie zu erkennen: R:S-Verhältnis ≥ 1 in der Abl. V1, eine tiefe Q-Zacke in den Abl. I, aVL, V5–V6 sowie ein kompletter Rechtsschenkelblock (reprinted with permission from [38])

Veränderungen sowie das Auftreten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen im LZ-EKG ohne prognostische Bedeutung waren [10], ergab eine relativ aktuelle Studie Hinweise darauf, dass EKG-Veränderungen Vorboten von strukturellen bzw. funktionellen Myokardveränderungen sein können und insbesondere das Auftreten von ventrikulären Tachykardien im LZ-EKG von entscheidender prognostischer Bedeutung ist [34].

b) Echokardiographie

Die ersten umfassenderen Echokardiographie-Studien mit MD-Patienten wurden mittels der 2D-Echokardiographie durchgeführt und ergaben erste Hinweise darauf, dass eine progressive Vergrößerung des linken Ventrikels als auch eine zunehmende Beeinträchtigung der linksventrikulären systolischen Funktion in Einzelfällen mit einer sehr raschen und letalen Entwicklung innerhalb weniger Jahre einhergehen kann [11, 33]. Regionale Wandbewegungsstörungen wurden – in Übereinstimmung mit früheren makroskopischen post-mortem Daten – primär im Bereich der Posterolateralwand des linken Ventrikels beschrieben und gaben erste Hinweise darauf, dass spezifische strukturelle Veränderungen im Bereich der Posterolateralwand bei MD-Patienten zu primär regionalen funktionellen Störungen führen [11, 33]. Zudem ergaben echokardiographische Untersuchungen Hinweise darauf, dass MD-Patienten mit normaler linksventrikulärer systolischer Funktion bereits eine gestörte »diastolische« Funktion aufweisen können [5, 22]. Daher wird die regelmäßige echokardiographische Untersu-

chung der diastolischen linksventrikulären Funktion bei MD-Patienten empfohlen, da dadurch möglicherweise frühe Phasen einer beginnenden Herzbeteiligung noch vor dem Auftreten von regionalen Wandbewegungsstörungen bzw. einer eingeschränkten Pumpfunktion erfasst werden können. Im Gegensatz zum EKG ist der echokardiographische Nachweis einer gestörten systolischen linksventrikulären Funktion von nachgewiesener prognostischer Bedeutung [10]. Da jedoch viele MD-Patienten im Laufe ihres Lebens rollstuhlpflichtig werden und eine Skoliose bzw. Kyphose entwickeln, gestaltet sich die echokardiographische Untersuchung bei engen Zwischenrippenräumen und konsekutiv schlechtem Schallfenster als äußerst schwierig und stellt eine wichtige Limitation der Echokardiographie dar.

c) Kardiale Magnetresonanztomographie (CMR)

In den letzten Jahren hat sich die CMR-Bildgebung für die nicht-invasive Untersuchung von ischämischen als auch nicht-ischämischen Kardiomyopathien in der Kardiologie fest etabliert. So ermöglicht die CMR-Bildgebung die Untersuchung von anatomischen, funktionellen als auch morphologischen Parametern in einem einzigen Untersuchungsgang, und dies ohne Strahlenbelastung für den Patienten bzw. ohne die Limitation eines schlechten Schallfensters.

Die erste prospektive CMR-Studie mit MD-Patienten wurde durch Ashford et al. [3] durchgeführt: In dieser Studie wurden MD-Patienten cine-CMR- und tagging-CMR-Untersuchungen unterzogen. Dadurch wurden regionale Wandbewegungsstörungen (cine-CMR) als auch das myokardiale Deformierungsmuster während des gesamten Herzzyklus (tagging-CMR) exakt erfasst. Mit diesem Vorgehen konnte bei MD-Patienten mit normalen linksventrikulären Dimensionen als auch normaler systolischer Funktion ein gestörter Kontraktionsablauf (reduzierter zirkumferentieller Strain) erfasst werden. Die Autoren dieser Studie schlussfolgerten daher, dass das tagging-CMR-Verfahren die frühzeitige Diagnose von Störungen im linksventrikulären Kontraktionsverhalten – noch vor dem Auftreten von regionalen Wandbewegungsstörungen – bei MD-Patienten ermöglicht.

Heutzutage wird v.a. die sogenannte Kontrast-verstärkte CMR (ceCMR)-Bildgebung zur nicht-invasiven Gewebecharakterisierung verwendet. Mit diesem Verfahren können kleinste Texturstörungen im Myokard (bis $<2\text{g}$), die durch nekrotische bzw. fibrotische Veränderungen bedingt sind, durch die Anreicherung von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel durch CMR-Aufnahmen ~ 10 min nach Kontrastmittelgabe (»late gadolinium enhancement«, LGE) exakt erfasst werden. Silva et al. konnten für ein kleines Kollektiv von vorwiegend DMD-Patienten zeigen, dass sieben der untersuchten 10 MD-Patienten ein positives LGE aufwiesen und das LGE zumeist im Bereich der freien linksventrikulären Lateralwand lokalisiert war [35]. In einer anderen Studie mit 15 BMD-Patienten konnte gezeigt werden, dass

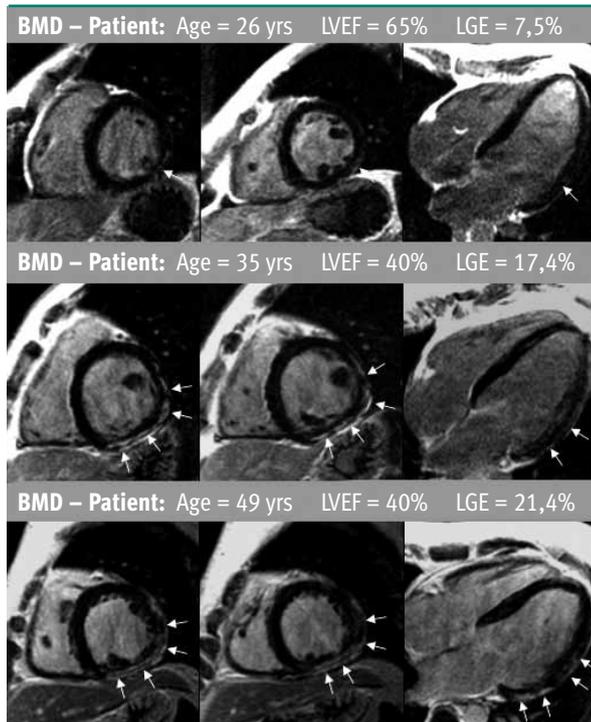


Abb. 3: Typische Kontrast-verstärkte CMR-Aufnahmen (jeweils zwei Kurzachsen-Aufnahmen und ein 4-Kammerblick) von drei verschiedenen BMD-Patienten im Alter von 26-49 Jahren. Bei allen Patienten wurde ein altersabhängig zunehmendes positives LGE (late gadolinium enhancement, weiße Pfeile) im Bereich der subepikardialen Anteile der linksventrikulären Lateralwand registriert (reprinted with permission from [38])

eine Herzeteiligung bei BMD-Patienten im Sinne einer fibrosierenden Texturstörung vorwiegend im Bereich der subepikardialen Abschnitte der freien linksventrikulären Lateralwand (häufig) in der dritten Lebensdekade beginnt und altersabhängig fortschreitet (Abb. 3) [38]. Zudem wurde gezeigt, dass mit zunehmendem Ausmaß der myokardialen Texturstörung (Ausmaß an positivem LGE) auch die Schwere der regionalen Wandbewegungsstörung zunimmt und geschlussfolgert, dass das Ausmaß der Pumpfunktionsstörung primär durch das Ausmaß der myokardialen Schädigung (positives LGE) bedingt ist. Außerdem legen die Ergebnisse dieser Studie nahe, dass die CMR-Bildgebung hinsichtlich der frühzeitigen Detektion einer Herzeteiligung bei MD-Patienten ein sensitiveres Verfahren darstellt als das EKG bzw. die Echokardiographie.

Mittlerweile wurden auch erste Studien publiziert, bei denen sowohl das ceCMR- als auch das tagging-CMR-Verfahren bei MD-Patienten zur Anwendung kamen: Hor et al. [18] konnten zeigen, dass das myokardiale Deformierungsmuster (vermindertes zirkumferentielles Strain) selbst bei jungen DMD-Patienten < 10 Jahren ohne das Vorhandensein von Texturstörungen (negatives LGE) bereits gestört war und die schwerste Störung des myokardialen Deformierungsmusters bei denjenigen MD-Patienten mit sowohl eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion als auch positivem LGE beobachtet wurde.

Zusammenfassend lässt sich daher festhalten, dass die multi-parametrische CMR-Bildgebung die Detektion von feinsten funktionellen als auch strukturellen Myokardveränderungen bei MD-Patienten ermöglicht und daher bei MD-Patienten bestens für die Verlaufsbeobachtung der Herzerkrankung als auch Therapiekontrolle geeignet ist.

Empfohlene Zeitpunkte für die kardiale Untersuchung

In früheren Stellungnahmen wurden Herzuntersuchungen (im Sinne von EKG- und Echokardiographie-Untersuchungen) bei DMD-Patienten bei Diagnosestellung und anschließend alle zwei Jahre bis zum Alter von 10 Jahren und danach jährlich empfohlen [8]. Unserer Erfahrung zufolge, die sich auf serielle jährliche Untersuchungen bei mittlerweile über 140 Patienten mit DMD und BMD begründet, dürften derartige Untersuchungsintervalle ausreichend sein, um wesentliche Veränderungen der linksventrikulären Pumpfunktion zu erfassen. Wir würden jedoch unter Berücksichtigung des Alters, Körpergewichts und körperlichen Zustands des jeweiligen Patienten eine ergänzende CMR-Untersuchung (inklusive cine-CMR, tagging-CMR und ceCMR) empfehlen, da die CMR-Bildgebung eine sehr akkurate und detaillierte Diagnose einer Herzeteiligung ermöglicht. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass CMR-Untersuchungen (insbesondere ceCMR-Aufnahmen) bei Patienten < 6 Jahren und/oder einem Körpergewicht < 20 kg infolge von Bewegungs- und Partialvolumenartefakten (u. a. aufgrund der schwierigen Patientenkooperation) mit einer stark reduzierten Bildqualität einhergehen und ohne größeren klinischen Zusatznutzen bleiben können. Da die frühzeitige Detektion einer Herzerkrankung und der rechtzeitige Beginn einer Herzinsuffizienztherapie den weiteren Verlauf der linksventrikulären Pumpfunktion günstig beeinflussen können [20, 31], sollten CMR-Verlaufsuntersuchungen in Abhängigkeit von den erhobenen Vorbefunden terminiert und durchgeführt werden.

Hinsichtlich der BMD-Patienten wurde in bisherigen Stellungnahmen Herzuntersuchungen (im Sinne von EKG- und Echokardiographie-Untersuchungen) bei Diagnosestellung anschließend alle fünf Jahre im Falle unauffälliger Befunde empfohlen [8]. Unter Berücksichtigung der seither publizierten diagnostischen und therapeutischen Studien bei MD-Patienten würden wir im Falle von BMD-Patienten ebenfalls eine CMR-Untersuchung bei Diagnosestellung und anschließend Verlaufsuntersuchungen in Abhängigkeit von den erhobenen Befunden – spätestens alle zwei Jahre - empfehlen.

Zudem sollte berücksichtigt werden, dass weibliche MD-Konduktorinnen (insbesondere DMD-Konduktorinnen) ebenfalls prädisponiert sind für eine Herzerkrankung [17]. Daher wurden bisher Herzuntersuchungen bei MD-Konduktorinnen bei Diagnosestellung und anschließend alle fünf Jahre – oder noch regelmäßiger bei Patientinnen mit pathologischen Befunden – empfohlen. Wie erst kürzlich gezeigt werden konnte [39], stellt die CMR-

Bildgebung auch für MD-Konduktorinnen ein willkommenes Verfahren zur Diagnose von Herzbeteiligungen dar. Da jedoch derzeit sowohl CMR-Daten zu größeren Kollektiven als auch Verlaufsdaten fehlen, kann keine konkrete Empfehlung hinsichtlich der Bedeutung von CMR-Untersuchungen bei MD-Konduktorinnen im Hinblick auf die Verlaufsbeurteilung und Therapiekontrolle ausgesprochen werden.

Pathophysiologie der Herzerkrankung bei DMD- bzw. BMD-Patienten

Die genauen molekularen Pathomechanismen, die für die Entwicklung einer progressiven Kardiomyopathie bei MD-Patienten entscheidend sind, sind trotz der erstmaligen Beschreibung dieser spezifischen Kardiomyopathie-Form bereits in den 60er Jahren bisher immer noch nicht im Detail geklärt. Es wird vermutet, dass die fehlende bzw. gestörte Dystrophin-Expression zu einer reduzierten Stabilität der Zellmembran führt und dadurch Kardiomyozyten für (mechanische) Druckbelastungen eher anfällig werden. Im Rahmen von frühen nuklearmedizinischen Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass regionale Stoffwechselstörungen

im Herzmuskel bereits vor dem Auftreten einer Wandbewegungsstörung bzw. einer myokardialen Fibrosierung beobachtet werden können [29]. Insofern muss vermutet werden, dass die zugrundeliegende genetische Dystrophin-Mutation zu (globalen oder regionalen) metabolischen und strukturellen Störungen im Bereich der Herzmuskulatur führt und dadurch das Auftreten von morphologischen Veränderungen (wie dem Absterben von Kardiomyozyten und Ersatz durch Bindegewebe) ermöglicht. Derartige morphologische Veränderungen dürften wiederum durch weitere Triggerfaktoren wie z.B. eine intraventrikuläre Druck- bzw. Volumenbelastung beschleunigt werden.

Obwohl bisherige Echokardiographie- und CMR-Untersuchungen übereinstimmend eine sehr spezifische Kardiomyopathie-Form mit betonten Wandbewegungsstörungen und Texturstörungen im Bereich der linksventrikulären Posterolateralwand gezeigt haben, ist die genaue Ursache für diese regionale Akzentuierung der Myokardschädigung ebenfalls ungeklärt. Theoretisch würde man eine eher zufällige und diffuse Verteilung von Dystrophin-defizienten Kardiomyozyten im gesamten Myokard – also sowohl im Septum als auch im Bereich der linksventrikulären Lateralwand – erwarten. Dass es

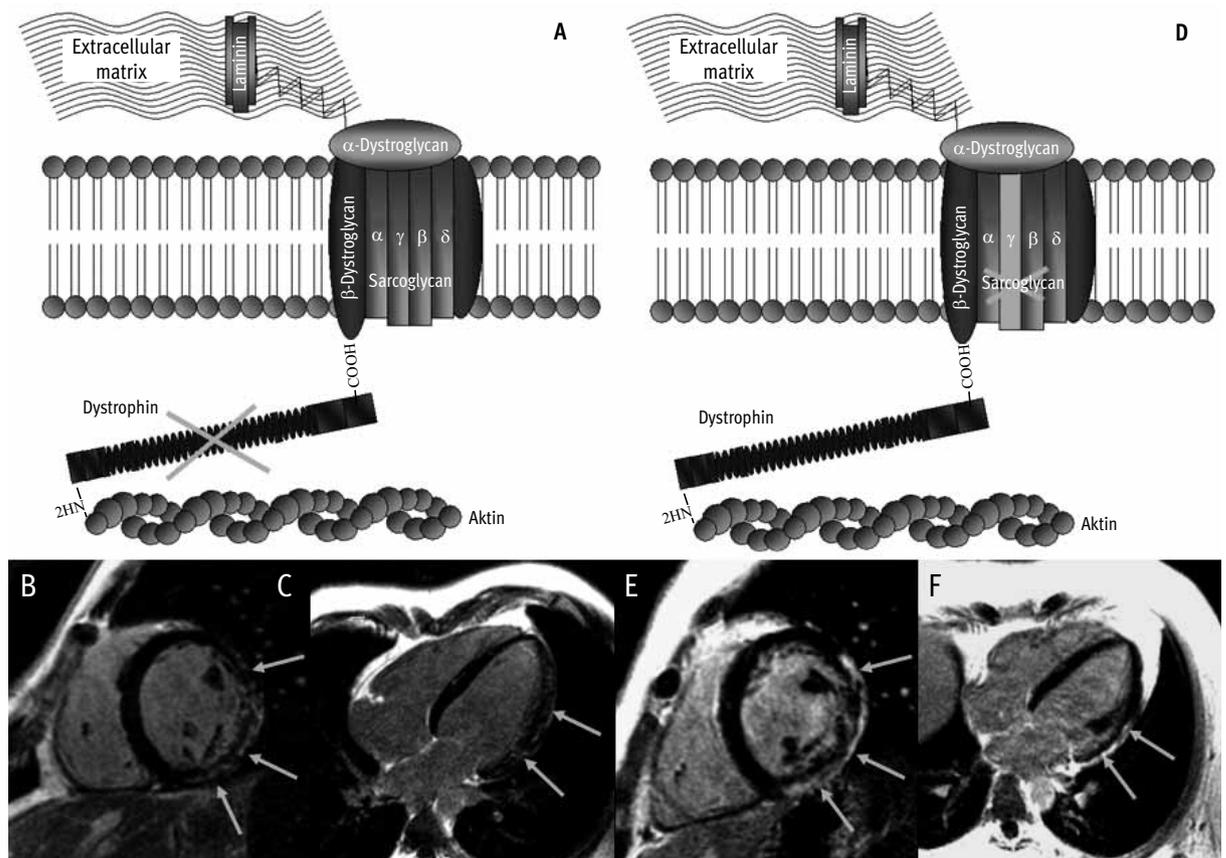


Abb. 4 A und D: Schematische Skizze des Proteoglykan-Dystrophin-Komplexes im Falle einer Dystrophinopathie (A) sowie einer Sarkoglykanopathie (D). **B–C und E–F:** Kontrast-verstärkte CMR-Aufnahmen (Kurzachsen- und Langachsen-Aufnahmen) von einem Patienten mit BMD (B und C) sowie einem Patienten mit γ -Sarkoglykanopathie (LGMD-2C, Abb. E und F). Es ist jeweils ein positives LGE (late gadolinium enhancement, rote Pfeile) im Bereich der subepikardialen Anteile der linksventrikulären Lateralwand zu erkennen (reprinted with permission from [40]).

dennoch zu einer charakteristischen Myokardschädigung im Bereich der linksventrikulären Posterolateralwand kommt, ist vermutlich auf mechanische Besonderheiten des Kontraktionsablaufs bzw. der linksventrikulären Druckbelastung zurückzuführen. Diese Hypothese wird zudem durch Arbeiten unterstützt, die eine ähnliche Myokardschädigung im Bereich der linksventrikulären Posterolateralwand für verschiedenste Gliedergürteldystrophien mit dem Fehlen von jeweils einer Komponente des Proteoglykan-Dystrophin-Komplexes zeigen konnten (Abb. 4) [40, 41].

Therapeutische Behandlungsmöglichkeiten der Herzerkrankungen bei MD-Patienten

Da auch die bisher beschriebene spezifische Kardiomyopathie bei MD-Patienten genetisch bedingt ist, sind die therapeutischen Möglichkeiten – wie bei den meisten genetisch bedingten Erkrankungen – leider sehr limitiert. Die Mehrheit der MD-Patienten bleibt trotz fortgeschrittener Kardiomyopathie häufig lange Zeit asymptomatisch, da die progrediente Muskelschwäche häufig zu einem reduzierten Aktivitätsradius mit u. a. Rollstuhlpflicht führt. Die ersten klinischen Symptome, die sich offenbaren, umfassen zumeist Luftnot, Kurzatmigkeit, Herzrasen und Herzrhythmusstörungen aufgrund der reduzierten systolischen Pumpfunktion.

In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass der frühzeitige Beginn einer Herzinsuffizienztherapie mit einem ACE-Hemmer, Betablocker und Diuretikum einen günstigen Einfluss auf das linksventrikuläre Remodeling haben kann und einer fortschreitenden Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion entgegenwirken kann [20, 31]. Die Ergebnisse der Studie von Duboc et al. legen sogar nahe, dass der Beginn einer ACE-Hemmer-Therapie bei DMD-Patienten ab einem Alter von neun Jahren selbst dann günstige Effekte auf die zukünftige Herzfunktion haben kann, wenn die Therapie bereits bei (echokardiographisch) normaler linksventrikulärer Funktion begonnen wird [12]. Diese Ergebnisse werden indirekt unterstützt durch kürzliche CMR-Untersuchungen, die ergeben haben, dass eine Myokardfibrose (ceCMR) bzw. eine Störung des myokardialen Deformierungsmusters (tagging-CMR) bereits vor dem Auftreten einer reduzierten linksventrikulären Pumpfunktion vorhanden sein können [18, 38]. Entsprechend wird in den erst kürzlich publizierten US-amerikanischen Leitlinien (ACC/AHA) zur Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz der Beginn einer Herzinsuffizienztherapie bereits bei asymptomatischen Patienten empfohlen, wenn Hinweise für das Vorhandensein von strukturellen Myokardveränderungen oder einer eingeschränkten Pumpfunktion vorliegen [19].

Für die Behandlung mit Steroiden bei MD-Patienten wurden in der Vergangenheit bereits gezeigt, dass dadurch unter Umständen das Gehvermögen länger erhalten bleibt und die Atemmuskulatur (zumindest vorübergehend) gestärkt werden kann. Hinsichtlich der

Herzbeteiligung konnten Markham et al. [23] im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse zeigen, dass die Behandlung mit Steroiden möglicherweise auch das Auftreten einer Herzbeteiligung bei DMD-Patienten zumindest verzögert. Erstaunlicherweise kamen diese Autoren auch zu dem Ergebnis, dass der günstige Steroid-Effekt auch nach dem Absetzen der Steroidtherapie weiter anhalten kann. Und erst kürzlich untersuchten Mavrogeni et al. [24] die Herzfunktion von DMD-Patienten mit und ohne Deflazacort-Therapie mittels CMR-Untersuchungen und kamen zu dem Ergebnis, dass in der Deflazacort-Therapie-Gruppe eine bessere linksventrikuläre Pumpfunktion beobachtet wurde. Daher sollte eine Therapie mit Steroiden insbesondere bei denjenigen MD-Patienten mit rascher Verschlechterung der Pumpfunktion unter engmaschiger Kontrolle der potentiellen Nebenwirkungen berücksichtigt werden.

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mit dem Ziel der Harmonisierung der linksventrikulären Kontraktion (und dadurch Steigerung der Pumpfunktion) stellt eine neue invasive Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz dar. Sie wird empfohlen für Patienten mit a) einer trotz optimaler medikamentöser Therapie anhaltenden Herzinsuffizienzsymptomatik NYHA III–IV, b) einer hochgradig eingeschränkten systolischen linksventrikulären Pumpfunktion und c) mit intraventrikulärer Erregungsleitungsverzögerung mit einer QRS-Komplex-Dauer von ≥ 120 ms (v. a. kompletter Linksschenkelblock). Da die zusätzliche und entscheidende linksventrikuläre Elektrode bei einem derartigen CRT-Verfahren im Bereich der linksventrikulären Posterolateralwand platziert wird, kann der Nutzen dieses Verfahrens für MD-Patienten mit entsprechender Myokardfibrose genau in diesem Bereich aufgrund der limitierten Datenlage nicht abschließend beurteilt werden. Dennoch sollte ein solches CRT-Verfahren denjenigen MD-Patienten, die die o. a. Einschlusskriterien erfüllen, zum jetzigen Zeitpunkt durchaus angeboten werden. Zudem sollte die Implantation eines AICD (automatic internal cardioverter defibrillator)-Systems bei Patienten mit höhergradigen ventrikulären Herzrhythmusstörungen in Erwägung gezogen werden.

Eine Herztransplantation stellt für einzelne MD-Patienten mit fortgeschrittener und therapieresistenter Kardiomyopathie ebenfalls eine zu berücksichtigende Therapiealternative dar. In einer kürzlich publizierten Studie konnte gezeigt werden, dass die Prognose von MD-Patienten nach einer Herztransplantation genauso gut ist wie die Prognose von nicht-MD-Patienten, die aufgrund einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie eine Herztransplantation bekamen [37].

Schließlich sollen an dieser Stelle noch ein paar experimentelle Therapieansätze kurz Erwähnung finden. Das Exon-Skipping mittels sogenannter antisense-Oligonukleotide stellt einen sehr interessanten molekulargenetischen Therapieansatz dar. Hierbei wird (vereinfacht formuliert) versucht, im Falle einer Dystrophin-Gen-Deletion aus einer »out-of-frame«-Mutation eine »in-

frame«-Mutation zu machen [6]. Im Tiermodell konnten schon sehr überzeugende Ergebnisse im Hinblick auf die Skelettmuskelschwäche erzielt werden und die ersten klinischen Studien wurden bereits begonnen. Inwiefern dieses Verfahren auch die Therapie einer Kardiomyopathie bei MD-Patienten ermöglichen wird, muss sich jedoch erst noch zeigen. Einen weiteren interessanten Therapieansatz stellt der Gentransfer von micro-Dystrophin mittels viraler Vektoren dar. Wiederum konnten im Tiermodell sehr vielversprechende Ergebnisse erzielt werden. So wurde u.a. auch gezeigt, dass die Herzfunktion entsprechend behandelter Dystrophin-defizienter Mäuse (mdx-Maus) positiv beeinflusst wird [7]. Eine weitere vielversprechende Therapiesubstanz scheint das bereits klinisch zugelassene Sildenafil zu sein. In dem bereits erwähnten mdx-Mausmodell konnte durch Sildenafil-Behandlung ein günstiger Einfluss auf die Stoffwechselaktivität und Membranstabilität von Kardiomyozyten nachgewiesen werden [2, 21]. Eine entsprechende klinische Studie mit Sildenafil für DMD- bzw. BMD-Patienten läuft derzeit in den USA.

Schlussfolgerung

Eine Herzbeteiligung ist bei Patienten mit DMD bzw. BMD häufig und kann auch bei MD-Konduktorinnen auftreten. Bei MD-Patienten kommt es häufig altersabhängig zu einer spezifischen Kardiomyopathie, die durch metabolische und strukturelle Störungen gekennzeichnet ist und mit einem fibrösen Herzmuskelumbau im Bereich der epikardialen Anteile der linksventrikulären Lateralwand beginnt. Im fortgeschrittenen Stadium der Herzerkrankung kann es zu einer dilatativen Kardiomyopathie kommen und die betroffenen Patienten sind prädisponiert sowohl für ein letales Herzversagen als auch für den plötzlichen Herztod. Auch wenn das EKG und die konventionelle Echokardiographie Hinweise für das Vorhandensein einer Kardiomyopathie geben können, so ist deren diagnostische Genauigkeit hinsichtlich der frühzeitigen Detektion einer Herzbeteiligung leider limitiert. Moderne und komplexere Verfahren wie die CMR-Bildgebung ermöglichen eine frühere Diagnose einer beginnenden Herzbeteiligung bei MD-Patienten, da sowohl feinste funktionelle als auch strukturelle Myokardveränderungen akkurat erfasst werden können. Da eine möglichst frühzeitige Detektion einer beginnenden Herzbeteiligung von entscheidender Bedeutung für den anschließenden medikamentösen Therapieerfolg ist, dürfte die Anwendung moderner Bildgebungsverfahren bei MD-Patienten den weiteren klinischen Verlauf und die Prognose dieser Patienten entscheidend beeinflussen. In Anbetracht der potentiellen zukünftigen Therapiemöglichkeiten der Kardiomyopathie bei MD-Patienten dürfte insbesondere die CMR-Bildgebung ein willkommenes Verfahren für die Verlaufsbeobachtung der Herzerkrankung als auch für die Therapiekontrolle darstellen.

Literatur

1. Aartsma-Rus A, van Deutekom JC, Fokkema IF, van Ommen GJ, den Dunnen JT. 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* 2006; 34:135-44.
2. Ascah A, Khairallah M, Daussin F, et al. Stress-induced opening of the permeability transition pore in the dystrophin-deficient heart is attenuated by acute treatment with sildenafil. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 300:H144-H153.
3. Ashford MW, Jr., Liu W, Lin SJ, et al. Occult cardiac contractile dysfunction in dystrophin-deficient children revealed by cardiac magnetic resonance strain imaging. *Circulation* 2005; 112:2462-7.
4. Bach JR. Update and perspective on noninvasive respiratory muscle aids. Part 2: The expiratory aids. *Chest* 1994; 105:1538-44.
5. Bahler RC, Mohyuddin T, Finkelhor RS, Jacobs IB. Contribution of Doppler tissue imaging and myocardial performance index to assessment of left ventricular function in patients with Duchenne's muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18:666-73.
6. Bauer R, Katus HA, Muller OJ. Exon skipping with morpholino oligomers: new treatment option for cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy? *Cardiovasc Res* 2010; 85:409-10.
7. Bostick B, Yue Y, Long C, et al. Cardiac expression of a mini-dystrophin that normalizes skeletal muscle force only partially restores heart function in aged Mdx mice. *Mol Ther* 2009; 17:253-61.
8. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2003; 13:166-72.
9. Bushby KM, Thambyayah M, Gardner-Medwin D. Prevalence and incidence of Becker muscular dystrophy. *Lancet* 1991; 337:1022-4.
10. Corrado G, Lissoni A, Beretta S, et al. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular systolic dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2002; 89:838-41.
11. de Kermadec JM, Becane HM, Chenard A, Tertrain F, Weiss Y. Prevalence of left ventricular systolic dysfunction in Duchenne muscular dystrophy: an echocardiographic study. *Am Heart J* 1994; 127:618-23.
12. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksman G, Becane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:855-7.
13. Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002; 12:926-9.
14. Emery AE. Genetic heterogeneity in Duchenne muscular dystrophy. *J Med Genet* 1984; 21:76-7.
15. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet* 2002; 359:687-95.
16. Frankel KA, Rosser RJ. The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. *Hum Pathol* 1976; 7:375-86.
17. Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, et al. Cardiac involvement in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999; 9:347-51.
18. Hor KN, Wansapura J, Markham LW, et al. Circumferential strain analysis identifies strata of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy: a cardiac magnetic resonance tagging study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:1204-10.
19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005

- Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112:e154-e235.
20. Jefferies JL, Eidem BW, Belmont JW, et al. Genetic predictors and remodeling of dilated cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Circulation* 2005; 112:2799-804.
 21. Khairallah M, Khairallah RJ, Young ME, et al. Sildenafil and cardiomyocyte-specific cGMP signaling prevent cardiomyopathic changes associated with dystrophin deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:7028-33.
 22. Markham LW, Michelfelder EC, Border WL, et al. Abnormalities of diastolic function precede dilated cardiomyopathy associated with Duchenne muscular dystrophy. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19:865-71.
 23. Markham LW, Spicer RL, Khoury PR, Wong BL, Mathews KD, Cripe LH. Steroid therapy and cardiac function in Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2005; 26:768-71.
 24. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Douskou M, Kolovou G, Papadopoulou E, Cokkinos DV. Effect of deflazacort on cardiac and sternocleidomastoid muscles in Duchenne muscular dystrophy: a magnetic resonance imaging study. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13:34-40.
 25. McNally EM. Duchenne muscular dystrophy: how bad is the heart? *Heart* 2008; 94:976-7.
 26. Melacini P, Fanin M, Danieli GA, et al. Myocardial involvement is very frequent among patients affected with subclinical Becker's muscular dystrophy. *Circulation* 1996; 94:3168-75.
 27. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. *Genomics* 1988; 2:90-5.
 28. Nigro G, Politano L, Nigro V, Petretta VR, Comi LI. Mutation of dystrophin gene and cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord* 1994; 4:371-9.
 29. Perloff JK, Henze E, Schelbert HR. Alterations in regional myocardial metabolism, perfusion, and wall motion in Duchenne muscular dystrophy studied by radionuclide imaging. *Circulation* 1984; 69:33-42.
 30. Perloff JK, Roberts WC, de LA, Jr., O'Doherty D. The distinctive electrocardiogram of Duchenne's progressive muscular dystrophy. An electrocardiographic-pathologic correlative study. *Am J Med* 1967; 42:179-88.
 31. Ramaciotti C, Heinstein LC, Coursey M, et al. Left ventricular function and response to enalapril in patients with Duchenne muscular dystrophy during the second decade of life. *Am J Cardiol* 2006; 98:825-7.
 32. Sanyal SK, Johnson WW, Thapar MK, Pitner SE. An ultrastructural basis for electrocardiographic alterations associated with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Circulation* 1978; 57:1122-9.
 33. Sasaki K, Sakata K, Kachi E, Hirata S, Ishihara T, Ishikawa K. Sequential changes in cardiac structure and function in patients with Duchenne type muscular dystrophy: a two-dimensional echocardiographic study. *Am Heart J* 1998; 135:937-44.
 34. Shah AM, Jefferies JL, Rossano JW, Decker JA, Cannon BC, Kim JJ. Electrocardiographic abnormalities and arrhythmias are strongly associated with the development of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Heart Rhythm* 2010; 7:1484-8.
 35. Silva MC, Meira ZM, Gurgel GJ, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1874-9.
 36. Worton RG, Thompson MW. Genetics of Duchenne muscular dystrophy. *Annu Rev Genet* 1988; 22:601-29.
 37. Wu RS, Gupta S, Brown RN, et al. Clinical outcomes after cardiac transplantation in muscular dystrophy patients. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:432-8.
 38. Yilmaz A, Gdynia HJ, Baccouche H, et al. Cardiac involvement in patients with Becker muscular dystrophy: new diagnostic and pathophysiological insights by a CMR approach. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008; 10:50.
 39. Yilmaz A, Gdynia HJ, Ludolph AC, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Images in cardiovascular medicine. Cardiomyopathy in a Duchenne muscular dystrophy carrier and her diseased son: similar pattern revealed by cardiovascular MRI. *Circulation* 2010; 121:e237-e239.
 40. Yilmaz A, Gdynia HJ, Mahrholdt H, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance reveals similar damage to the heart of patients with Becker and limb-girdle muscular dystrophy but no cardiac symptoms. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30:876-7.
 41. Yilmaz A, Gdynia HJ, Ponfick M, Ludolph AC, Rosch S, Sechtem U. The proteoglycan-dystrophin complex in genetic cardiomyopathies-lessons from three siblings with limb-girdle muscular dystrophy-2I (LGMD-2I). *Clin Res Cardiol* 2011.

Interessenvermerk:

A.Y. wird durch Forschungsgelder der Robert-Bosch-Stiftung (grant-ID 11) bei seinen wissenschaftlichen Arbeiten unterstützt.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Ali Yilmaz
Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstraße 110
D-70376 Stuttgart
e-mail: ali.yilmaz@rbk.de