

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Zierz

Diagnostische Wertigkeit des „Brain Natriuretic Peptide“ (BNP) bei
muskulären Erkrankungen

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Maria Zywica

geboren am 30. Juli 1983 in Templin

Betreuer: Dr. med. T. Müller

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. S. Zierz
2. Prof. Dr. med. K. Werdan
3. Prof. Dr. med. A. C. Ludolph (Ulm)

verteidigt am: 12.08.2013

Meinen Eltern

Verschiedene Muskelerkrankungen gehen in unterschiedlichem Ausmaß mit kardialer Beteiligung einher. In vorliegender Studie wurde die Relevanz des Biomarkers Brain Natriuretic Peptide (BNP) hinsichtlich einer Herzbeteiligung bei Muskelerkrankungen untersucht.

Es wurden 168 Patienten untersucht, bei denen eine Myopathie (n=156) oder eine isolierte Kreatinkinase-Erhöhung (n=12) vorlagen. Es wurden die Serumkonzentration von BNP, CK, CK-MB, Troponin I und Troponin T gemessen; eine kardiale Beteiligung wurde anhand elektrophysiologischer Parameter erfasst.

Insgesamt zeigten 35 von 168 Patienten eine Herzbeteiligung in Form einer dilatativen Kardiomyopathie und/oder einer Störung der Erregungsbildung und -ausbreitung.

Bei insgesamt 17 von 168 Patienten fand sich ein pathologischer BNP-Wert. Von diesen bestand bei 10 Patienten ein Hinweis auf Herzbeteiligung in Form eines pathologischen Elektrokardiogramms (n= 9) oder einer pathologischen Echokardiographie (n= 8), als Grunderkrankung lag bei ihnen eine progressive Muskeldystrophie, eine kongenitale Myopathie mit Strukturveränderungen, eine myotone oder eine entzündliche Myopathie vor.

Die BNP-Konzentration bei den Patienten ohne Herzbeteiligung (n= 133; 35,23 pg/ml) war im Mittel zweifach kleiner als bei den Patienten mit Herzbeteiligung (n=35; 83,4 pg/ml), befand sich jedoch in beiden Gruppen im Normbereich.

Von allen Patienten mit Herzbeteiligung (n= 35) hatten 71% (n= 25) keine Erhöhung der BNP-Serumkonzentration. Der Zusammenhang zwischen Erhöhung des BNP-Spiegels und Herzbeteiligung war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Die Sensitivität des BNP für eine kardiale Beteiligung betrug 29%, die Spezifität lag bei 95%.

Das Alter korrelierte signifikant mit der BNP-Serumkonzentration ($p < 0,05$). Einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen BNP-Serumkonzentration und Geschlecht, Lebensqualität oder anderen Laborparametern konnten wir nicht feststellen.

Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass eine normale BNP-Serumkonzentration eine kardiale Beteiligung keinesfalls ausschließt. Ob ein erhöhter BNP-Spiegel bei Patienten mit Muskelerkrankungen frühzeitig der einzige Hinweis für eine Herzbeteiligung sein kann noch bevor fassbare Echokardiogramm- und Elektrokardiographie-Anomalien auftreten, bleibt offen.

Zywica, Maria: Diagnostische Wertigkeit des „Brain Natriuretic Peptide“ (BNP) bei muskulären Erkrankungen.

Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 66 Seiten, 2012.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	1
1.1	Muskelerkrankungen	1
1.1.1	Definition und Einteilung	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Symptome	2
1.1.4	Beteiligung des Herzens und anderer Organe	2
1.1.5	Diagnostik der Muskelerkrankungen	6
1.1.6	Therapie	6
1.2	Natriuretische Peptide	6
1.2.1	BNP: Genetische Grundlagen, Synthese und Freisetzung	7
1.2.2	Wirkung und Rezeptoren von BNP	9
1.2.3	Abbau von BNP	11
1.2.4	Diagnostisches Potential	11
2	ZIELSTELLUNG	16
3	PATIENTENKOLLEKTIV, MATERIAL UND METHODEN	17
3.1	Patientenkollektiv	17
3.2	Klinische Daten	17
3.3	Kardiale Untersuchungen	19
3.4	Laborbefunde	19
3.5	Dokumentation, Auswertung und Statistik	20
4	ERGEBNISSE	21
4.1	Myopathien und Verteilung des BNP	21
4.1.1	Myopathien des Patientenkollektivs	21
4.1.2.	Höhe des BNP in den Hauptdiagnosegruppen	23
4.2	BNP und kardiale Beteiligung	24
4.2.1	Patienten mit erhöhtem BNP	26
4.3	BNP und andere klinische Charakteristika	28
4.3.1	BNP und Alter	28
4.3.2	BNP und Geschlecht	28
4.3.3	BNP und Blutdruck	28
4.3.4	BNP und Herzfrequenz	29

4.3.5	BNP und Lebensqualität	30
4.3.6	Herzbeteiligung und Lebensqualität	30
4.3	BNP und andere Laborparameter	31
5	DISKUSSION	34
5.1	BNP und kardiale Beteiligung	34
5.2	BNP und andere klinische Charakteristika	37
5.2.1	BNP und Geschlecht	37
5.2.2	BNP und Alter	37
5.2.3	BNP und Blutdruck	38
5.2.4	BNP und Herzfrequenz	38
5.2.5	BNP und Lebensqualität	38
5.3	BNP und andere Laborparameter	39
6	ZUSAMMENFASSUNG	41
7	LITERATURVERZEICHNIS	42
8	THESEN	55
9	Anhang	57
9.1	Einladung an die Patienten	57
9.2	Vorformuliertes Antwortschreiben	59
9.3	Patienten-Fragebogen	60
9.4	Medikation der Studienpopulation	61
9.5	Zusatzerkrankungen und Nebendiagnosen der Studienpopulation	62
9.6	Kardiologische Befunde bei Herzbeteiligung und pathologischem BNP	63
9.7	Kardiologische Befunde bei Herzbeteiligung und BNP im Normbereich	64
10	TABELLARISCHER LEBENSLAUF	67
11	SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	68
12	DANKSAGUNG	69

VERZEICHNIS DER IM TEXT VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ANOVA	analysis of variance (engl.), Varianzanalyse (dt.)
APC	aktiviertes Protein C
AS	Aminosäuren
AT	Angiotensin
aVF	augmented Volt Foot (engl.), Extremitätenableitung des EKG nach Goldberger
aVL	augmented Volt Left (engl.), Extremitätenableitung des EKG nach Goldberger
BMD	Becker-Muskeldystrophie
BNP	Brain Natriuretic Peptide (engl.), natriuretisches Peptid Typ B (dt.)
bds.	beidseits
bzw.	beziehungsweise
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CK	Kreatinkinase
CK-MB	“Muscle-brain“- Isoform der Kreatinkinase
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
CNP	C-Type natriuretisches Peptid
COX	Cyclooxygenase
CPEO	chronisch progressive externe Ophthalmoplegie
d. h.	das heißt
DM 1	Myotone Dystrophie Typ 1
DM 2	Myotone Dystrophie Typ 2
dt.	deutsch
Dr. med.	Doctor medicinae
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
EF	Ejektionsfraktion
EDMD	Emery-Dreifuss-Muskelerkrankung
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm

engl.	englisch
et al.	et alii (lat.), und andere (dt.)
FSHD	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GTP	Guanosintriphosphat
HF	Herzfrequenz
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine
Inc.	incorporated (engl.), handelsgerichtlich eingetragen (dt.)
Kardio-MRT	Kardio-Magnetresonanztomogramm
LAD	left anterior descending artery (engl.), Ramus interventricularis anterior (lat.)
lat.	lateinisch
LGMD	Limb-girdle muscular dystrophy (engl.), Gliedergürteldystrophie (dt.)
MEBD	Muscle-Eye-Brain-Disease (engl.), Muskel-Auge-Gehirn- Erkrankung (dt.)
ml	Milliliter
MRI	Magnetic Resonance Imaging (engl.), Magnetresonanztomographie (dt.)
µg	Mikrogramm
µmol/l	Mikromol/Liter Serum
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
Na	Natrium
ng/ml	Nanogramm/Milliliter
NN	Abstand zweier Herzschläge (normal to normal)
NP	natriuretisches Peptid
NPR-A	natriuretischer Peptid Rezeptor Typ A
NPR-B	natriuretischer Peptid Rezeptor Typ B
NPR-C	natriuretischer Peptid Rezeptor Typ C
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OÄ	Oberärztin
OPMD	Okulopharyngeale Muskeldystrophie
PET	Positronenemissionstomographie
pg/ml	Picogramm/Milliliter

PKG	Proteinkinase G
PTCA	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
RR	Blutdruck (nach Riva-Rocci gemessen)
SD	Standardabweichung
SDNN	Standardabweichung aller NN-Intervalle
SVES	supraventrikuläre Extrasystole
Tab.	Tabelle
TM	trade mark (engl.), Markenzeichen (dt.)
v. a.	vor allem
Vd. a.	Verdacht auf
VES	ventrikuläre Extrasystole
vgl.	vergleiche
VVI	Schrittmachermodus, wobei der Ventrikel Ort der Stimulation und Ort der Wahrnehmung ist, Betriebsart: inhibiert
z. B.	zum Beispiel
Zn	Zink
Z. n.	Zustand nach

1 EINLEITUNG

1.1 Muskelerkrankungen

1.1.1 Definition und Einteilung

Der Begriff Muskelerkrankungen umfasst heute eine große Anzahl klinisch und ätiologisch unterschiedlicher Erkrankungen und inkludiert sowohl reine Muskelerkrankungen (Myopathien) als auch neuromuskuläre Erkrankungen (Zierz, 2003). Die Klassifizierung der Muskelerkrankungen, die früher anhand von klinischen Symptomen sowie von histologischen und biochemischen Befunden festgelegt wurde, befindet sich inzwischen im Wandel, da heute nach molekulargenetischen Erkenntnissen ein tiefgründigeres Wissen über die Pathogenese der jeweiligen Erkrankungen vorliegt und so neue Krankheitsentitäten identifiziert werden konnten und bekannte Erkrankungen neu klassifiziert werden mussten (Zierz, 2003; Neudecker und Zierz, 2003). Zukünftige Einteilungen könnten also nicht mehr so stark an klinischen Charakteristika oder Vererbungsmodi orientiert sein, sondern eher an aktuellem Wissen über entsprechende pathophysiologische Mechanismen, wie z. B. Gen- und Proteindefekte (Limmroth, 2006). Trotz oder gerade wegen dieser neuen pathoätiologischen Erkenntnisse bleibt die Einteilung und Kategorisierung weiterhin ein umstrittenes Thema, dem sich die Literatur auf unterschiedlicher Weise nähert. Ein Beispiel für eine mögliche Klassifizierung ist schematisch in Abbildung I dargestellt.

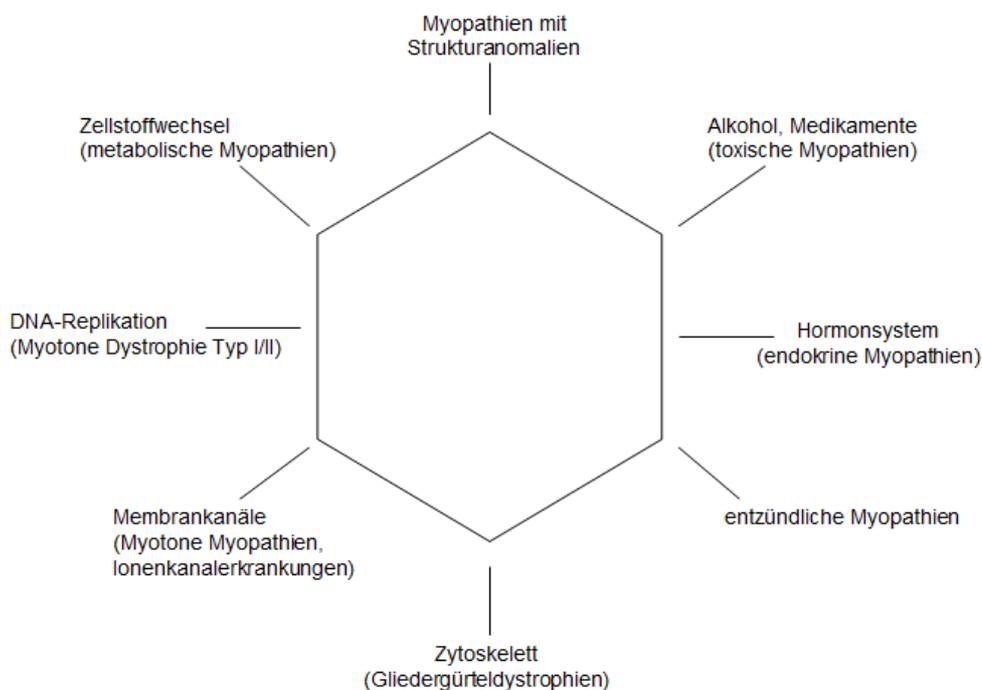


Abb. I: Schematische Übersicht der Muskelkrankheiten nach Ursachen und Schädigungsorten (Reuter, 2007)

1.1.2 Epidemiologie

Im Vergleich zu anderen Krankheiten wie beispielsweise zu denen des Herz-Kreislauf-Systems sind neuromuskuläre Erkrankungen relativ selten. Die Inzidenz- und Prävalenzraten unterscheiden sich innerhalb der einzelnen Subgruppen. Bei der Duchenne-Dystrophie geht man beispielsweise von einem Betroffenen pro 3500-4000 männlicher Neugeborene aus, wohingegen bei der seltenen Miyoshi-Myopathie weltweit nur circa 50 Fälle beschrieben sind (Jerusalem und Zierz, 2003).

Die Erkrankungen können mit unterschiedlicher Penetranz vorliegen und sich von früher Kindheit an bis zum späten Erwachsenenalter manifestieren. Die exakte Diagnostik der mannigfaltigen Muskelerkrankungen ist für die behandelnden Ärzte anspruchsvoll, jedoch unumgänglich, da die richtige Diagnosestellung für den Patienten den Schlüssel zur bestmöglichen Therapie darstellt (Zierz, 2003).

1.1.3 Symptome

Das Kardinalsymptom der meisten Muskelerkrankungen ist die Parese. Es gibt jedoch Unterschiede im Verteilungsmuster, im Manifestationsalter und in der Progredienz. Handelt es sich beispielsweise um eine rumpfnaher Betonung der Muskelschwäche, so kann es sich um ein Gliedergürtelsyndrom handeln. Beteiligt sein kann auch die mimische, extraokuläre, oropharyngeale oder paraspinale Muskulatur sowie die Nacken- oder Atemmuskulatur. Leitsymptom der myotonen Myopathien ist die verzögerte Muskeler schlaffung nach einer Muskelkontraktion, wobei sich die Myotone Dystrophie Typ I im Gegensatz zu Typ II früher manifestiert, schneller fortschreitet, einen schwereren Krankheitsverlauf hat und es zu einer Beteiligung der Gesichtsmuskulatur mit der sogenannten „Facies myotonica“ kommen kann. Belastungsabhängige Muskelschwächen, Myalgien, Crampi und Kontrakturen kommen v. a. bei metabolischen Myopathien vor. Weitere Symptome der Myopathien sind Atrophie, Hypertrophie oder Pseudohypertrophie der Muskulatur. Auch hier sollte auf Verteilungsmuster und Auftretensmodi geachtet werden. Weitere Symptombespiele sind Faszikulationen, Myokymien und Muskelhypotonien, die sogar Erstsymptom der Erkrankung sein („floppy infant“). Deformitäten und Kontrakturen kommen ebenfalls bei zahlreichen Dystrophie- und Myopathieförmern vor.

1.1.4 Beteiligung des Herzens und anderer Organe

Nur ein Teil der neuromuskulären Erkrankungen ist mit einer Herzbeteiligung assoziiert, die durchaus einen dominierenden Aspekt der Erkrankung darstellen kann. Dies kann so weit führen, dass die Skelettmuskelschwäche übersehen wird. Die

kardiale Symptomatik kann zeitlich unabhängig von der muskulären auftreten und ist durch ihre potentiell lebenslimitierenden Folgen abklärungs- und kontrollbedürftig. Durch die enorme Heterogenität der Muskelerkrankungen sind Gruppenanalysen oft schwierig durchzuführen und auch die Einteilung nach Geno- oder Phänotyp ist in Bezug auf die Herzbeteiligung nicht immer sinnvoll. Bekannt ist, dass beispielsweise Dystrophinopathien, die Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie, die FSHD, myotone Dystrophien, metabolische, angeborene oder entzündliche Myopathien sowie Mitochondriopathien mit Herzbeteiligung einhergehen können (Posada-Rodríguez et al., 1997; Hayashi und Shimada, 2000). Die Herzbeteiligung kann sich in vielfältiger Form manifestieren: Häufig sind Störungen der Erregungsbildung und –ausbreitung, Wandverdickung, abnorme Struktur des Myokards mit systolischer und/oder diastolischer Funktionsstörung, Dilatation der Herzhöhlen, Klappeninsuffizienz, Reduktion der Koronarreserve, intrakardiale Thrombusbildung, Endo-/Myokardfibrose, Wandbewegungsstörungen oder Herzinsuffizienz. Ebenso vielfältig kann sich der zeitliche Verlauf der Herzbeteiligung von „langsam progredient“ bis „akut auftretender Notfall“ gestalten.

Durch Verbesserung der Therapie anderer letaler Begleitsymptome, wie z. B. eine Sauerstofftherapie bei Ateminsuffizienz, wird eine kardiale Beteiligung zunehmend häufiger diagnostiziert und rückt somit auch in den Fokus der Forschung (van Bockel et al, 2009). Sie kann sich hier beispielsweise als Erregungsbildungs- und Ausbreitungsstörung, als Wandverdickung, abnorme Myokardtextur, Hypertrabekulierung, Dilatation der Ventrikel, Klappeninsuffizienz, Reduktion der Koronarreserve, intrakardiale Thrombusbildung, Fibrose des Endo- oder Myokards, Wandbewegungsstörung und systolische und/oder diastolische Funktionseinschränkung mit oder ohne Herzinsuffizienz manifestieren (Finsterer und Stöllberger, 2001). Die Herzbeteiligung wird durch den Untergang von Myozyten oder spezifischen Zellen des Reizleitungssystems und durch deren Ersatz durch Binde- oder Fettgewebe verursacht. Es kommt daraufhin zu einer reaktiven Hypertrophie der verbleibenden Myozyten (Seidman und Seidman, 2001).

Eine Herzbeteiligung bei Myopathien konnte beispielsweise bei verschiedenen Muskeldystrophien, bei Myotonien, bei metabolischen Myopathien, bei kongenitalen Myopathien mit Strukturanomalien sowie bei entzündlichen Myopathien festgestellt werden. Allerdings ist die Herzbeteiligung nicht obligat, so dass man davon ausgeht, dass bestimmte Mutationen mehr als andere mit einer Beteiligung der Herzmuskulatur assoziiert sind. Bei Dystrophinopathie-Patienten wird die Häufigkeit der Herzbeteiligung mit über 60% angegeben. Die meisten dieser Patienten entwickeln im Laufe ihrer Erkrankung eine dilatative Kardiomyopathie, die dann wiederum die häufigste

Todesursache darstellt (Hoogerwaard et al., 1999, Kasper et al., 2009). Eine Übersicht über Muskelerkrankungen und dazugehörige kardiale Komplikationen liegt in Tab. I vor.

Da die genaue, molekulargenetisch gesicherte Diagnose bei einem Patienten mit Myopathie häufig erst im Verlauf gestellt werden kann, ist anfangs häufig unklar, ob eine Herzbeteiligung vorliegt bzw. sich entwickelt. Oft können die kardialen Begleitpathologien ohne das Vorhandensein bekannter kardiovaskulärer Risikofaktoren bestehen, so dass eine kardiologische Abklärung besonders bei den Patienten mit oben genannten Erkrankungen sofort nach Diagnosestellung erfolgen sollte. Eine frühstmögliche Detektion ist deswegen so wichtig, weil eine Therapieeinleitung unter Umständen lebensverlängernd sein kann. So haben ACE-Hemmer beispielsweise in frühem Erkrankungsstadium einen protektiven Effekt und auch β -Blocker können bei Indikation eine zusätzliche Option darstellen (Bouhouch et al., 2008).

Problematisch ist, dass der sogenannte Goldstandard der kardiologischen Untersuchung bei hypertropher Kardiomyopathie, nämlich die Echokardiographie, im Anfangsstadium oft normale Befunde zeigen kann bzw. nur regionale Wandbewegungsstörungen in den Bezirken der Fibrosierung zeigt (Hafer et al., 2007; Finsterer und Stöllberger, 2003). Und auch bei muskulär erkrankten Patienten in fortgeschrittenem Stadium der Kardiomyopathie können durch Skoliose oder schlechte Schallbedingungen die diagnostischen Möglichkeiten der Echokardiographie limitiert sein (van Bockel et al., 2009). Weite Einschränkung der Echokardiographie liegt in der großen Abhängigkeit vom Untersucher. Zwar bieten Radionuklid-Ventrikulographie oder Magnetresonanztomographie wertvolle diagnostische Zusatzinformationen, doch sind sie aus organisatorischen und finanziellen Gründen nicht in jedem Fall einsetzbar (Matsumura et al., 2007). So ist es für den klinischen Alltag wichtig, ein Diagnostikum zu finden, das relativ schnell, reliabel, möglichst nicht-invasiv, einfach in der Anwendung und kostengünstig ist. Außerdem sollten Sensitivität und Spezifität möglichst hoch sein.

Die Diagnostik der Herzbeteiligung bei neuromuskulären Erkrankungen basiert auf Anamnese, klinischen und laborchemischen Untersuchungen, EKG, 24-Stunden-EKG, Echokardiographie und Stress-Echokardiographie. Desweiteren kommen für besondere Fragestellungen das kardiale MRI, der kardiale PET oder Tissue Doppler Imaging in Betracht. Diagnostische Schwierigkeiten können auftreten, weil die Symptome einer Muskelerkrankung die einer Herzinsuffizienz imitieren können. Der therapeutische Ansatz bei kardialer Begleiterkrankung umfasst das gesamte Spektrum von Medikamenten (z. B. ACE-Hemmer, β -Blocker, Amiodarone oder Antikoagulantien)

über elektrische Kardioversion, Schrittmacher- oder Defibrillator-Implantation, Hochfrequenz-Katheter-Ablation bis zur Herztransplantation (Finsterer, 2007).

Auch andere Organe bzw. Organsysteme können im Zusammenhang mit neuromuskulären Erkrankungen pathologisch verändert sein. Bei myotonen Dystrophien kann beispielsweise das Zentrale Nervensystem betroffen sein (Weber et al., 2010). Eine okuläre Beteiligung konnte bei Patienten festgestellt werden, die an mitochondrialen Myopathien erkrankt waren und eine otologische Beteiligung bei Patienten mit Fazioskapulohumeraler Dystrophie (Smuts et al., 2010; Krasnianski et al., 2003). An gastrointestinalen Begleitererkrankungen leiden Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie und eine hämatologische Begleitsymptomatik ist vor allem bei metabolischen Myopathien zu beobachten (Barohn et al., 1988; Kreuder et al., 1996).

Tab. I: Muskelerkrankungen und mögliche Herzbeteiligung (Limmroth, 2006; Perrot et al., 2005)

Erkrankung	Subtyp	Kardiale Beteiligung	Besonderheiten
Muskeldystrophien	Dystrophinopathien Typ Duchenne	Ja	Bei ca. 57% der Erkrankten über dem 18. Lebensjahr (im Spätstadium: > 90% der Betroffenen): Dilatative Kardiomyopathien, Herzrhythmusstörungen, Ruhe-EKG in 90% der Fälle pathologisch, Sinustachykardie in Ruhe, etwa 25% der Todesfälle sind durch plötzlichen Herztod oder progrediente Herzinsuffizienz bedingt. Fast 50% der Patienten im 2. Lebensjahrzehnt: präklinische Zeichen einer Herzbeteiligung. Im EKG häufig verkürzte PQ- und verlängerte QT-Strecke. Bei Progredienz der kardialen Veränderungen: Herzrhythmusstörungen und dilatative Kardiomyopathien. Schweregrad der Herzbeteiligung unabhängig von Schweregrad der Skelettmuskelbeteiligung.
	Typ Becker-Kiener	Ja	
	Gliedergürteldystrophien LGMD-Typ: 1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2I LGMD-Typ: 1F, 2A, 2B, 2H, 2J	Ja	Herzrhythmusstörungen und/oder dilatative Kardiomyopathie.
		Nein	
	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie	Ja	Erhöhte Neigung zu Vorhofflattern und -flimmern sowie anderen Reizleitungsstörungen. Keine Kardiomyopathie.
	Emery-Dreifuss-Syndrom und Hauptmann-Thannhauser-Muskeldystrophie	Ja	Dilatative Kardiomyopathie und Reizleitungsstörungen bei allen Patienten. 40% der betroffenen Männer sterben zwischen dem 25. und 50. Lebensjahr am plötzlichen Herztod.
	Okulopharyngeale Muskeldystrophien Desminopathie	Nein Ja	Dilatative Kardiomyopathie, Überleitungsstörungen.
Myotonien	Myotone Dystrophie Curschmann-Steinert (DM1)	Ja	Selektive Degeneration der kardialen und v. a. infranodalen Erregungsleitung: Vorhofarrhythmie, AV-Block, ventrikuläre Tachykardie, seltener Kardiomyopathien. Kardiale Komplikationen mit 30% häufigste Todesursache.
	Proximale myotone Myopathie (DM2)	Ja	Arrhythmien, Überleitungsstörungen, Sinus-Bradykardien, Rechtsschenkelblock, Kardiomyopathie möglich.
Ionenkanalerkrankungen	Myotonia congenita Typ Thomsen ^a Myotonia congenita Typ „Becker“	Nein Nein	
Entzündliche Muskelerkrankungen	Polymyositis/Dermatomyositis Einschlusskörper-Myositis	Ja Möglich	In etwa 10-20% der Fälle: Rhythmusstörungen.
Mitochondriale Myopathien	MELAS-Syndrom	Ja	Hypertrophe oder dilatative Kardiomyopathie, linksventrikuläre Hypertrophie

1.1.5 Diagnostik der neuromuskulären Erkrankungen

Der diagnostische Aufwand bei neuromuskulären Erkrankungen ist hoch. Eine exakte Anamnese inklusive Familienanamnese ist ebenso wichtig, wie die genaue klinische Untersuchung. Auch die laborbiochemischen Untersuchungen mit Bestimmung der Kreatinphosphokinase gehören zur allgemeinen Diagnostik bei Muskelerkrankungen. Grundsätzlich kann man festhalten, dass FSHD, OPMD und mitochondriale CPEO rein klinisch diagnostiziert werden können. Die Diagnostik von Myotonien basiert auf klinischen und elektromyographischen Befunden. Die meisten anderen Muskelerkrankungen müssen anhand von klinischer Untersuchung und histologischem Befund diagnostiziert werden, wobei je nach Erfordernis eine weiterführende Spezialdiagnostik eingeleitet werden kann, die von histologischen Untersuchungen mit Spezialfärbungen, über Belastungstests (z. B. Laktatanstieg bei anaerober Muskelbelastung) bis hin zu genetischen Untersuchungen führen kann.

1.1.6 Therapie

Ein grundlegendes Problem bei neuromuskulären Erkrankungen ist häufig das Fehlen einer kausalen Therapie. Man kann symptomatisch (z. B. durch Kontrakturprophylaxe, Schmerzmedikation und Krankengymnastik) die Lebensqualität des Patienten erhöhen und so positiv auf den Verlauf der Erkrankung wirken, doch das Fortschreiten der Erkrankung wird meist nicht beeinflusst (Limmroth, 2006). Da jedoch ein Unterschied in den therapeutischen Möglichkeiten innerhalb der einzelnen Subgruppen neuromuskulärer Erkrankungen besteht, ist eine exakte Diagnosestellung wichtig. So scheint beispielsweise die Enzyersatztherapie mit Myozyme™ bei Patienten mit Morbus Pompe vielversprechend zu sein (Merk et al., 2007; Traufeller und Zierz, 2005). Eine psychologische Betreuung und genetische Beratung kann bei einigen Patienten angebracht sein.

Im Gegensatz dazu sind Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz behandelbar, was deren Diagnostik so wichtig macht.

1.2 Natriuretische Peptide

Bereits Mitte der 50er Jahre konnte die vermutete endokrine Funktion des Herzens nachgewiesen werden, da im Tierversuch durch balloninduzierte Dilatation des linken Vorhofs eine Natriuresis erzeugt wurde (Henry et al., 1956). Im gleichen Jahr wurden elektronenmikroskopisch granuläre Speichervesikel in den atrialen Myozyten beschrieben (Kisch, 1956).

Der definitive Nachweis der endokrinen Funktion des Herzens gelang schließlich zu Beginn der 80er Jahre Alfonso J. de Bold. Er injizierte anästhesierten Ratten ein Extrakt atrialer und ventrikulärer Myozyten und beobachtete eine vermehrte Natriumausscheidung und einen erhöhten Urinfluss. Bei Verzicht auf den atrialen Anteil des Extrakts konnten diese Effekte nicht ausgelöst werden (de Bold und Zeidel, 1981). Zwei Jahre später wurde der Wirkstoff dieses Extraktes von Flynn als atriales natriuretisches Peptid (ANP) identifiziert (Flynn et al., 1983).

In den nächsten Jahren wurden zwei weitere Polypeptide mit ähnlicher Struktur gefunden. Das „Brain natriuretic peptide“ (BNP) wurde zuerst im Schweinehirn nachgewiesen und erhielt daher seinen Namen (Sudoh et al., 1988). Später fand man heraus, dass der Hauptbildungsort des BNP nicht im Gehirn, sondern im Myokard des linken Ventrikels liegt und es sich somit um ein kardiales Hormon handelt (Hosoda et al., 1991). Das C-type natriuretic peptide (CNP) wurde wie das BNP ebenfalls zunächst im Schweinehirn gefunden und konnte durch seine Strukturähnlichkeit schnell den beiden anderen natriuretischen Peptiden zugeordnet werden (Sudoh et al., 1990). Im Gegensatz zum ANP und BNP, die durch endokrine Funktionsweise hauptsächlich im Blutkreislaufsystem wirken, kommt das parakrine CNP ausschließlich im Zentralnervensystem vor (Minamino et al., 1991).

Alle drei natriuretischen Peptide, also ANP, BNP und CNP, ähneln sich in ihrer natriuretischen, diuretischen und auf glatte Muskelzellen relaxierenden Wirkung. Da es in der vorliegenden Arbeit um das BNP geht, wird auf dessen Synthese und Wirkung im Folgenden ausführlicher eingegangen.

1.2.1 BNP: Genetische Grundlagen, Synthese und Freisetzung

Das kodierende Gen besteht aus drei Exons und zwei Introns, befindet sich mit dem kodierenden Gen für ANP in einer Tandemformation auf Chromosom 1p36.2 und kodiert für die mRNA des Vorläuferpeptids präproBNP (Kone, 2001). Es wird unter anderem in den atrialen und ventrikulären Kardiomyozyten exprimiert.

Die Synthese der natriuretischen Peptide erfolgt über die Vorstufe eines Prohormons, dem sogenannten präproBNP. Aus dem Vorläuferhormon präproBNP, bestehend aus 134 Aminosäuren, werden 26 Aminosäuren als Signalpeptid abgespalten. Die restlichen 108 Aminosäuren stellen nun das sogenannte proBNP dar, das bei Sekretion aus den Kardiomyozyten einer weiteren Spaltung durch das proteolytische Enzym Furin unterliegt (Hall, 2004). Im Blut entstehen so das biologisch inaktive, aminoterminaler Signalpeptid NT-proBNP mit 76 Aminosäuren und das biologisch aktive BNP, bestehend aus 32 Aminosäuren (Fiedler, 2009) (Abb. II).

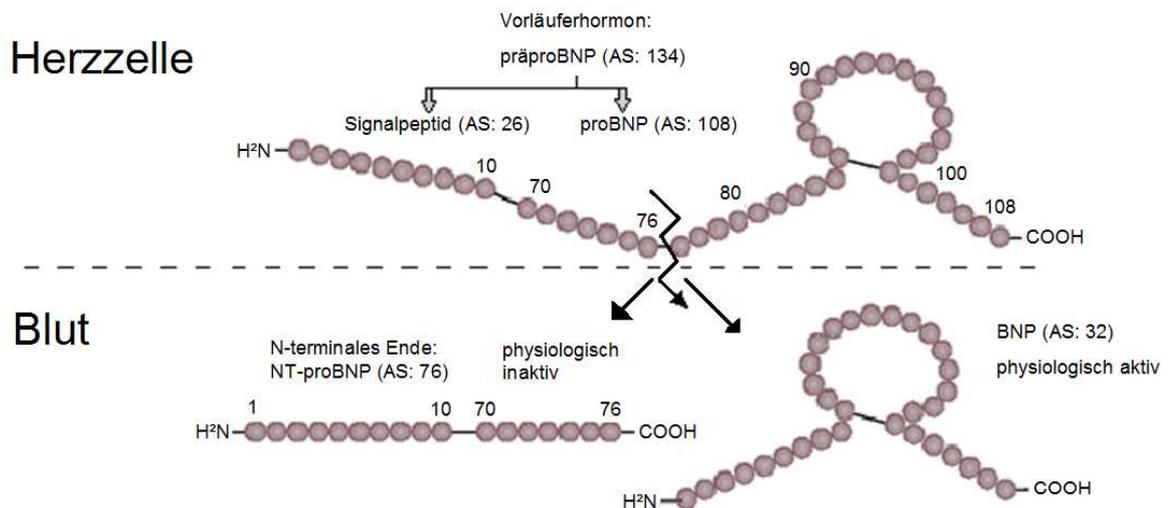


Abb. II: Synthese von proBNP und Spaltung in BNP und NT-proBNP (modifiziert nach Fiedler, 2009).

Durch schnelle Aktivierung von proBNP im linksventrikulären Myokard („kardiales Notfallhormon“) kommt es zur prompten Freistellung von BNP (Nakagawa et al., 1995). Diese Aktivierung steht in umgekehrter Korrelation zur linksventrikulären Pumpfunktion und steigt bei zunehmendem Schweregrad einer Herzinsuffizienz teilweise überproportional stark an (Luchner et al., 2003). In anderen Worten: Die Höhe der BNP-Konzentration im Blut korreliert mit dem Schweregrad einer Herzleistungsschwäche: Je höher der BNP-Wert im Plasma, desto schwächer das Herz.

Der BNP-Promoter kann durch positiv und negativ regulierende Faktoren beeinflusst werden. Unabhängig voneinander wirkende Signalwege können durch hypertrophe Stimuli diesen Promoter aktivieren (Liang et al., 2000). Ebenso kann der Transkriptionsvorgang durch proinflammatorische, ischämische oder hypoxische Einflüsse, durch Endothelin-1, Angiotensin II, Interleukine und adrenerge Agonisten aktiviert werden (LaPointe, 2005).

1997 konnte Pemberton im Tierversuch nachweisen, dass die letzten Prozessionsschritte zum wirksamen BNP erst zum Zeitpunkt der Sekretion erfolgen und dass die Fähigkeit zum Speichern des Prohormons in den Myozyten nicht durch chronische Herzinsuffizienz beeinträchtigt wird (Pemberton et al., 1997). Innerhalb einer Spezies bestehen beim BNP, im Gegensatz zum ANP, deutliche Unterschiede in der Aminosäurenlänge. Die dominierenden Längen bei Schweinen, Ratten und Menschen bestehen aus 26, 32 oder 45 Aminosäuren (Nakao et al., 1992). Im Aufbau ähnelt das BNP dem ANP und CNP. Allen drei natriuretischen Peptiden ist der Aminosäurering aus 17 Aminosäuren gemein, von denen insgesamt 11 homolog sind. Dieser Aminosäurering ist wichtig für die Rezeptorbindung und somit für die

biologische Aktivität. Bei allen drei natriuretischen Peptiden befindet sich an der Ringstruktur eine Disulfid-Brücke zwischen zwei Cystein-Resten (Mair, 2008).

Als Syntheseort spielen vor allem die ventrikulären Myozyten eine wichtige Rolle (Hall, 2003), allerdings sind auch kardiale Fibroblasten zu nennen (Tsuruda et al., 2002) und ein geringer Prozentsatz wird beispielsweise auch in Gehirn, Niere, Lunge und Eingeweiden gebildet (Gerbes et al., 1994). Synthese und Freisetzung des BNP's erfolgen kontinuierlich, können aber je nach Bedarf gesteigert werden. Es wurde festgestellt, dass die BNP-Freisetzung der jeweiligen hämodynamischen Situation angepasst werden kann und bei akuten, subakuten oder chronischen Situationen unterschiedlich verläuft. Dies kann entweder durch Erhöhung der Syntheserate oder durch Entleerung der BNP-Speichervesikel geschehen (de Bold und Zeidel, 1996). Der Mechanismus der Freisetzung ist in Abbildung III schematisch dargestellt. Trotz Beeinflussung durch Alter, Geschlecht und genetischen Faktoren, liegt die BNP-Plasmakonzentration beim Gesunden meist < 20 pg/ml (Angermann und Ertl, 2004).

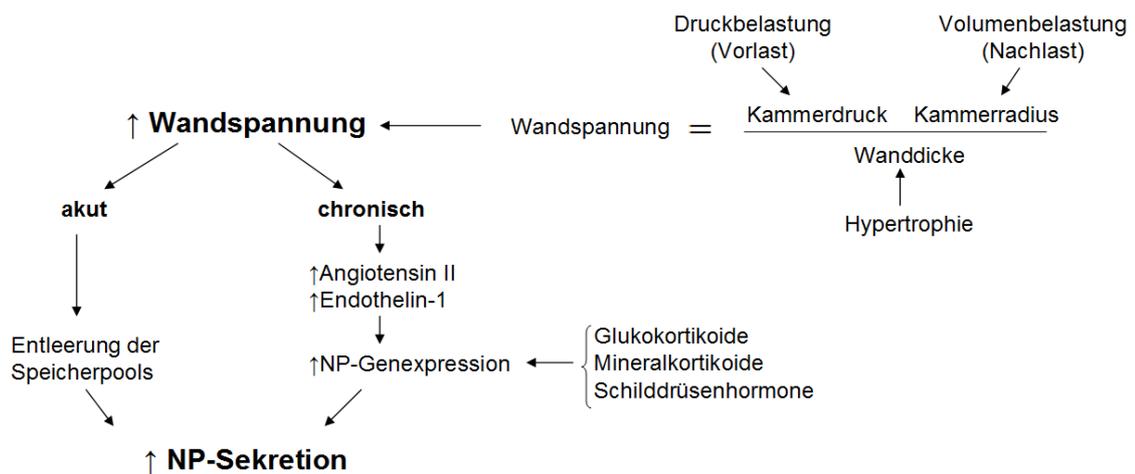


Abb. III: Mechanismus der Freisetzung der natriuretischen Hormone (modifiziert nach Plonné, 2003).

1.2.2 Wirkung und Rezeptoren von BNP

BNP hat wie alle natriuretischen Peptide folgende Wirkungen:

- Senkung des Blutdrucks durch Relaxation der glatten Muskulatur der Arteriolen und der damit verbundenen Senkung des Gefäßwiderstands.
- Vasodilatation an den renalen präglomerulären Blutgefäßen, was zur Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und zur Steigerung der

Nierenmarksdurchblutung führt. Diese Reaktion kann die renale Wasser- und Salzausscheidung erhöhen.

- An den Sammelrohren der Nierenpapillen vermindert BNP über luminale Rezeptoren direkt die Natrium- und Wasserresorption.
- Hemmung der Aldosteronfreisetzung direkt durch Effekt auf die Nebennierenrinde und indirekt durch Hemmung der Reninfreisetzung (Kurtz, 2009).

Die biologische Wirkung beruht auf Bindung des Hormons an einem Rezeptor. Man kennt zurzeit drei Rezeptoren, die als A-, B- und C-Rezeptor bezeichnet werden. ANP und BNP binden an den A-Rezeptor, CNP bindet an einen B-Rezeptor und der C-Rezeptor bindet alle drei Peptide. Alle drei Rezeptor-Typen finden sich in der glatten Muskulatur der Gefäße, im Gehirn und in der Lunge, zum Teil allerdings auch in den Nieren und Nebennieren, im Fettgewebe oder im Uterus (Mair, 2008).

Typ A- und B-Rezeptor sind membrangebundene Guanylatcyclasen, durch deren Aktivierung es zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration im entsprechenden Zielgewebe kommt (Kurtz, 2006). Der NPR-C, auch *clearance*-Rezeptor genannt, hat eine kurze zytoplasmatische Domäne (38 AS), eine große Ligandenspezifität und ist der am häufigsten vorkommende Subtyp der drei Rezeptoren (Zlock et al., 1997). An bovinen aortalen Endothelzellen stellt er beispielsweise 85% - 95% der Gesamtrezeptoranzahl dar (Leitman et al., 1986). Auch fehlt der für den NPR-C kodierenden mRNA die Guanylyl-Zyklase-Sequenz (Jamison et al., 2005). Die genannten Charakteristika lassen darauf schließen, dass die Hauptfunktion dieses Rezeptors in der Beseitigung der natriuretischen Peptide aus dem zirkulierenden Plasma liegt (Zlock et al., 1997). In Abbildung IV ist der Aufbau der Rezeptoren schematisch dargestellt.

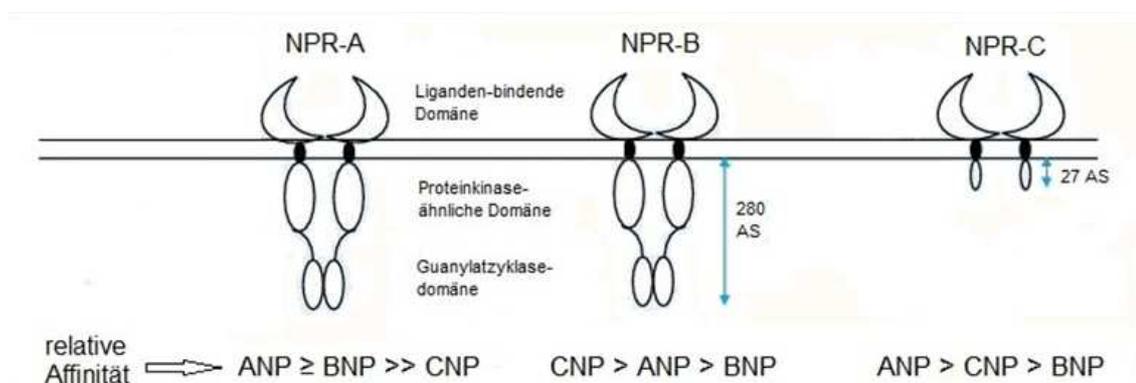


Abb. IV: Rezeptoren der natriuretischen Peptide. NPR-A und NPR-B sorgen für die biologische Aktivität. NPR-C ist ein Clearing-Rezeptor. Modifiziert nach Plonné, 2003.

1.2.3. Abbau von BNP

Der Metabolismus natriuretischer Peptide wird grundsätzlich von zwei Degradationswegen reguliert. Es kommt entweder durch Bindung am natriuretischen Peptidrezeptor C (NPR-C) oder durch enzymatische Proteolyse einer neutralen Endopeptidase (NEP) zum Abbau (Smith et al., 2000). NPR-C entfernt die natriuretischen Peptide durch Rezeptor-medierte Endozytose und lysosomalen Abbau und wird dann selbst wieder zur Zellmembran zurück transportiert (Potter et al., 2009). Nur ein geringer Prozentsatz des BNPs wird passiv von Organen mit hohem Blutfluss, wie z. B. den Nieren, eliminiert, was die kurze Halbwertszeit von 13 – 20 Minuten erklärt (Mair, 2008). In Abb. V sind Wirkung und Abbau der natriuretischen Peptide schematisch dargestellt.

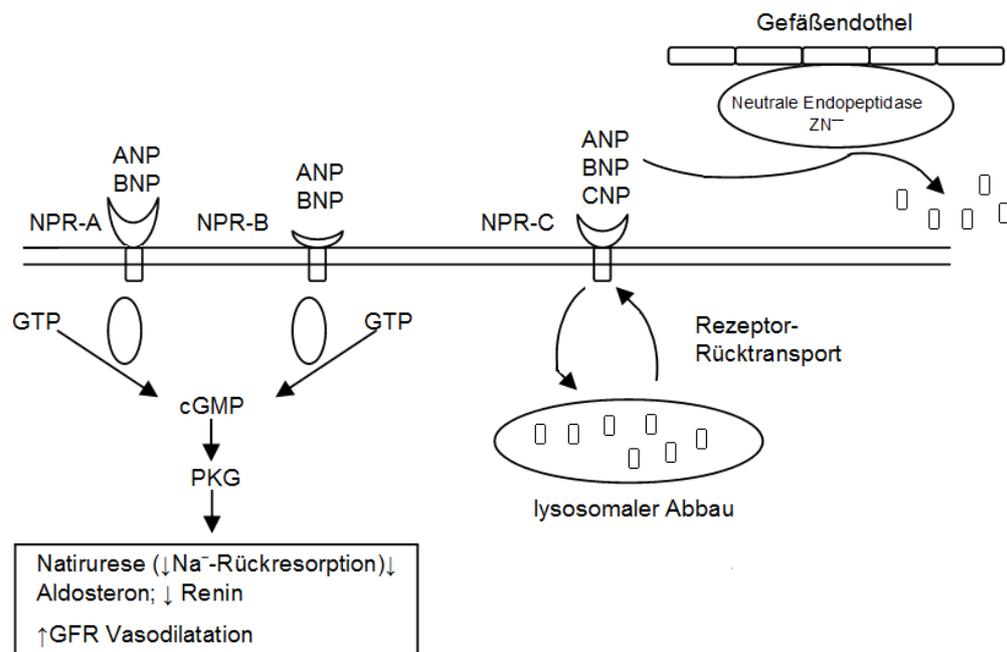


Abb. V: Wirkung und Abbau der natriuretischen Peptide. Modifiziert nach Plonné, 2003.

1.2.4 Diagnostisches Potential

Biomarker sind objektiv messbare und auswertbare Indikatoren, die Auskunft über einen physiologischen oder pathologischen Prozess geben und diesen quantifizieren können.

Das Peptid BNP eignet sich als Biomarker in vielerlei Hinsicht, obwohl man bedenken sollte, dass sich der Anstieg natriuretischer Peptide im Plasma auf zahlreiche pathologische Prozesse zurückführen lässt und immer im klinischen Kontext bewertet werden muss. Im Folgenden wird zunächst auf die Bedeutung des Biomarkers BNP bei Myopathien eingegangen. Anschließend werden einige Beispiele genannt, bei denen BNP als Biomarker ebenso Verwendung findet.

Bisherige Bedeutung des Biomarkers BNP bei Duchenne-Muskeldystrophie

Diese durch Mutationen im Dystrophin-Gen verursachte, X-chromosomal vererbte Erkrankung ist mit vielerlei Komplikationen behaftet. Die Patienten starben früher durchschnittlich im späten Jugendalter oder wenige Jahre danach an respiratorischen Komplikationen. Durch Verbesserungen der respiratorischen Versorgung steigt einerseits die Lebenserwartung, andererseits verschieben sich die Mortalitätsgründe, da häufiger Kardiomyopathien festgestellt werden und zum Tode führen. Die Diagnosestellung einer Kardiomyopathie ist bei diesen Patienten nicht einfach, da traditionelle Verfahren, wie z. B. echokardiographische Untersuchungen durch Thoraxdeformationen und schlechte Schallbedingungen erschwert sein können. So wird das zusätzliche Verwenden der natriuretischen Peptide als Biomarker bei diesen Patienten empfohlen, da die Kombination von natriuretischen Peptiden mit Standardverfahren, wie der Echokardiographie, vergleichbar gute Resultate hinsichtlich der Evaluierung der linksventrikulären Funktion bietet wie die Radionuklid-Ventrikulographie, jedoch nicht so viel Zeit in Anspruch nimmt und für den Patienten weniger beschwerlich ist (van Bockel et al., 2009). Bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie und nachgewiesener systolischer Dysfunktion weist ein Anstieg des BNP-Spiegels im Plasma auf eine schlechte Prognose hin (Ishikawa et al., 1999; Mori et al., 2002). Laut den Ergebnissen einer Untersuchung aus Japan (Kashiwagi et al., 1996) wird der Einsatz von BNP zur Beurteilung einer sowohl latenten als auch manifesten Herzbeteiligung bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie, bei denen herkömmliche diagnostische Parameter schlecht anwendbar sind, empfohlen. Ebenso wird der Einsatz des Biomarkers zur Beurteilung der kardialen Therapie empfohlen (Adachi et al., 1997).

Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz ist ein stark verbreitetes Krankheitsbild mit hoher Morbidität und Mortalität (Kannel, 2000). Durch die positive Korrelation von Prävalenz und Lebensalter und die Tatsache der ansteigenden Lebenserwartung in den meisten westlichen Industrienationen kann man davon ausgehen, dass die Prävalenz der Erkrankung weiter ansteigen wird (Mosterd et al., 1999; Breyer und Felder, 2006). Da die finanziellen Kosten für Diagnose und Therapie der Herzinsuffizienz sehr hoch sind, muss eine Optimierung des Krankheitsmanagements erfolgen (Willich et al., 2005). Eine Möglichkeit dazu liegt in der Nutzung des BNPs als Biomarker. Die Nutzung des Markers bei chronischer Herzinsuffizienz ist in den jetzigen wissenschaftlichen Publikationen mehrheitlich als kosteneffektiv eingestuft worden (Reinhold et al., 2010).

Studien bestätigen ein Ansteigen des BNP-Plasmaspiegels bei chronischer Herzinsuffizienz korrelierend mit dem Schweregrad der Krankheit (NYHA-Klasse) und dem intrakardialen Druck (Angermann und Ertl, 2004). So können Schweregrad und Ausmaß der kardialen Insuffizienz überwacht werden. Diagnostische Verwendung findet das BNP auch bei zahlreichen Pathologien, die in engem Zusammenhang mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz stehen: Myokarditiden, Klappeninsuffizienzen, systolische oder diastolische Dysfunktionen, Arrhythmien, dilatative Kardiomyopathien, Angina Pectoris, Myokardinfarkte oder der plötzliche Herztod (Daniels und Maisel, 2007; Cowie et al., 2003). So wird beispielsweise die Messung des BNP 24 Stunden nach einem Myokardinfarkt empfohlen, um die zukünftige ventrikuläre Funktion des Herzens abschätzen zu können. Ebenfalls kann der Zeitpunkt des Anstiegs Informationen über den Zeitpunkt der Rekanalisation der Koronargefäße geben (Inoue et al., 2002). Mit Hilfe des BNP können Hochrisikopatienten identifiziert werden, bei denen dann gezielt aggressiver therapiert werden kann (Bettencourt et al., 2000). Im Gegensatz hierzu gibt es bisher keine zufriedenstellende Datenlage über die Wertigkeit des BNP bei Patienten mit Muskelerkrankung und gleichzeitiger Herzinsuffizienz.

Notfalldiagnostik

Bei akuter Dyspnoe wird die Verwendung von BNP als diagnostischer Marker zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz empfohlen (Bundesärztekammer, 2009). Ein hoher negativer Vorhersagewert ist besonders in der Notfallmedizin essentiell für den raschen Ausschluss von Erkrankungen. Der hohe negative Vorhersagewert von über 90 % beim BNP bei einer Blutkonzentration unter 80pg/ml macht das Peptid daher so wertvoll (Dao et al., 2001). In Tab. II wird der Zusammenhang von Sensitivität und Spezifität in Abhängigkeit von der gewählten Cut-off-Konzentration dargestellt.

Tab. II: Sensitivität und Spezifität des BNP hinsichtlich einer Herzinsuffizienz bei unterschiedlichen Cut-off-Konzentrationen (Maisel et al., 2002).

BNP (pg/ml)	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiv prädiktiver Wert (%)	Negativ prädiktiver Wert (%)
50	97	62	71	96
80	93	74	77	92
100	90	76	79	89
125	87	79	80	87
150	85	83	83	85

Hypertonie

BNP wurde in Studien als gültiger und wertvoller Surrogat-Marker für die Prognose und Therapie von Hypertonie-Patienten etabliert. Da Surrogat-Marker bereits verändert sein können wenn die Krankheit noch in einem subklinischen Stadium ist, liegen ihre Vorteile im frühen Erkennen der Therapiewirkung und der damit verbundenen Reduktion von renalen und kardialen Komplikationen, was sich positiv auf Morbidität und Mortalität auswirkt (Maisel, 2009). Der Plasmaspiegel des BNP kann zur Identifizierung von Patienten verwendet werden, die mit höherer Wahrscheinlichkeit eine progressive kardiale Hypertrophie entwickeln (Suzuki et al., 2000).

Pulmonale Hypertonie

Mehrere Studien deuten darauf hin, dass bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie der BNP-Spiegel eng mit der funktionellen Beeinträchtigung und ein permanent hoher bzw. steigender BNP-Spiegel stark mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden ist (Leuchte et al., 2004; Nagaya et al., 2000).

Respiratorische Erkrankungen

Es konnte nachgewiesen werden, dass der BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen als nützlicher Indikator für ein Cor pulmonale verwendet werden kann (Bando et al., 1999).

Weitere diagnostische Einsatzmöglichkeiten des BNP als Biomarker

Bhalla et al. konnten 2004 nachweisen, dass BNP bei Diabetikern eine zuverlässige Einschätzung zukünftiger kardialer Komplikationen erlaubt (Bhalla et al., 2004). Auch im Bereich der Herz-Thorax-Chirurgie ist BNP als diagnostischer Marker nicht unbekannt. Ein erhöhter präoperativer Plasma-Spiegel kann Hinweis für postoperative Komplikationen und erhöhte Ein-Jahres-Mortalität nach der Operation sein. Eine postoperative Erhöhung der Peptid-Konzentration im Plasma geht ebenfalls mit erhöhter Ein-Jahres-Mortalität sowie verlängerten postoperativen Krankenhausaufenthalten einher (Hutfless et al., 2004). Im gynäkologischen Bereich kann BNP als Indikator für eine Präeklampsie dienen (Resnik et al., 2005). Im intensivmedizinischen Bereich wurden erhöhte BNP-Werte bei schwerer Sepsis, septischem Schock und bei multiplem Organversagen festgestellt. Die höchsten BNP-Konzentrationen fanden sich bei den Patienten, die sich bereits in letalen Konditionen befanden (Siemiatkowski und Jabłonowska, 2008). Ebenfalls kann das Peptid BNP als Indikator dienen, hämodynamisch stabile Patienten nach einer akuten pulmonalen Embolie herauszufiltern, die als mögliche Kandidaten für eine thrombolytische Therapie in Frage kommen (Mikulewicz und Lewczuk, 2008). Eine weitere Einsatzmöglichkeit

des BNPs stellt die Risikostratifizierung eines ischämische Insults bei Männern aus der Allgemeinbevölkerung dar (Takahashi et al., 2009).

2 Zielstellung

Muskelerkrankungen bilden eine klinisch und pathogenetisch heterogene Gruppe. Die unterschiedlichen Ursachen liegen in definierten Proteinveränderungen und konnten unter anderem durch die histologischen, enzymhistochemischen und genetischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte besser untersucht werden. Patienten mit Muskelerkrankungen weisen häufig neben einer Schädigung der Skelettmuskulatur auch eine Beteiligung des Herzmuskels dar. Die Herzbeteiligung manifestiert sich als Herzinsuffizienz oder als Störung des Reizleitungssystems. Da bei Patienten mit Muskeldystrophie die dystrophe Schädigung der Herzmuskulatur eine der häufigsten Todesursachen ist, ist die Beurteilung der kardialen Beteiligung zur Entscheidungsfindung einer adäquaten Therapie wichtig (Mukoyama et al., 1987). Außerdem kann die Herzbeteiligung zeitlich der eigentlichen Skelettmuskulaturerkrankung vorangehen oder auch als einzige klinische Manifestation bestehen.

In der Diagnostik von Herzerkrankungen spielen neben klinischen Symptomen Biomarker eine wichtige Rolle und bieten neue Möglichkeiten hinsichtlich Effizienz und Sicherheit. Die gängigsten Biomarker zur Abklärung kardialer Erkrankungen sind Troponin I, Troponin T, Myoglobin, CK, CK-MB und BNP. Sie können sowohl in der Differentialdiagnostik akuter Symptome als auch beim Screening für bestimmte Patientengruppen genutzt werden (Koh und Jeyaratnam, 1998). Diese Prognosemarker sollten im Idealfall einfach in der Anwendung, kostengünstig, sensibel und spezifisch sein.

Ein diagnostisches Problem ist, dass eine Myopathie die Symptomatik einer Herzinsuffizienz imitieren kann. Es stellt sich die Frage, ob der bei der Herzinsuffizienz bekannte Biomarker BNP auch in der Diagnostik muskulärer Erkrankungen einen Einsatz finden kann, d. h. ob eine Differenzierung bzw. Abgrenzung einer tatsächlichen Herzbeteiligung möglich ist.

So wird in vorliegender Studie die diagnostische Wertigkeit des Biomarkers BNP hinsichtlich kardialer Erkrankungen bei Patienten mit Muskelerkrankungen untersucht. Im Vordergrund der Studie steht die Frage, ob BNP ein valides Diagnostikum hinsichtlich der kardialen Beteiligung bei Patienten mit Muskelerkrankungen ist.

3 Patientenkollektiv, Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

In einer prospektiven Studie wurden von Mai 2007 bis Februar 2010 in der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie Halle (Saale) die klinischen Daten von 168 Patienten (72 männlich, 96 weiblich) ausgewertet. Das Patientengut setzte sich sowohl aus stationär aufgenommenen als auch aus ambulant betreuten Patienten der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie zusammen. Alle Patienten erhielten vor der Untersuchung eine Aufklärung über Ziel und Ablauf der Studie und erklärten ihr Einverständnis zu der Teilnahme dieser Studie schriftlich.

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit klinisch evidenter, histologisch oder genetisch gesicherter Myopathie sowie Patienten mit asymptomatischer CK-Erhöhung. Eine kardiale Beteiligung lag vor, wenn pathologische Veränderungen in folgenden Befunden vorhanden waren: Elektrokardiographie, Langzeit-Elektrokardiographie oder Echokardiographie. So konnte das Patientenkollektiv in eine Gruppe mit kardialer Beteiligung („Ja“) und in eine Gruppe ohne kardiale Beteiligung („Nein“) unterteilt werden. Als kardiale Beteiligung wurden Zeichen der Herzinsuffizienz sowie sämtliche Rhythmusstörungen, wie auch das Tragen eines Herzschrittmachers gewertet.

3.2 Klinische Daten

Folgende Parameter wurden dokumentiert:

Alter und Geschlecht

Insgesamt sind 168 Patienten (72 männlich = 43%, 96 weiblich = 57%) mit einem mittleren Alter von 51,76 Jahren (SD \pm 16,04) eingeschlossen worden.

Tab. III: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Geschlecht	Jüngster Patient in Jahren	Ältester Patient in Jahren	Durchschnittliches Alter in Jahren (\pm SD)	Altersmedian in Jahren
W	19	88	53,89 (\pm 14,82)	53,5
M	17	80	49,04 (\pm 17,10)	48,5
Gesamt	17	88	51,76 (\pm16,04)	52,5

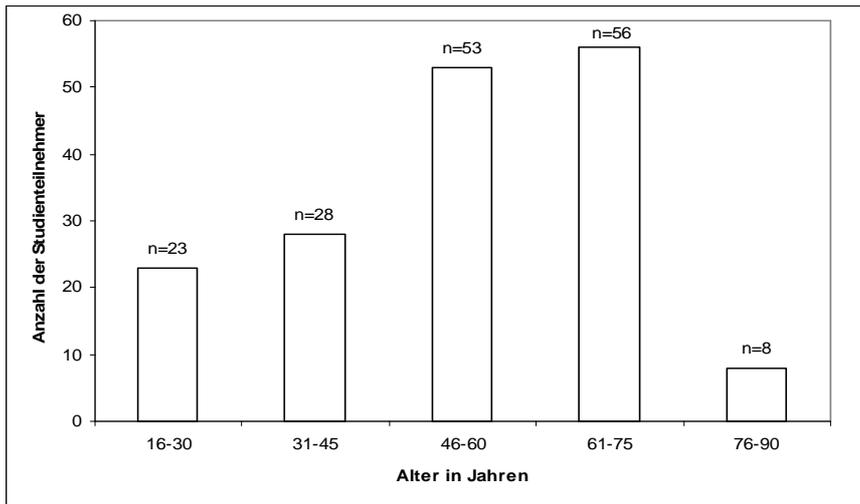


Abb. VI: Säulendiagramm der Altersverteilung von n = 168 Probanden.

Elektromyographie

Die elektromyographischen Befunde wurden in der elektrophysiologischen Abteilung der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg erhoben.

Blutdruck

Der systolische und der diastolische Blutdruck wurden nach Riva-Rocci mit einer Oberarmmanschette in Ruhe gemessen.

Herzfrequenz

Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte mit Hilfe der Elektrokardiographie-Befunde sowie manuell.

Nebendiagnosen

Zusatzerkrankungen und Nebenbefunde wurden anamnestisch ermittelt bzw. aus Krankenakten übernommen und sind im Anhang dieser Arbeit ersichtlich.

Medikamente

Die aktuelle Medikation der Studienteilnehmer wurde anamnestisch erfragt oder aus Krankenakten entnommen und anschließend dokumentiert.

Lebensqualität

Da zur Zeit kein valider deutschsprachiger Fragebogen zum Thema Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz zur Verfügung steht, wurde für unsere Studie der Fragebogen "Minnesota Living with Heart Failure questionnaire" (siehe Anhang) zur Evaluierung kardialer Beschwerden übersetzt und modifiziert. Durch Ankreuzen

gewisser Parameter in Form einer Likert-Skala konnte summarisch jeweils ein Punktwert zwischen 0 und 100 ermittelt werden. Der Originalfragebogen wurde ursprünglich für Patienten mit einer Herzerkrankung entwickelt und bietet einen Überblick über das Ausmaß subjektiver Beschwerden (Rector et al., 1993). Da der „Minnesota Living with Heart Failure questionnaire“ verlässlich auf Reliabilität und Validität geprüft ist und der Fragebogen sensibel auf Therapieveränderungen zu sein scheint, wird er häufig bei Herzinsuffizienz-Studien verwendet (Thompson und Yu, 2003). Bei der Übersetzung des Originalfragebogens wurden trotz der linguistischen Ähnlichkeiten von Deutsch und Englisch einige Fragen umformuliert um Missverständnisse zu vermeiden und idiomatische Äquivalenz zu gewährleisten.

3.3 Kardiale Untersuchungen

Elektrokardiographie

Es wurde in Ruhe mit dem EKG-Gerät Schiller AT 10 ein 12-Kanal-EKG mit Brustwand- und Extremitätenableitung aufgezeichnet. Lagen bereits EKG-Befunde aus dem ambulanten Bereich oder von einem vorherigen Klinikaufenthalt vor, so wurden auch diese in die Auswertung einbezogen.

Echokardiographie

Die vorliegenden echokardiographischen Befunde wurden in der neurologischen Klinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg entsprechend den Richtlinien der American Society of Echocardiography (Lang et al., 2005) einschließlich der üblichen Doppler-Untersuchungen erhoben. Unter parasternaler und apikaler Anlotung erfolgte die Untersuchung dann in Linksseitenlage.

Langzeit-Elektrokardiogramm

Die vorliegenden Langzeit-Elektrokardiogrammbefunde wurden entweder retrospektiv ermittelt oder prospektiv von niedergelassenen Kardiologen erbeten.

3.4 Laborbefunde

Die Blutabnahme erfolgte unter Verwendung von EDTA-Monovetten (2,7 ml) und Serum-Monovetten (7,5 ml) über eine Armvene nach maximal einminütiger Stauung. Die Bestimmung der Plasmaspiegel von CK, CK-MB, Troponin I und BNP erfolgte durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle (Saale) und die Bestimmung des Troponin T durch das MVZ Medizinisch-Diagnostische Labor Halle GmbH.

In Tab. IV sind die in vorliegender Arbeit ausgewerteten Parameter mit ihrer standardisierten Bestimmungsmethode und den jeweiligen Referenzbereichen aufgeführt.

Tab. IV: Biomarker

Laborparameter	Bestimmungsmethode	Referenzbereich
CK	enzymatische Kinetik (IFCC Standard)	< 2,41 $\mu\text{mol/l}$ s
CK-MB	Assay (Modifikationen nach Wurzberg et al.)	< 0,40 $\mu\text{mol/l}$ s
Troponin I	Sandwichtest 1- Schritt Immunoassay	< 0,50 ng/ml
Troponin T	ECLIA	< 0,01 ng/ml
BNP	CLIA	< 100 pg/ml

3.5 Dokumentation, Auswertung und Statistik

Die Daten wurden in Microsoft Excel Version 11.0 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) eingegeben und ausgewertet. Durch die sowohl digitale als auch analoge Datenspeicherung war eine maximale Datensicherheit gegeben. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Softwareprogrammen Excel Version 11.0 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und JMP Version 3.2.2. (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Unterschiede zwischen verschiedenen Parametern wurden mit Hilfe eines t-Tests (One-way ANOVA) ermittelt. Die Korrelation einzelner Parameter zueinander wurde anhand einer Varianzanalyse (lineare Regression) berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Myopathien und Verteilung des BNPs

4.1.1 Myopathien des Patientenkollektivs

Beim Patientenkollektiv konnten acht verschiedene Muskelerkrankungen festgestellt werden. Die Einteilung in die entsprechenden Subgruppen sowie deren Verteilung ist auf folgender Seite dargestellt.

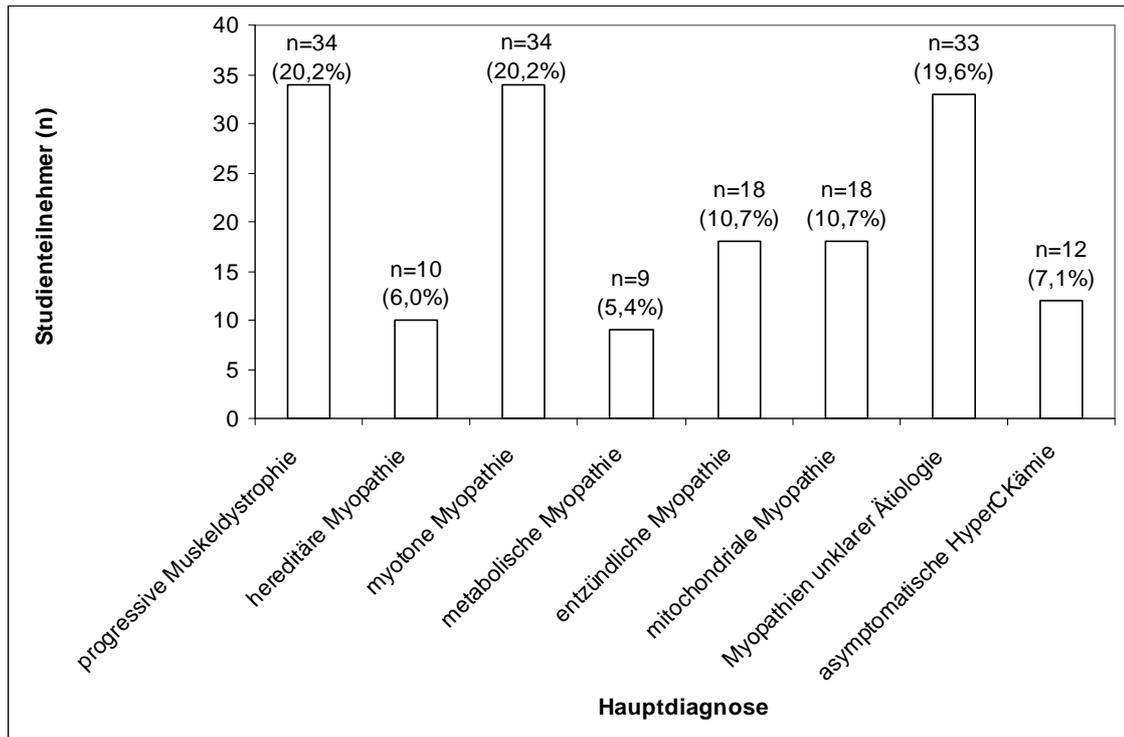


Abb. VII: Verteilung der Hauptdiagnosen.

Tab. V: Hauptdiagnosen und Einteilung der Subgruppen

HAUPTDIAGNOSE	Anzahl (n/%)
Progressive Muskeldystrophie	34 (20,2 %)
• Becker-Muskeldystrophie	4 (2,4 %)
• Emery-Dreifuss-Muskeldystrophie	2 (1,2 %)
• Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie	21 (12,5 %)
• Gliedergürteldystrophie	5 (3,0 %)
Dysferlinopathie	1 (0,6 %)
Calpainopathie	3 (1,8 %)
unklare Ätiologie	1 (0,6 %)
• Okulopharyngeale Muskeldystrophie	2 (1,2 %)
Kongenitale Myopathien mit Strukturanomalien	10 (6,0%)
• Desminopathie	1 (0,6 %)
• Filaminopathie	2 (1,2 %)
• Zentronukleäre Myopathie	3 (1,8 %)
• Matrinopathie	1 (0,6 %)
• ZASPOpathie	2 (1,2 %)
• Muskel-Auge-Gehirn-Erkankung (MEBD)	1 (0,6 %)
Myotone Myopathie	34 (20,2%)
• Myotone Dystrophie Typ I	15 (8,9 %)
• Myotone Dystrophie Typ II	18 (10,7 %)
• Chlorid-Kanal-Myotonie Typ Becker	1 (0,6%)
Metabolische Myopathie	9 (5,4%)
• Glykogenspeicherkrankheit Morbus Pompe	7 (4,2%)
• Lipidspeichermyopathie	2 (1,2%)
Entzündliche Myopathie	18 (10,7%)
• Myositis	7 (4,2%)
• Einschlusskörpermyositis	11 (6,6 %)
Mitochondriale Myopathie	18 (10,7%)
• Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie	7 (4,2 %)
• Andere Phänotypen	11 (6,6 %)
Myopathie unklarer Ätiologie	33 (19,6%)
Asymptomatische HyperCKämie	12 (7,1%)

GESAMT

168

4.1.2 Höhe des BNPs in den Hauptdiagnosegruppen

Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den BNP-Werten in den einzelnen Hauptdiagnosegruppen ($p=0,796$). Da keine Normalverteilung vorliegt, werden auch die Mediane angegeben.

Tab. VI: BNP in Hauptdiagnosegruppen

HAUPTDIAGNOSE	Patienten (n)	BNP [pg/ml]	
		MW (\pm SD)	MEDIAN (range)
Progressive Muskeldystrophie	34	44,79 (\pm 69,35)	22,5 (5-358)
Kongenitale Myopathien mit Strukturanomalien	10	53,4 (\pm 56,58)	25,5 (12-184)
Myotone Myopathie	34	50,59 (\pm 54,62)	31 (5-220)
Metabolische Myopathie	9	60,22 (\pm 120,48)	19 (5-379)
Entzündliche Myopathie	18	48,39 (\pm 54,67)	27,5 (6-223)
Mitochondriale Myopathie	18	30,5 (\pm 23,07)	21 (4-74)
Myopathie unklarer Ätiologie	33	44,5 (\pm 77,71)	17 (4-442)
HyperCKämie unklarer Ätiologie	12	27 (\pm 25,66)	17,5 (6-84)
GESAMT	168	44,83 (\pm 63,54)	23 (4-442)

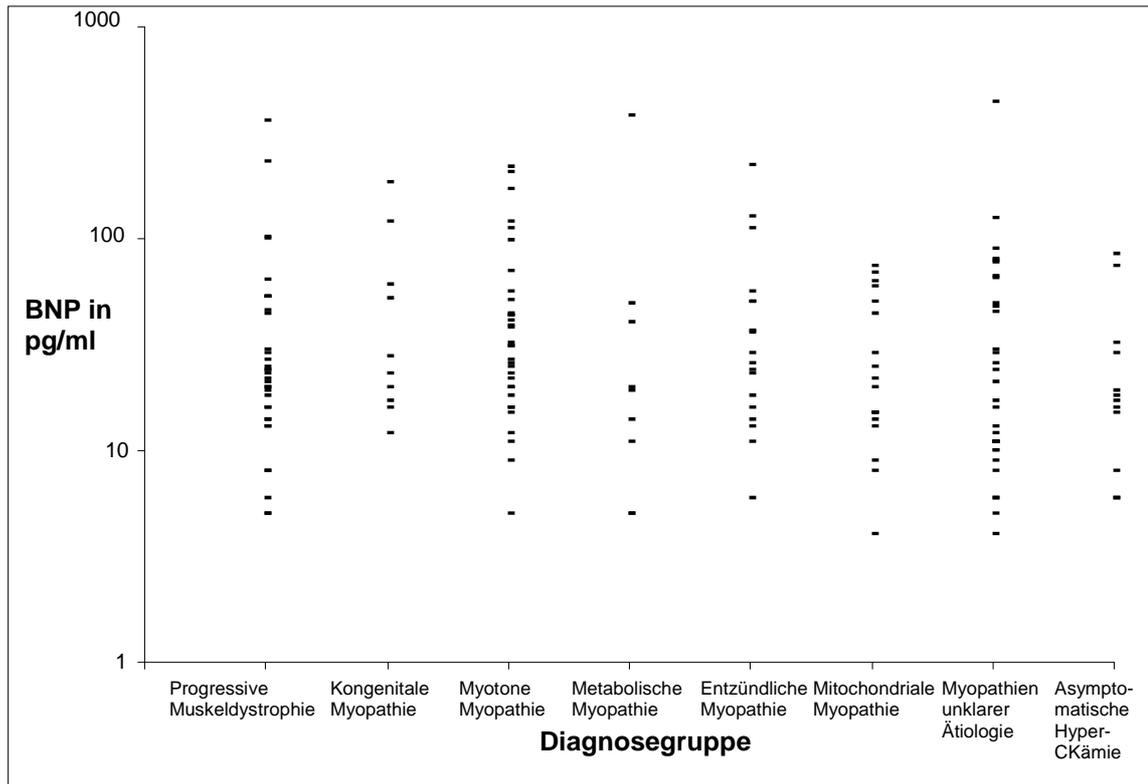


Abb. VIII: BNP-Höhe (logarithmische Skalierung) in den jeweiligen Hauptdiagnosegruppen, Normwert <100 pg/ml.

4.2. BNP und kardiale Beteiligung

Zur Evaluierung der diagnostischen Wertigkeit von BNP hinsichtlich kardialer Erkrankungen wurden die Patienten anhand von Vorbefunden, Individual- und Familienanamnese, klinisch kardiologischer Untersuchungen, laborchemischer Untersuchungen, EKG, 24-Std-EKG, Echokardiographie und Stressechokardiographie in zwei Gruppen geteilt: Eine Gruppe ohne Herzbeteiligung (n=133) und eine Gruppe mit bekannter Herzbeteiligung (n=35). Die BNP-Konzentrationen wurden für beide Gruppen gemessen.

Es konnte ein signifikanter Unterschied des BNP-Spiegels zwischen der Gruppe mit und der Gruppe ohne kardiale Beteiligung gefunden werden ($p < 0,05$). Die BNP-Konzentration bei den Patienten ohne Herzbeteiligung (n=133; 33,6 pg/ml) war im Mittel zweifach kleiner als bei den Patienten mit Herzbeteiligung (n=35; 78,9 pg/ml), befand sich jedoch in beiden Gruppen im Normbereich.

Tab. VII: BNP-Spiegel und Herzbeteiligung

BNP [pg/ml]	Patienten mit Herzbeteiligung (n=35)	Patienten ohne Herzbeteiligung (n=133)
Mittelwert (\pm SD)	83,4 (\pm 100,38)	35,23 (\pm 45,87)
Median (Range)	46,5 (8-442)	22 (4-379)

Bei 17 Patienten war das BNP pathologisch erhöht. Von diesen konnte bei 7 Patienten keine kardiale Beteiligung festgestellt werden. Bei 10 Patienten konnte eine Herzbeteiligung festgestellt werden, die sich hauptsächlich in Form einer dilatativen Kardiomyopathie sowie in Form von Störungen im Reizbildungs- und Reizleitungssystem zeigte.

Bei insgesamt 25 Patienten der Studienpopulation liegt eine Herzbeteiligung vor obwohl sich das BNP im Normbereich befindet. Der Mittelwert des BNPs innerhalb dieser Gruppe beträgt 32,84 pg/ml mit einer Standardabweichung von \pm 22,5. Der Median entsprechend 20 pg/ml (Spannweite: 8-77).

Tab. VIII: Herzbeteiligung und BNP-Erhöhung

Patienten mit	Herzbeteiligung (n)	Keine Herzbeteiligung (n)	Gesamt
pathologischem BNP	10	7	17
normalwertigem BNP	25	126	151
Gesamt	35	133	168

Aus oben stehender Kontingenztafel ergeben sich folgende Resultate:

- **Sensitivität** (Richtig-Positiv-Rate): **29 %** (Wahrscheinlichkeit, dass bei Nichtgesunden die kardiale Beteiligung auch erkannt wird).
- **Spezifität** (Richtig-Negativ-Rate): **95 %** (Wahrscheinlichkeit, dass bei Gesunden keine kardiale Beteiligung erkannt wird).
- **Falsch-Positiv-Rate: 5 %.**
- **Falsch-Negativ-Rate: 71 %.**
- **Positiver prädiktiver Wert: 59 %.**
- **Negativer prädiktiver Wert: 83 %.**

Es ergaben sich eine Sensitivität von 29% und eine Spezifität von 95% für das BNP. Als Umkehrschluss folgten eine Falsch-Positiv-Rate von 5% und eine Falsch-Negativ-Rate von 71%. Das heißt also, dass durch die Bestimmung des BNPs mit einer Wahrscheinlichkeit von 5% beim Gesunden trotzdem eine Pathologie erkannt wird und beim Kranken mit einer Wahrscheinlichkeit von 71% keine Pathologie erkannt wird.

4.2.1 Patienten mit erhöhtem BNP

Bei 17 von 168 Patienten (10,12%) ist das BNP erhöht. Der Mittelwert sämtlicher Patienten mit erhöhtem BNP beträgt 195,98 pg/ml (SD 105,21 pg/ml), der Median beträgt 171 pg/ml. Von den 17 Patienten sind 11 Patienten weiblichen und 6 Patienten männlichen Geschlechts. Das mittlere Alter der Patienten mit erhöhtem BNP beträgt 61 Jahre, der Altersmedian beträgt 52 Jahre.

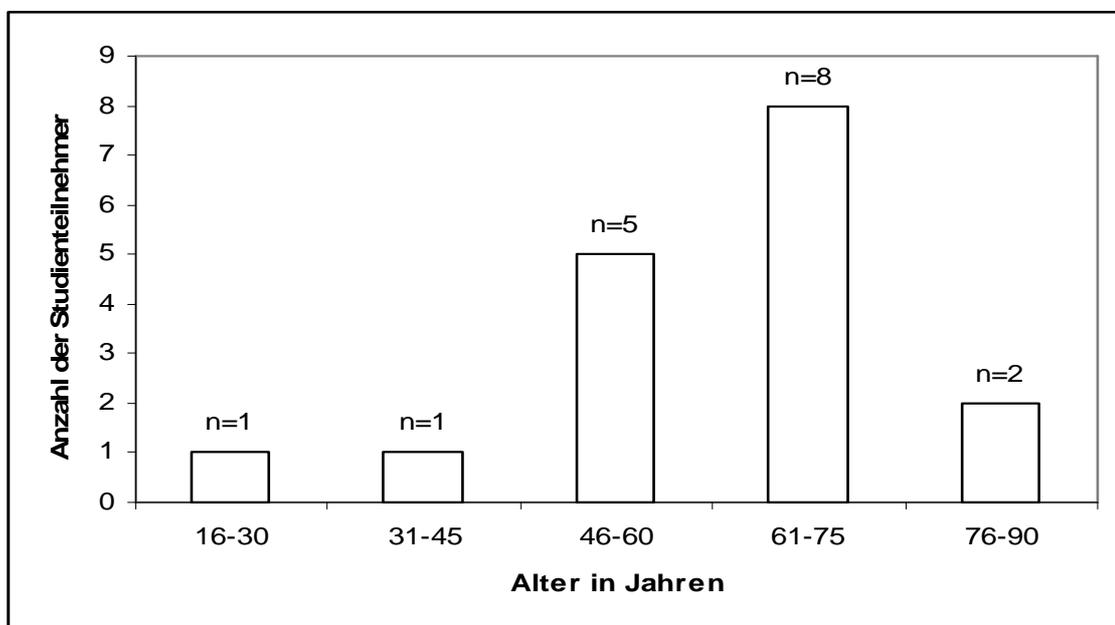


Abb. IX: Altersverteilung der Studienteilnehmer mit erhöhtem BNP.

Die Diagnosen der Patienten mit erhöhtem BNP verteilen sich wie folgt:

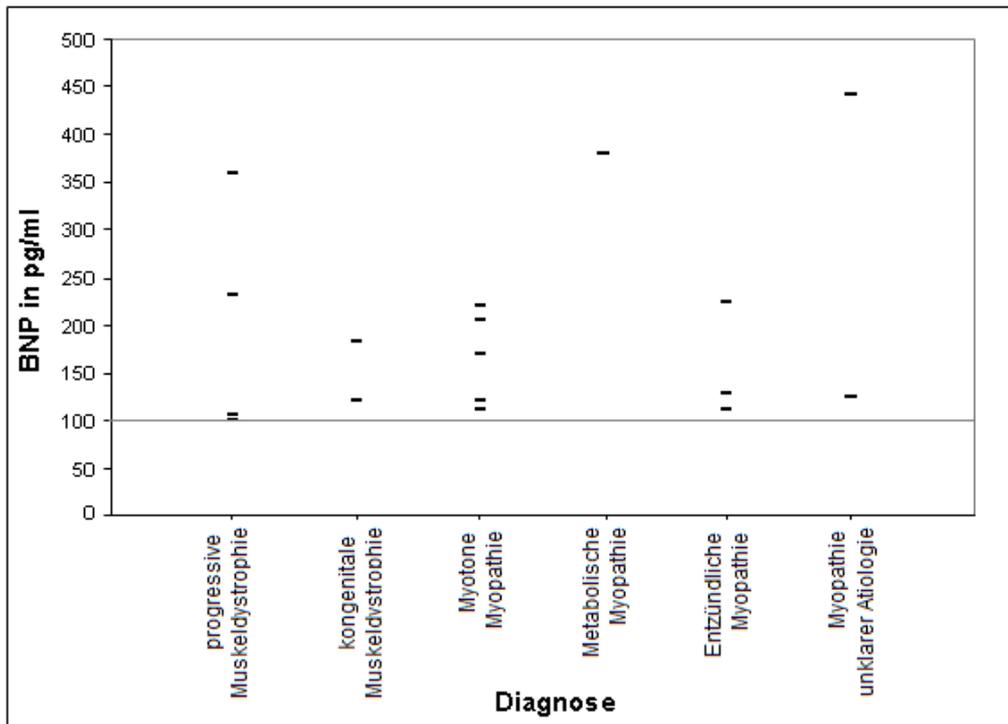


Abb. X: Darstellung der BNP-Serumkonzentration aufgeteilt nach Diagnosen bei Patienten mit pathologischer BNP-Konzentration.

Die kardiologische Beteiligung der Patienten mit pathologisch erhöhtem BNP (n =10) stellte sich in Form einer dilatativen, hypertensiven oder koronaren Kardiopathie und/oder in Form von Herzrhythmusstörungen dar.

Tab. IX: Alle Patienten mit pathologisch erhöhtem BNP und Herzbeteiligung

Diagnose des Patienten	Dilatative Kardiopathie	Herzrhythmusstörung	Hypertensive Kardiopathie	Koronare Kardiopathie	BNP [pg/ml]
Becker-Muskeldystrophie	+	+			358
Becker-Muskeldystrophie	+	+			101
Dysferlinopathie	+	+			231
Gliedergürteldystrophie unklarer Ätiologie	+	+			125,7
Gliedergürteldystrophie unklarer Ätiologie	+	+			442
Desminopathie	+	+			184
Zaspopathie DM1			+		121
Einschlusskörpermyositis		+	+		112
Polymyositis		+		+	128
					223

4.3 BNP und andere klinische Charakteristika

4.3.1 BNP und Alter

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe des BNPs und Alter der Patienten gefunden werden ($p < 0,05$).

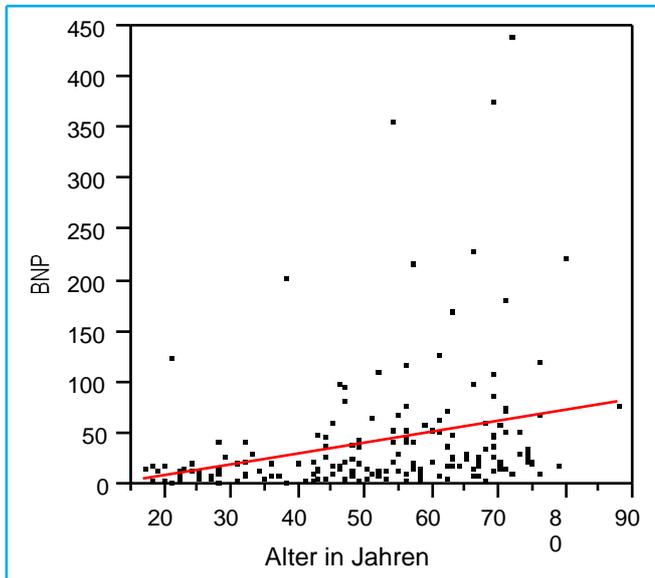


Abb. XI: BNP-Spiegel in Abhängigkeit vom Alter.

4.3.2 BNP und Geschlecht

Bei den Patienten mit BNP-Konzentration im Normbereich, konnte bei den Frauen ein höherer Mittelwert bzw. Median des BNP-Spiegels festgestellt werden. Dies war statistisch jedoch nicht signifikant ($p = 0,069$).

Tab. X: BNP und Geschlecht.

	BNP [pg/ml]	
	Mittelwert (\pm SD)	Median (Range)
Männer	19,97 (\pm 14,45)	16 (4-358)
Frauen	32,76 (\pm 22,85)	24 (5-442)

4.3.3 BNP und Blutdruck

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Höhe des BNPs und Höhe des systolischen Blutdrucks gefunden werden ($p=0,72$).

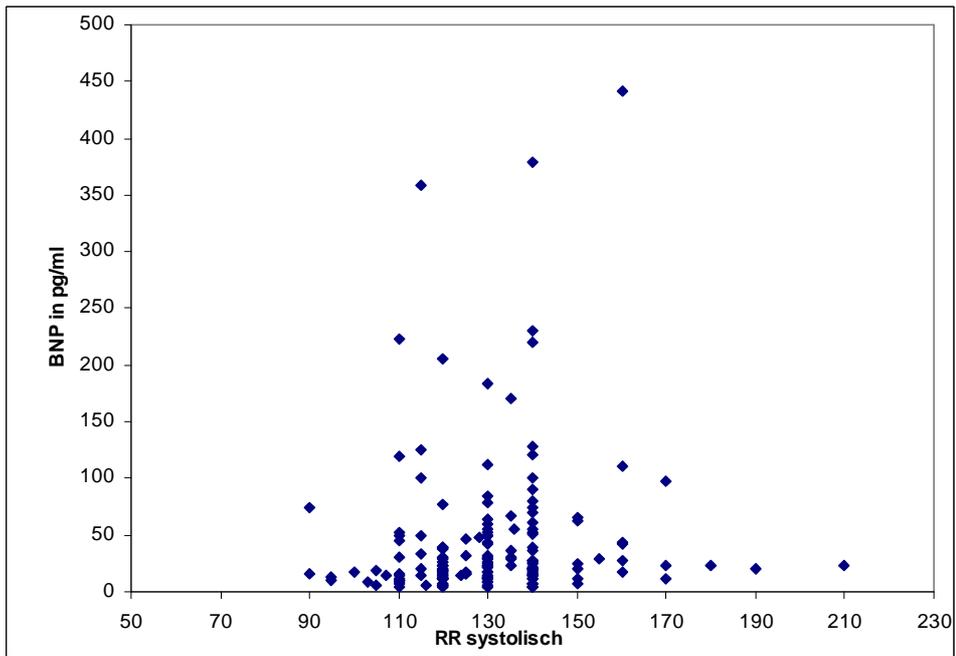


Abb. XII: BNP und systolischer Blutdruck.

4.3.4 BNP und Herzfrequenz

In folgender Graphik ist der Zusammenhang von BNP und Herzfrequenz anhand eines Punkte-Diagramms dargestellt. Der errechnete Korrelationskoeffizient von $-0,094$ lässt darauf schließen, dass es keinen Zusammenhang zwischen BNP und Herzfrequenz gibt.

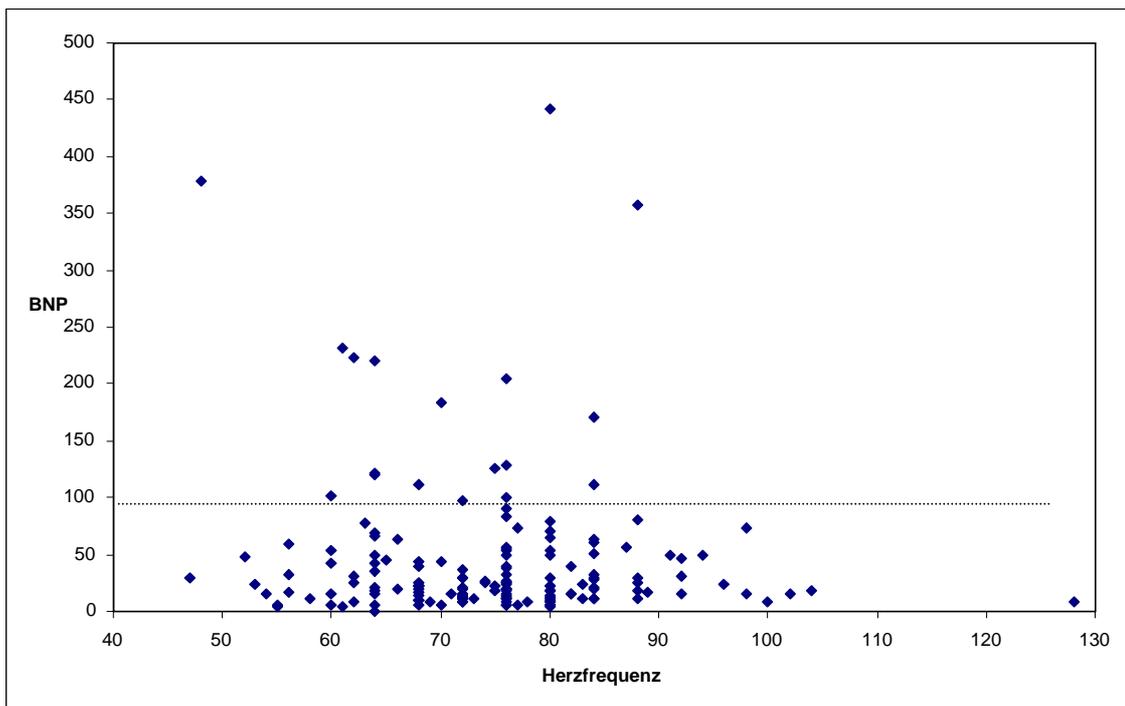


Abb. XIII: Darstellung von BNP und Herzfrequenz; Normbereich von BNP <100 (waagerechte Linie)

4.3.5 BNP und Lebensqualität

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Höhe der BNP-Konzentration und Punktwert des Fragebogens gefunden werden ($p=0,48$). Bei erreichbaren Punktwerten zwischen 0 und 100 lag der mittlere Punktwert des Fragebogens bei 33,34 und der Median bei 33. Von allen Studienteilnehmern haben 91,67 % ($n=154$) den Fragebogen beantwortet. Basierend auf Empfehlungen aus der Literatur wurden die Patienten anhand ihrer Ergebnisse im Fragebogen in drei Gruppen geteilt. Ein Punktwert <24 im „Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire“ repräsentiert eine gute Lebensqualität, ein Punktwert zwischen 24 und 45 repräsentiert eine mittelmäßige Lebensqualität und ein Punktwert >45 entspricht einer schlechten Lebensqualität (Behloul et al., 2009).

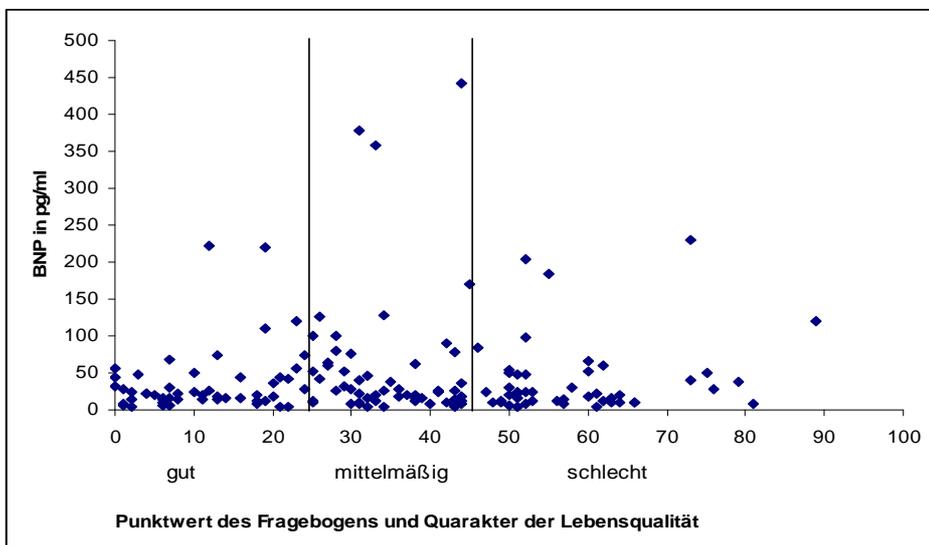


Abb. XIV: BNP und Punktwert des Fragebogens.

4.3.6 Herzbeteiligung und Lebensqualität

Zwischen Lebensqualität und Herzbeteiligung konnte kein statistischer Unterschied gefunden werden ($p = 0,28$).

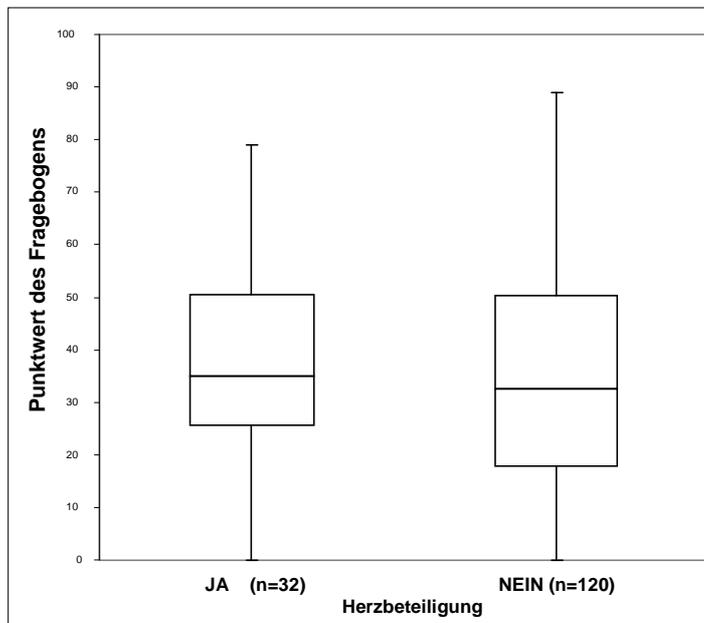


Abb. XV: Lebensqualität und Herzbeteiligung.

4.4 BNP und andere Laborparameter

Troponin I

Die Höhe des Troponin I befand sich bei allen Studienteilnehmern innerhalb des Referenzbereichs. Eine Korrelation zum BNP-Spiegel bzw. zur entsprechenden Diagnose konnte daher nicht gefunden werden.

Troponin T

Die Daten der folgenden Tabelle zeigen, dass bei elf der 26 Patienten mit Herzbeteiligung weder Troponin T noch BNP erhöht waren. Auch kann man erkennen, dass jede mögliche Kombination aus BNP, Troponin T und Herzbeteiligung existiert.

Tab. XI: Verteilung von BNP, Troponin T und Herzbeteiligung

	Herzbeteiligung (n)	Keine Herzbeteiligung (n)	Gesamt
Trop T normal	13	66	79
(BNP normal)	(11)	(61)	
(BNP pathologisch)	(2)	(5)	
Trop T pathologisch	13	34	47
(BNP normal)	(10)	(32)	
(BNP pathologisch)	(3)	(2)	
Gesamt	26	100	126

Aus oben stehender Kontingenztafel ergeben sich folgende Resultate für das Troponin T:

- **Sensitivität** (Richtig-Positiv-Rate): **50 %** (Wahrscheinlichkeit, dass bei Nichtgesunden die kardiale Beteiligung auch erkannt wird).
- **Spezifität** (Richtig-Negativ-Rate): **66 %** (Wahrscheinlichkeit, dass bei Gesunden keine kardiale Beteiligung erkannt wird).
- **Falsch-Positiv-Rate: 36 %.**
- **Falsch-Negativ-Rate: 50 %.**
- **Positiver prädiktiver Wert: 28 %.**
- **Negativer prädiktiver Wert: 84 %.**

Zwischen der Gruppe mit normalem und erhöhtem Troponin-T, konnte hinsichtlich des BNP-Spiegels kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden ($p = 0,96$).

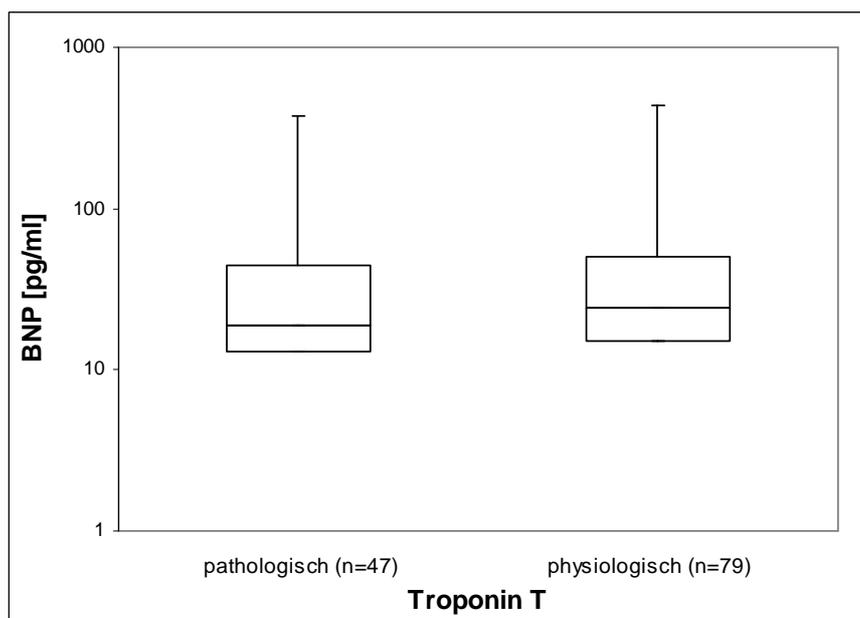


Abb. XVI: Zusammenhang von BNP und Troponin T (Normbereich von BNP < 100 pg/ml; logarithmische Skalierung)

BNP- und Kreatinkinase

Es konnte bei einem $p=0,343$ keine signifikante Korrelation zwischen Höhe der Kreatinkinase- und der BNP-Serumkonzentration der Studienteilnehmer gefunden werden.

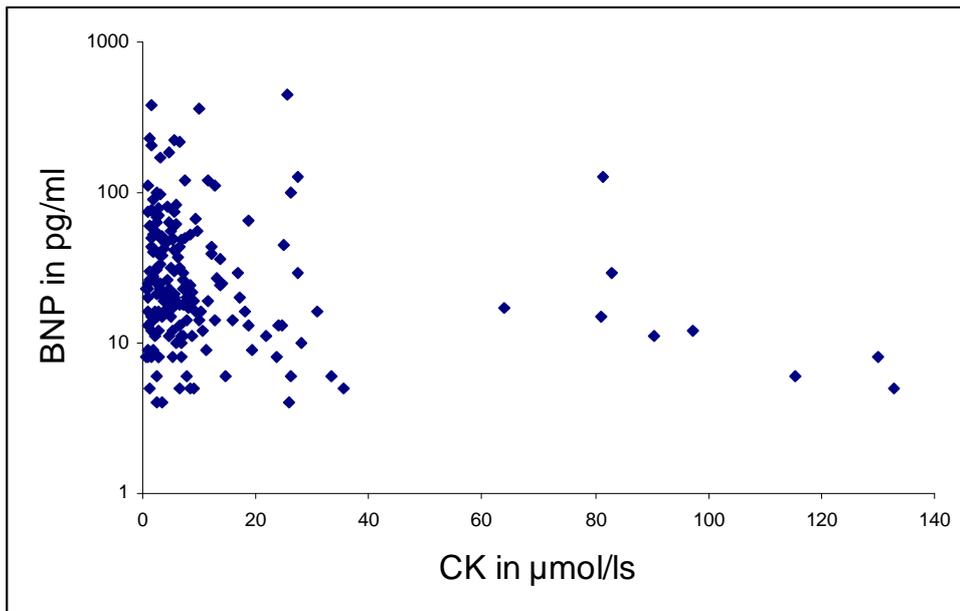


Abb. XVII: BNP (logarithmische Skalierung) und Kreatinkinase.

BNP und Kreatinkinase-MB

Es konnte bei einem $p=0,883$ keine signifikante Korrelation zwischen Höhe der Kreatinkinase-MB und des BNP's der Studienteilnehmer gefunden werden.

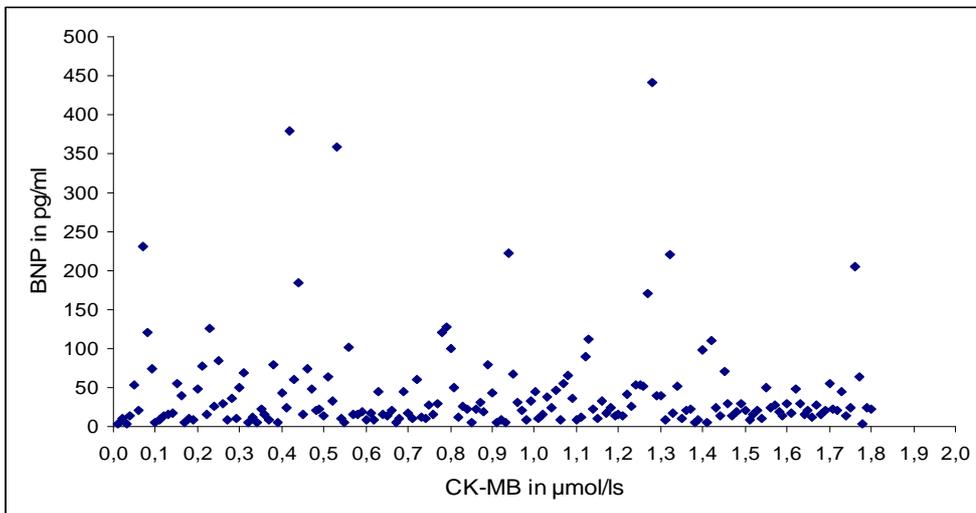


Abb. XVIII: BNP und Kreatinkinase-MB.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die kardiale Beteiligung bei Patienten mit Muskelerkrankungen und deren Erkennbarkeit mit Hilfe des Biomarkers BNP untersucht.

Die zentrale Fragestellung der Studie lautete: Kann man anhand der BNP-Serumkonzentration eine Herzbeteiligung bei Patienten mit Muskelerkrankung erkennen?

5.1 BNP und kardiale Beteiligung

In vorliegender Studie zeigten 17 von 168 Patienten einen pathologischen BNP-Wert. Von diesen zeigte sich bei 10 Patienten ein Hinweis auf Herzbeteiligung, die durch ein pathologisches EKG in 9 Fällen und/oder eine pathologische Herzsonographie in 8 Fällen festgestellt wurde. Die vorgefundene Herzbeteiligung der betroffenen Patienten äußerte sich v. a. in Form einer dilatativen Kardiomyopathie, in Herzrhythmusstörungen sowie Blockbildungen. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen der Literatur. In einer Übersichtsarbeit von Perrot et al. betrifft die Herzbeteiligung bei Patienten mit Muskelerkrankung meist das Myokard in Form einer dilatativen Kardiomyopathie und/oder das Reizleitungssystem in Form bradykarder Rhythmusstörungen (Perrot et al., 2005).

Bei der Betrachtung des BNP-Spiegels in den jeweiligen Hauptdiagnosegruppen wurde der Median herangezogen, weil keine Normalverteilung vorlag. Hier zeigte sich, dass vor allem in den Gruppen der Patienten mit myotoner Myopathie, mit entzündlicher Myopathie, mit kongenitaler Myopathie mit Strukturveränderungen und bei Patienten mit progressiver Muskeldystrophie der Median des BNP-Spiegels am höchsten ist. Dieses Ergebnis war zu erwarten, da bekannt ist, dass besonders diese muskulären Erkrankungen häufig mit Herzbeteiligung einhergehen und der BNP-Plasmaspiegel mit der Schwere der Herzbeteiligung korreliert (Palazzuoli et al., 2009; Neudecker, 2003). Dieser direkte Zusammenhang von BNP-Serumkonzentration und Herzbeteiligung ist jedoch bei Patienten mit Muskelerkrankungen in dieser Form vorher noch nie untersucht worden. Alle Patienten mit mitochondrialer Myopathie sowie mit asymptomatischer HyperCKämie unklarer Genese hatten normwertige BNP-Werte.

Bei 60 % der Patienten mit bekannter Herzbeteiligung und gleichzeitiger BNP-Erhöhung (n=10; Tab. IX) lag eine Dilatation der Vorhöfe und/oder Ventrikel vor. Bei den Patienten mit bekannter Herzbeteiligung ohne BNP-Erhöhung (n=27; Tab. IX) lagen als Ursache häufig (n=20, 74%) Störungen der Erregungsbildung und –ausbreitung vor. Der fehlende Anstieg der BNP-Serumkonzentration lässt darauf schließen, dass die Erregungsstörungen bei diesen Patienten die einzige Form der Herzbeteiligung war, da

eine Dilatation mit erhöhtem intrakardialen Druck positiv mit dem BNP-Spiegel korreliert.

Folgende Faktoren, die bei muskelerkrankten Patienten eine Rolle spielen, nehmen Einfluss auf die Höhe des BNPs:

- Nach physischer Aktivität bzw. Anstrengung werden aufgrund des erhöhten linksventrikulären Druckes größere Mengen von BNP aus den ventrikulären Myozyten freigesetzt. Es ist zu berücksichtigen, dass daher bei den Studienteilnehmern mit eingeschränkter Beweglichkeit eine verminderte BNP-Erhöhung resultierte.
- Bei Dystrophie-Patienten kann es zu einer bindegewebigen Umwandlung von Kardiomyozyten kommen. Dies führt zu einer verminderten BNP-Synthese des Herzens, da ein Teil der Myozyten komplett durch Bindegewebe ersetzt sein kann und ein anderer Teil durch bindegewebigen Umbau an Dehnbarkeit einbüßt und trotz hohem intrakardialen Druck nur wenig BNP synthetisieren kann.
- Viele Dystrophie-Patienten leiden unter Gewichtsverlust, der mit verminderter linksventrikulärer Vorlast einhergeht und so in einer geringeren BNP-Freisetzung resultieren kann (Inoue et al., 2009).
- In Studien konnte gezeigt werden, dass der Plasmaspiegel von BNP erhöht sein kann bevor kardiale Symptome auftreten, dann bei Einstellen der kardialen Symptome weiter ansteigt und schließlich nach Beginn der Therapie von Herzversagen wieder sinkt (Adachi et al., 1997). Durch das prospektive Setting unserer Studie, ist durchaus anzunehmen, dass der BNP-Spiegel der Studienteilnehmer durch bereits eingenommene Medikamente erniedrigt war und somit nur bedingt ein direktes Maß für einen dystrophen Prozess des Myokards war.

Die geringe Sensitivität des BNPs von 27% hinsichtlich einer Herzbeteiligung bei Patienten mit Muskelerkrankungen ist zu diskutieren. In vorherigen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass der BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit Muskeldystrophie im Vergleich zu Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie trotz vergleichbar niedriger linksventrikulärer EF geringer ist (Demachi et al., 2004). Daraus könnte man schließen, dass die gängigen Grenzwerte für den BNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit Muskelerkrankung mit Einschränkung zu bewerten sind. Diese Hypothese bietet auch eine Erklärung für die geringe Sensitivität, da wir in der Studie mit dem gängigen Grenzwert (BNP < 100 pg/ml) gearbeitet haben. Die Mechanismen für den oft minimalen BNP-Anstieg bei Muskeldystrophie-Patienten mit zum Teil schwerer systolischer Dysfunktion sind jedoch noch nicht geklärt (Mori et al., 2002). Ätiopathologisch entsteht die Kardiomyopathie bei Patienten mit

Muskeldystrophie in Form einer Myokardfibrose, die sich vom Subepikard bis zum Subendokard ausbreitet und v. a. im Bereich der äußeren Hälfte der linksventrikulären Hinterwand abnormale Charakteristika aufweist (Frankel und Rosser, 1976; Mori et al., 2001). Das Progressionsmuster der Herzbeteiligung der Patienten mit Muskeldystrophie unterscheidet sich von dem der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (Wynne und Braunwald, 2001). Dies könnte die unterschiedliche Größe des linken Ventrikels und somit auch die unterschiedlich hohen BNP-Plasmaspiegel erklären, da die mechanische Dehnung der ventrikulären Myozyten einen der wichtigsten Mechanismen der BNP-Gentranskription darstellt (Liang und Gardner, 1999). Hieraus ergibt sich die für den klinischen Alltag relevante Fragestellung, ob es sinnvoll ist, bei Patienten mit einer Muskelerkrankung bereits ab einem niedrigeren Cut-Off des BNPs weitere kardiologische Diagnostik einzuleiten. So wird in Japan beispielsweise ab einem BNP-Plasmaspiegel >20 pg/ml eine Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie eingeleitet, um mit einer möglichst frühzeitigen Therapie für eine effektive Prävention der kardialen Fibrose zu sorgen (Inoue et al., 2009).

In der Gruppe mit Herzbeteiligung (n=37) war der Median des BNP-Spiegels doppelt so hoch (44 pg/ml im Vergleich zu 21 pg/ml) wie in der Gruppe ohne Herzbeteiligung (n=145). Für den mittleren BNP-Spiegel ergibt sich (Standardabweichung von $\pm 62,4$ und $\pm 44,4$) ähnliches: 78,9 pg/ml (Herzbeteiligung) im Vergleich zu 33,6 pg/ml (ohne Herzbeteiligung).

Ein wichtiges Ergebnis der vorliegenden Studie ist die Häufigkeit der Herzbeteiligung bei Patienten mit erhöhtem BNP. Von den insgesamt 17 Patienten mit pathologischem BNP, war diese BNP-Erhöhung bei 7 Patienten der einzige Hinweis auf eine Herzbeteiligung und konnte mit den etablierten diagnostischen Mitteln nicht bestätigt werden. Da es sich beim methodischen Ansatz der Studie um eine Querschnittsstudie handelt, wird in folgenden Untersuchungen noch geklärt werden müssen, ob die Herzbeteiligung bei diesen Patienten blande verläuft oder ob sich im Laufe der Zeit Symptome einstellen werden.

Festgehalten werden kann, dass der BNP-Plasmaspiegel für eine Detektion und als Erfolgsparameter der kardialen Therapie genutzt werden kann und dass besonders bei Patienten mit einer Muskelerkrankung ein erhöhter BNP-Plasmaspiegel für ein bereits fortgeschrittenes Stadium der Herzbeteiligung sprechen kann. Unterschieden werden muss zwischen einer dilatativen Kardiopathie, die mit einer Erhöhung der BNP-Serumkonzentration einhergeht und einer Störung des kardialen Leitungssystems, die auch isoliert und ohne BNP-Erhöhung auftreten kann. Ein zusätzlicher Vorteil des BNPs bei Patienten mit Muskelerkrankungen stellt die Monitorisierung der Herzfunktion

derjenigen Patienten da, die durch Thoraxdeformation nur schwer mit herkömmlicher EKG-Messung zu kontrollieren sind.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass natriuretische Peptide als Diagnostikum bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie genutzt werden können und dass ein Anstieg der BNP-Konzentration bei gleichzeitiger systolischer Dysfunktion bei diesen Patienten auf eine schlechte Prognose schließen lässt (Ishikawa et al., 1999; Kawai et al., 1990; Mori et al., 2002). Welche genaue Ursache jedoch hinter einer BNP-Erhöhung steckt, kann nicht ohne weitere Abklärung (meist Echokardiographie) unterschieden werden und auch der Stellenwert des BNPs beim Monitoring im Laufe einer Erkrankung bedarf weiterer Untersuchungen.

5.2 BNP und andere klinische Charakteristika

5.2.1 BNP und Geschlecht

Die Höhe des BNP-Spiegels zeigte keine signifikante Geschlechtsabhängigkeit. Der Median des BNPs war in der Patientengruppe mit BNP-Werten innerhalb des Referenzbereichs bei Frauen höher als bei Männern (Frauen: 24 pg/ml, Männer: 16 mg/ml). Betrachtet man gezielt die 17 Patienten mit pathologischem BNP-Spiegel, so fällt auf, dass Frauen im Vergleich zu Männern fast in einem Verhältnis von 2:1 vertreten waren. Im Grundkollektiv betrug das Geschlechterverhältnis 96 Frauen zu 72 Männern. In vorangegangenen Studien mit höherer Teilnehmerzahl konnte ein signifikant höherer BNP-Spiegel beim weiblichen Geschlecht festgestellt werden (Redfield et al., 2002). Mir et al. konnten bei einem gesunden Studienkollektiv sogar einen um 78% höheren NT-BNP-Spiegel beim weiblichen Geschlecht feststellen (Mir et al., 2006). Die Ursache für diesen Unterschied ist noch nicht bekannt, allerdings gibt es Hinweise dafür, dass Östrogen einen Einfluss auf die BNP-Produktion hat. So konnte beispielsweise bei postmenopausalen Patientinnen ein Anstieg des BNP-Spiegels nach Durchführung einer Östrogensersatztherapie festgestellt (Maffei et al., 2001) und im Tierversuch eine Regulation der ANP-Expression über Östrogenrezeptoren nachgewiesen werden (Jankowski et al., 2001).

5.2.2 BNP und Alter

Bei einem $p < 0,05$ konnte eine signifikante Korrelation zwischen Höhe des BNPs und Alter der Studienteilnehmer gefunden werden. In unserer Studie wiesen v. a. diejenigen Patienten einen pathologischen BNP-Spiegel auf, die zwischen 61 und 75 Jahren alt waren. Aus der Literatur ist bekannt, dass der BNP-Spiegel positiv mit dem Alter korreliert (Maisel et al., 2004). Redfield et al. haben den Zusammenhang von Alter und BNP-Konzentration bei einem Studienkollektiv von 767 Teilnehmern, die älter als 44

Jahre waren, keine kardiovaskulären Risikofaktoren, keine Nieren- oder Lungenerkrankungen hatten und weder an Diabetes litten noch kardiovaskuläre Medikamente einnahmen, untersucht. Sie stellten fest, dass der positiv korrelierende Zusammenhang von BNP und Alter unabhängig von altersbedingten Veränderungen des Blutdruckes, der Nierenfunktion oder der kardialen Struktur besteht (Redfield et al., 2002). Die Mechanismen dieser altersabhängigen Veränderungen sind derzeit noch nicht genau untersucht. Eine mögliche Erklärung wäre jedoch eine BNP-Erhöhung aufgrund von Veränderungen der Herzstruktur, die mit herkömmlichen diagnostischen Mitteln nicht detektierbar sind. Schlussfolgernd kann festgestellt werden, dass die Interpretation der BNP-Konzentration abhängig von Alter und Geschlecht gemacht werden sollte.

5.2.3 BNP und Blutdruck

Aus der Literatur ist bekannt, dass hypertensive Patienten oft auch einen erhöhten BNP-Spiegel vorweisen (Pervanidou et al., 2010; Jabeen et al., 2008). In unserer Studie konnte durch Varianzanalyse von BNP-Spiegel und systolischem Blutdruck keine signifikante Korrelation ($p=0,72$) gefunden werden. Dieses Ergebnis kann jedoch auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass sich etliche Studienteilnehmer in antihypertensiver Therapie befanden. Eventuell spielte auch die Größe der Studienpopulation eine Rolle beim Fehlen der nicht-signifikanten Korrelation.

5.2.4 BNP und Herzfrequenz

Zwischen Herzfrequenz und Höhe des BNP-Spiegels konnte in unserer Studie kein Zusammenhang gefunden werden (Korrelationskoeffizient von $-0,094$). Es ist bekannt, dass bei Muskeldystrophiepatienten ein abnormaler zirkadianer Rhythmus und eine veränderte Herzfrequenzvariabilität vorliegen können, obgleich in unserem Kollektiv nur wenig Patienten mit autonomer Funktionsstörung eingeschlossen sind. Die durchschnittliche nächtliche Herzfrequenz bietet die höchste Sensitivität und Spezifität beim Erkennen einer abnormalen SDNN und kann so als einfaches Messinstrument genutzt werden, die autonome Funktion zu evaluieren (Inoue et al., 2009). Der fehlende Zusammenhang in unsere Studie kann möglicherweise mit der in der Studie verwendeten Messmethode der Herzfrequenz zusammenhängen, da die Herzfrequenz im Studienkollektiv durch Einmalmessung am Tag erfolgte.

5.2.6 BNP und Lebensqualität

Den Studienteilnehmern wurde ein Fragebogen zum Einschätzen des subjektiven Krankheitsgefühls gegeben (siehe Anhang). Dieser Fragebogen wurde aus dem

Englischen übersetzt und orientiert sich am Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire. Ein solcher Fragebogen existierte bisher in deutscher Sprache nicht. Einzelne Fragen wurden umformuliert, um inhaltliche Konkordanz zum Original zu gewährleisten. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen Höhe des BNP-Spiegels und Punktwert des Fragebogens gefunden werden ($p=0,48$). Der mittlere Punktwert des Fragebogens betrug 33,34. Der Median lag bei 33. Erreicht werden konnte ein Punktwert von 0-100. Der Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire ist ein häufig verwendetes Instrumentarium, um die gesundheitsabhängige Lebensqualität bei Personen mit Herzinsuffizienz abzuschätzen (Riegel et al., 2002). Wichtig im Zusammenhang mit unserer Studie ist die Tatsache, dass die Symptome einer Herzinsuffizienz denen einer Myopathie oft ähneln können, so dass in unserem Fall eventuell eine „Maskierung“ der kardiomyopathischen Symptome durch die Muskelerkrankung vorgelegen haben kann. Dies trifft v. a. für Schwierigkeiten beim Gehen, schnelle Ermüdbarkeit und Kurzatmigkeit vor. Auch sollte bedacht werden, dass sich der Fragebogen v. a. auf eine Veränderung der Lebensqualität innerhalb der letzten vier Wochen bezieht. So ist erklärbar, dass beispielsweise bei langjährig erkrankten Patienten, die objektiv sehr wohl mit einer hohen Einschränkung der Lebensqualität leben müssen, ein niedrigerer Punktwert erreicht wurde, als bei Patienten, die objektiv weniger schwer erkrankt waren, in den letzten vier Wochen vor Ausfüllen des Fragebogens aber durch ein erstmaliges Auftreten von Symptomen oder einen Schub verunsichert waren und dies daher subjektiv als schwerwiegender einstufen.

5.3 BNP und andere Laborparameter

In vorangegangenen Studien konnte beispielsweise beim akuten Myokardinfarkt eine signifikante Korrelation zwischen dem Anstieg des BNP-Spiegels und dem höchsten CK-Wert gefunden werden (Arakawa et al., 1994). Solch eine Korrelation fanden wir nicht. Die Varianzanalyse zeigte keine signifikante Korrelation ($p=0,343$) zwischen den Spiegeln der Kreatinkinase und denen des BNPs. Auch für das Isoenzym CK-MB konnten wir keine Korrelation mit der Höhe des BNPs feststellen ($p=0,883$), was beispielsweise auch Omland und Kollegen im Jahr 1996 bei ihren Untersuchungen an Patienten nach akutem Myokardinfarkt nicht konnten (Omland et al., 1996). Dies lässt sich mit der relativ hohen Organspezifität der CK-Isoform CK-MB erklären, die vorwiegend im Herzmuskel vorkommt sowie mit der Tatsache, dass bei keinem Studienteilnehmer klinische, elektrokardiographische oder laborchemische Hinweise auf ein akutes Myokardgeschehen vorlagen.

Es gab keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Herzbeteiligung und Höhe der CK- bzw. CK-MB-Werte. Die Erklärung dafür liegt sowohl in der Tatsache, dass bei keinem der teilnehmenden Patienten ein akutes Myokardereignis registriert wurde, sowie an der Tatsache, dass Myopathien mit sehr unterschiedlich hohen CK-Werten einhergehen können.

Es konnte auch zwischen BNP und Troponin T kein signifikanter Unterschied ($p=0,95$) festgestellt werden. In der Literatur existieren widersprüchliche Aussagen zu dieser Sachlage. So konnten Kusomoto et al. bei einem Kollektiv mit 283 Patienten mit Herzinsuffizienz und Daniels et al. bei einem Kollektiv mit 957 gesunden Teilnehmern sehr wohl eine positive Korrelation zwischen Höhe des NT-BNP-Spiegels und Höhe des Troponin T-Spiegels feststellen (Kusumoto et al., 2012; Daniels et al., 2008). In einer Studie, die 2007 von Jogia und Kollegen durchgeführt wurde, fand sich diese Korrelation jedoch nicht, was sicherlich mit der unterschiedlichen physiologischen Funktion der Marker erklärt werden kann (Jogia et al., 2007).

Bei der Untersuchung des Serumspiegels von Troponin I fiel auf, dass sich dieser bei sämtlichen Studienteilnehmern innerhalb des Referenzbereichs befand. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, wo bei keinem der myopathisch erkrankten Patienten ein erhöhter Serumspiegel des kardialen Troponin I gefunden wurde (Hoogerwaard et al., 2001), andererseits konnten Messner und Kollegen beispielsweise eine Expression der mRNA vom kardialen Troponin I im Skelettmuskel bei myopathisch erkrankten Patienten feststellen (Messner et al., 2000).

6 Zusammenfassung

In vorliegender Studie sollte die Relevanz des Biomarkers Brain Natriuretic Peptide (BNP) hinsichtlich einer Herzbeteiligung bei Muskelerkrankungen untersucht werden. Die Arbeit bestätigte, dass myotone Myopathien, entzündliche Myopathien, kongenitale Myopathien mit Strukturveränderungen und progressive Muskeldystrophien häufiger mit kardialer Beteiligung einhergehen als andere Muskelerkrankungen. Zwischen Höhe des BNP-Spiegels und Herzbeteiligung bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$). Insgesamt zeigten 35 von 168 Patienten eine Herzbeteiligung in Form einer dilatativen Kardiomyopathie und/oder einer Störung der Erregungsbildung- und -ausbreitung. Die mittlere BNP-Konzentration (83,4 pg/ml) bei Patienten mit Herzbeteiligung ($n=35$) betrug mehr als das Doppelte des Wertes (35,23 pg/ml) der Patienten ohne Herzbeteiligung ($n=133$). Bei 59% der Patienten mit pathologischer BNP-Konzentration lag auch eine Herzbeteiligung vor. Dies lässt vermuten, dass eine erhöhte BNP-Serumkonzentration Hinweise auf eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit Muskelerkrankungen gibt.

Von allen Patienten mit Herzbeteiligung ($n=35$) hatten 71% ($n=25$) keine Erhöhung der BNP-Serumkonzentration. Der Unterschied zwischen Erhöhung des BNP-Spiegels und Herzbeteiligung war statistisch signifikant ($p < 0,01$). Die Sensitivität des BNPs für eine kardiale Beteiligung betrug 29%, die Spezifität lag bei 95%.

Das Alter korrelierte signifikant mit der BNP-Serumkonzentration ($p < 0,05$). Eine signifikante Geschlechterabhängigkeit von der BNP-Serumkonzentration konnten wir nicht finden. Auch der Zusammenhang zwischen BNP-Serumkonzentration und Lebensqualität oder anderen Laborparametern wie Kreatinkinase, Kreatinkinase-MB, Troponin I und Troponin T war statistisch nicht signifikant.

Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass eine normale BNP-Serumkonzentration eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen keinesfalls ausschließt.

Die Studie war als Querschnittsuntersuchung geplant. Es bleibt zunächst offen, ob ein erhöhter BNP-Spiegel bei Patienten mit Muskelerkrankungen frühzeitig der einzige Hinweis für eine Herzbeteiligung sein kann noch bevor fassbare Echokardiographie- und EKG-Anomalien auftreten. Aus den Ergebnissen folgt, dass ein Follow-up sinnvoll ist.

7 Literaturverzeichnis

Adachi K, Kawai H, Saito M, Naruo T, Kimura C, Mine H, Inui T, Kashiwagi S, Akaike M (1997) Plasma Levels of Brain Natriuretic Peptide as an Index for Evaluation of Cardiac Function in Female Gene Carriers of Duchenne Muscular Dystrophy. *Internal Medicine* 36:497-500.

Angermann CE, Ertl G (2004) Natriuretische Peptide – neue diagnostische Marker bei Herzerkrankungen. *Herz* 29 (6):609-617.

Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K (1994) Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology* 85(5):334-40.

Bando M, Ishii Y, Sugiyama Y, Kitamura S (1999) Elevated plasma brain natriuretic peptide levels in chronic respiratory failure with cor pulmonale. *Respir Med* 93(7):507-14.

Barohn RJ, Levine EJ, Olson JO, Mendell JR (1988) Gastric hypomotility in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 319:15–18.

Behloul H, Feldman DE, Ducharme A, Frenette M, Giannetti N, Grondin F, Michel C, Sheppard R, Pilote L (2009) Identifying relative cut-off scores with neural networks for interpretation of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009:6242-6.

Bhalla MA, Chiang A, Epshteyn VA, Kazanegra R, Bhalla V, Clopton P, Krishnaswamy P, Morrison LK, Chiu A, Gardetto N, Mudaliar S, Edelman SV, Henry RR, Maisel AS (2004) Prognostic role of B-type natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 44(5):1047-52.

Bettencourt P, Ferreira A, Pardal-Oliveira N, Pereira M, Queirós C, Araújo V, Cerqueira-Gomes M, Maciel MJ (2000) Clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with postmyocardial infarction. *Clin Cardiol* 23(12):921-7.

Bouhouch R, Elhouari T, Oukerraj L, Fellat I, Zarzur J, Bennani R, Arharbi M (2008) Management of cardiac involvement in neuromuscular diseases: review. *Open Cardiovasc Med J* 2:93-6.

Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz, 2009 [cited: 15.03.2010]. Available from: <http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/herzinsuffizienz>.

Breyer F, Felder S (2006): Life expectancy and health care expenditures: a new calculation for Germany using the costs of dying. *Health Policy* 75:178-86.

Cowie MR, Jourdain P, Maisel A, Dahlstrom U, Follath F, Isnard R, Luchner A, McDonagh T, Mair J, Nieminen M, Francis G (2003) Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 24(19):1710-1718.

Daniels LB, Maisel AS (2007) Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 50(25):2357-2368.

Daniels LB, Laughlin GA, Clopton P, Maisel AS, Barrett-Connor E (2008) Minimally elevated cardiac troponin T and elevated N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality in older adults: results from the Rancho Bernardo Study. *J Am Coll Cardiol* 5;52(6):450-9.

Dao Q , Krishnaswamy P , Kazanegra R, Harrison A, Aminorvin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hjavín P, Maisel AS (2001) Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 37:379–385.

de Bold AJ, Zeidel M (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28:89-94.

de Bold AJ, Bruneau B, Kuroski de Bold ML (1996) Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res* 31:7-18.

Demachi J, Kagaya Y, Watanabe J, Sakuma M, Ikeda J, Kakuta Y, Motoyoshi I, Kohnosu T, Sakuma H, Shimazaki S, Sakai H, Kimpara T, Takahashi T, Omura K, Okada M, Saito H, Shirato K (2004) Characteristics of the increase in plasma brain natriuretic peptide level in left ventricular systolic dysfunction, associated with muscular dystrophy in comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord* 14(11):732-9.

Flynn, TG, de Bold ML, de Bold AJ (1983) The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 117:859-65.

Fiedler H: Herz, Kreislauf, Lunge. In: Guder WG, Nolte J (Hrsg): *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*. Urban & Fischer Verlag, München, 2009, S. 129.

Finsterer J, Stöllberger C, Blazek G (2001) Herzbeteiligung bei Myopathien. *J. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* 2(2):7-15.

Finsterer J, Stöllberger C (2003) The Heart in Human Dystrophinopathies. *Cardiology* 99:1-19.

Finsterer J (2007) Das Herz bei neuromuskulären Erkrankungen. *Der Mediziner* 6:32-34.

Frankel KA, Rosser RJ (1976) The pathology of the heart in progressive muscular dystrophy: epimyocardial fibrosis. *Hum Pathol* 7:375-86.

Gerbes AL, Dagnino L, Nguyen T, Nemer M (1994) Transcription of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide genes in human tissues. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 78:1307-1311.

Hafer A, Mayer B, Schunkert H, Erdmann J (2007) Hypertrophe Kardiomyopathie - Genetik und molekulargenetische Diagnostik. *Die Medizinische Welt – aus der Wissenschaft in die Praxis* 58(1/2):23-26.

Hall C (2004) Essential biochemistry and physiology of (NT-pro) BNP. *Eur J Heart Fail* 6(3):257-60.

Hayashi Y, Shimada K (2000) Secondary cardiomyopathy accompanied by neuromuscular disorders. *Nippon Rinsho.* 58(1):191-5.

Henry JP, Gauer OH, Reeves JL (1956) Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 4:85-90.

Hogehuis J, Jaarsma T, Voors A, van Veldhuisen D (2004) BNP and Functional Status in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther* (6):507; author reply 509.

Hoogerwaard EM, van der Wouw PA, Wilde AA, Bakker E, Ippel PF, Oosterwijk JC, Majoor-Krakauer DF, van Essen AJ, Leschot NJ, de Visser M (1999) Cardiac involvement in carriers Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 9:347–351.

Hoogerwaard EM, Schouten Y, van der Kooi AJ, Gorgels JPMC, de Visser M, Sanders GTB (2001) Troponin T and Troponin I in Carriers of Duchenne and Becker Muscular Dystrophy with Cardiac Involvement. *Clin Chem* 47:962-963.

Hosoda K, Nakao K and Mukoxama M (1991) Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: Production in the ventricle. *Hypertension* 17:1151-1155.

Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A, Clopton P, James C, Chiu A, Maisel AS (2004). "Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery". *J Am Coll Cardiol* 43 (10):1873–9.

Inoue T, Sakuma M, Yaguchi I, Mizoguchi K, Uchida T, Takayanagi K, Hayashi T, Morooka S (2002) Early recanalization and plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 143:790–6.

Inoue M, Mori K, Hayabuchi Y, Tatara K, Kagami S (2009) Autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Int* 51(1):33-40.

Ishikawa Y, Bach JR, Minami R (1999) Cardioprotection for Duchenne's muscular dystrophy. *Am Heart J* 137(5):895-902.

Jabeen M, Khoja A, Iqbal A, Iftikhar U, Furqan M (2008) Brain natriuretic peptide, systolic and diastolic blood pressures. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 20(4):134-6.

Jamison RL, Canaan-Kühl S, Pratt R (1992) The natriuretic peptides and their receptors. *Am J Kidney Dis* 20(5):519-30.

Jankowski M, Rachelska G, Donghao W, McCann SM, Gutkowska J (2001) Estrogen receptors activate atrial natriuretic peptide in the rat heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 98(20):11765-70.

Jerusalem F, Zierz S: Muskelerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003, S. VIII-XVIII.

Jogia PM, Kalkoff M, Sleight JW, Bertinelli A, La Pine M, Richards AM, Devlin G (2007) NT-pro BNP secretion and clinical endpoints in cardiac surgery intensive care patients. *Anaesth Intensive Care* 35(3):363-9.

Kannel WB (2000) Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 5:167-73.

Kashiwagi S, Akaike M, Kawai H, Adachi K, Saito S (1996) Estimation of cardiac function by plasma concentration of brain natriuretic peptide in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku* 36(1):7-11.

Kasper RW, Allen HD, Montanaro F (2009) Current understanding and management of dilated cardiomyopathy in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Am Acad Nurse Pract* 21(5):241-9.

Kawai H, Adachi K, Kimura C, Nishiuchi T, Yamasaki Y, Tsutsui Y, Saito S (1990) Secretion and clinical significance of atrial natriuretic peptide in patients with muscular dystrophy. *Arch Neurol.* 47(8):900-4.

Kisch B (1956) Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg* 14 99 – 112.

Koh D, Jeyaratnam J (1998) Biomarkers, screening and ethics. *Occupational Medicine* 48:27-30.

Kone BC (2001) Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 51(3):429-41.

Kornhuber ME, Zierz S (2003) Diagnostische Möglichkeiten bei neuromuskulären Krankheiten. *psychoneuro* 29(3):94-103.

Krasnianski M, Neudecker S, Eger K, Schulte-Mattler W, Zierz S, (2003) Facioscapulohumeral muscular dystrophy. The spectrum of clinical manifestations and molecular genetic changes. *Nervenarzt* 74(2):151-8.

Kreuder J, Borkhardt A, Repp R, Pekrun A, Göttsche B, Gottschalk U, Reichmann H, Schachmayer W, Schlegel K, Lampert F (1996) Brief report: Inherited metabolic myopathy and hemolysis due to a mutation in aldolase A. *N Engl J Med* 334:1100–1104.

Kurtz A: Funktion der Nieren und Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts. In: Löffler G, Petrides P, Heinrich P (Hrsg): *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer, Berlin, 2006, S. 926.

Kusumoto A, Miyata M, Kubozono T, Ikeda Y, Shinsato T, Kuwahata S, Fujita S, Takasaki K, Yuasa T, Hamasaki S, Tei C (2012) Highly sensitive cardiac troponin T in heart failure: comparison with echocardiographic parameters and natriuretic peptides. *J Cardiol*. 2012 Mar;59(2):202-8.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18:1440–63.

LaPointe MC, (2005) Molecular regulation of the brain natriuretic peptide gene. *Peptides* 26:944–95.

Leitman DC, Andresen JW, Kuno T, Kamisaki Y, Chang J-K, Murad F (1986) Identification of multiple binding sites for atrial natriuretic factor by affinity cross-linking in cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 261:11650-11655.

Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, Kolbe T, Schwaiblmair M, Behr J (2004) Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:764–770.

Liang F, Gardner DG (1999) Mechanical strain activates BNP gene transcription through a p38/NF-kappaB-dependent mechanism. *J Clin Invest* 104:1603-12.

Liang F, Lu S, Gardner DG (2000) Endothelin-dependent and -independent components of strain-activated brain natriuretic peptide gene transcription require extracellular signal-regulated kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. *Hypertension* 35 (1 Pt 2):188-92.

Limmroth V: Muskelerkrankungen (Myopathien) und Erkrankungen der muskulären Ionenkanäle (Myotonien). In: Limmroth V, Diener HC (Hrsg): *Neurologie für Praktiker*. Steinkopf Verlag, Darmstadt, 2006, S. 332-235.

Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA (2003) Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Dtsch Arztebl* 100 (50): A3314-3321.

Maffei S, Del Ry S, Prontera C, Clerico A (2001) Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Clin Sci (Lond)* 101(5):447-53.

Mair J (2008) Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now? *Clin Chem Lab Med* 46(11):1507–1514.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA (2002) Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347:161–167.

Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Steg G, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Bhalla V, Herrmann HC, Aumont MC, McCullough PA (2004) Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J* 147(6):1078-84.

Maisel AS (2009) Cardiovascular and renal surrogate markers in the clinical management of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 23(4):317-26.

Matsumura T, Saito T, Fujimura H, Shinno S (2007) Cardiac troponin I for accurate evaluation of cardiac status in myopathic patients. *Brain Dev* 29(8):496-501.

Merk T, Wibmer T, Schumann C, Krüger S (2007) Schwere chronische respiratorische Insuffizienz bei adulter Glykogenose Typ II (M. Pompe) -- erfolgreiche Therapie mittels Enzymersatz. *Med Klin* 102:570-573.

Messner B, Baum H, Fischer P, Quasthoff S, Neumeier D (2000) Expression of messenger RNA of the cardiac isoforms of troponin T and I in myopathic skeletal muscle. *Am J Clin Pathol* 114(4):544-9.

Mikulewicz M, Lewczuk J (2008) Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism. *Cardiol J* 15(1):17-20.

Minamino N, Makino Y, Tateyama H, Kangawa K und H. HM (1991) Characterization of immunoreactive human C-type natriuretic peptide in brain and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 179:535–542.

Mir TS, Flato M, Falkenberg J, Haddad M, Budden R, Weil J, Albers S, Laer S (2006) Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents, and young adults: effect of age and gender. *Pediatr Cardiol* 27(1):73-7.

Mori K, Manabe T, Nii M, Hayabuchi Y, Kuroda Y, Tatara K (2001) Myocardial integrated backscatter in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Heart* 86:341-2.

Mori K, Manabe T, Nii M, Hayabuchi Y, Kuroda Y, Tatara K (2002) Plasma Levels of Natriuretic Peptide and Echocardiographic Parameters in Patients with Duchenne's Progressive Muscular Dystrophy. *Pediatr Cardiol* 23:160-166.

Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE (1999) Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 20:447-55.

Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD (1993) Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 341(8853):1109-13.

Mukoyama M, Kondo K, Hizawa K, Nishitani H (1987) Life spans of Duchenne muscular dystrophy patients in the hospital care program in Japan. *J Neurol Sci* 81(2-3):155-8.

Nagaya, N, Nishikimi, T, Uematsu, M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K (2000) Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 102:865-870.

Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I, Nishino K, Yoshimasa T, Nakao K (1995) Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an „emergency“ cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 96:1280–1287.

Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H (1992) Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J Hypertens* 10(9):907-12.

Neudecker S (2003) Klassifikation und Benennung von Myopathien. *Psychoneuro* 29(3):86–93.

Neudecker S, Zierz S: Symptome/Differenzialdiagnosen. In: Pongratz D, Zierz S (Hrsg): Neuromuskuläre Erkrankungen. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 2003, S. 31-46.

Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K (1996) Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of leftventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 93:1963-69.

Palazzuoli A, Galderisi M, Gallotta M, Sciomer S, Nistri S, Agricola E, Ballo P, Buralli S, D'Andrea A, D'Errico A, Losi MA, Mele D, Mondillo S, Nuti R (2009) B-type natriuretic

peptide and Doppler echocardiography in the diagnosis of heart failure: alternative or complementary tools? *G Ital Cardiol* 10(8):545-52.

Pemberton CJ, Yandle TG, Charles CJ, Rademaker MT, Aitken GD, Espiner EA (1997) Ovine brain natriuretic peptide in cardiac tissues and plasma: effects of cardiac hypertrophy and heart failure on tissue concentration and molecular forms. *J Endocrinol* 155 (3):541-50.

Perrot A, Spuler S, Geier C, Dietz R, Osterziel KJ (2005) Cardiac manifestations of muscular dystrophies. *Z Kardiol* 94:312-320.

Pervanidou P, Akalestos A, Sakka S, Kanaka-Gantenbein C, Papassotiriou I, Chrousos GP (2010) Gender dimorphic associations between N-terminal pro-brain natriuretic peptide, body mass index and blood pressure in children and adolescents. *Horm Res Paediatr* 73(5):341-8.

Plonné D (2003) Kardiale natriuretische Peptide. Labor Dr. Gärtner. URL: <http://www.labor-gaertner.de/Kardiale-natriuretis.340.0.html> [Stand: Mai 2003].

Posada Rodríguez IJ, Gutiérrez-Rivas E, Cabello A (1997) Cardiac involvement in neuromuscular diseases. *Rev Esp Cardiol* 50(12):882-901.

Potter LR, Yoder AR, Flora RD, Antos LK, Dickey DM (2009) Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol* 191:341-66.

Rector TS, Kubo SH, Cohn JN (1987) Patients' self-assessment of their congestive heart failure: content, reliability and validity of a new measure-the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire. *Heart Failure* 3:198-209.

Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney Dw, Bailey KR, Burnett JC Jr. (2002) Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 40:976-982.

Reinhold T, Berghöfer A, Willich SN (2010) Sind Biomarker ihr Geld wert? *Herz* 35:1-10.

Resnik JL, Hong C, Resnik R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, Maisel A (2005) Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 193(2):450-4.

Reuter W (2007) Muskelerkrankungen: Einführung in Klinik und Systematik. *Das Neurophysiologie-Labor* 29(3):107-126.

Riegel B, Moser DK, Glaser D, Carlson B, Deaton C, Armola R, Sethares K, Shively M, Evangelista L, Albert N (2002) The Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire: sensitivity to differences and responsiveness to intervention intensity in a clinical population. *Nurs Res* 51(4):209-18.

Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A (1978) Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 58:1072-1083.

Seidman JG, Seidman C (2001) The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 104:557-567.

Siemiatkowski A, Jbłonowska A (2008) Natriuretic peptides-relevance in intensive care. *Anestezjol Intens Ter* 40(2):96-102.

Smith MW, Espiner EA, Yandle TG, Charles CJ, Richards AM (2000) Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase. *J Endocrinol* 167(2):239-246.

Smuts I, Louw R, du Toit H, Klopper B, Mienie LJ, van der Westhuizen FH (2010) An overview of a cohort of South African patients with mitochondrial disorders. *J Inherit Metab Dis*. [Epub ahead of print].

Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H (1988) Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 155(2):726-32.

Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H (1990) C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of the natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 168(2):863-870.

Suzuki M, Yamamoto K, Watanabe S, Iwata T, Hamada M, Hiwada K (2000) Association between elevated brain natriuretic peptide levels and the development of left ventricular hypertrophy in patients with hypertension, *Am J Med* 108:627–633.

Takahashi T, Nakamura M, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Sakata K, Sakuma M, Tanaka F, Makita S, Yoshida Y, Ogawa A, Kawamura K, Okayama A (2009) Predictive value of plasma B-type natriuretic peptide for ischemic stroke: a community-based longitudinal study. *Atherosclerosis* 207(1):298-303.

Thompson DR, Yu C (2003) Quality of life in patients with coronary heart disease-I: assessment tools. *Health and Quality of Life Outcomes* 1:42.

Traufeller K, Zierz S (2005) Therapie der Polymyositis, Dermatomyositis und Einschlusskörpermyositis. *Akt Neurol* 32(4):217-222.

Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, Chen HH, Burnett JC Jr (2002) Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. *Circ Res* 91:1127-34.

van Bockel EAP, Lind JS, Zijlstra JG, Wijkstra PJ, Meijer PM, van den Berg MP, Slart RHJA, Aarts LPHJ, Tulleken JE (2009) Cardiac assessment of patients with late stage Duchenne muscular dystrophy. *Neth Heart J* 17(6): 232–237.

Weber YG, Roebing R, Kassubek J, Hoffmann S, Rosenbohm A, Wolf M, Steinbach P, Jurkat-Rott K, Walter H, Reske SN, Lehmann-Horn F, Mottaghy FM, Lerche H (2010) Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 74(14):1108-17.

Willich SN, Reinhold T, Lenz C, Brüggjenjürgen B (2005) Herzinsuffizienz nach Myokardinfarkt in Deutschland – ökonomische Bedeutung und Einschränkung der Lebensqualität. *Pharmacoconomics German Res Art* 3:25-39.

Wynne J, Braunwald E. Dilated cardiomyopathy. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease*, 6th ed.. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2001. p. 1754-9.

Zierz S (2003) Muskelerkrankungen diagnostizieren! Behandlung ist häufig

möglich. Psychoneuro 29(3):86–93.

Zlock DW; Cao L; Wu J; Gardner DG (1997) Thrombin Inhibits Atrial Natriuretic Peptide Receptor Activity in Cultured Bovine Endothelial Cells. Hypertension 29:83.

8 Thesen

1. Verschiedene Muskelerkrankungen gehen in unterschiedlichem Ausmaß mit kardialer Beteiligung einher.
2. Die Arbeit bestätigt, dass myotone Myopathien, entzündliche Myopathien, kongenitale Myopathien mit Strukturveränderungen und progressive Muskeldystrophien häufiger mit kardialer Beteiligung einhergehen als andere Muskelerkrankungen.
3. Patienten mit muskulären Erkrankungen haben ein erhöhtes kardiales Risikoprofil.
4. Die Beteiligung des kardialen Systems kann nachhaltige Komplikationen mit sich ziehen und bedarf aus diesem Grund einer exakten und raschen kardiologischen Abklärung.
5. Die Symptome einer Muskelerkrankung können die einer Herzinsuffizienz imitieren
6. Zwischen Höhe des BNP-Spiegels und Herzbeteiligung besteht eine signifikante Korrelation ($p < 0,05$).
7. Die mittlere BNP-Konzentration (83,4 pg/ml) bei Patienten mit Herzbeteiligung ($n=35$) beträgt mehr als das Doppelte des Wertes (35,23 pg/ml) der Patienten ohne Herzbeteiligung ($n=133$).
8. Die Sensitivität des BNPs für eine kardiale Beteiligung beträgt 29%, die Spezifität liegt bei 95%.
9. Das Alter korreliert signifikant mit der BNP-Serumkonzentration.
10. Einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen BNP-Serumkonzentration und Geschlecht, Lebensqualität oder anderen Laborparameter wie Kreatinkinase, Kreatinkinase-MB, Troponin I und Troponin T kann nicht festgestellt werden.

11. Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass eine normale BNP-Serumkonzentration eine kardiale Beteiligung bei Patienten mit muskulären Erkrankungen keinesfalls ausschließt.

12. Es bleibt zunächst offen, ob ein erhöhter BNP-Spiegel bei Patienten mit Muskelerkrankungen frühzeitig der einzige Hinweis für eine Herzbeteiligung sein kann noch bevor fassbare EKG- und Echokardiographie-Anomalien auftreten.

9 Anhang

9.1 Einladung an die Patienten

Universitätsklinikum Halle (Saale) | Postfach | 06097 Halle (Saale)

Herrn
Max Mustermann
Musterstr. 1
11111 Musterhausen



Universitätsklinikum
Halle (Saale)



Klinik und Poliklinik für
Neurologie

Direktor:
Prof. Dr. Stephan Zierz

Hausanschrift:
Ernst-Grube-Straße 40
06120 Halle (Saale)

Chefsekretariat:
Tel.: 0345-5573340
Fax: 0345-5573335
www.medizin.uni-halle.de/neuro
sekretariat.neurologie
@medizin.uni-halle.de

Datum

02.11.2013

Patienteninformation zur Teilnahme an der klinischen Prüfung

Brain Natriuretic Peptide bei Myopathien

Sehr geehrter Herr Mustermann,

Sie wurden bzw. werden wegen Ihrer Erkrankung in unserer Muskelambulanz betreut. Wie Ihnen vielleicht bekannt ist, sind Muskelkrankheiten ein wissenschaftlicher Schwerpunkt unserer Klinik.

In einer gerade laufenden Untersuchung gehen wir der Frage nach, ob eine eventuelle Herzbeteiligung bei Muskelerkrankungen durch die Bestimmung eines Laborwertes (Brain Natriuretic Peptide, BNP) frühzeitig erfasst werden kann. Sollte dieser Laborwert eine hohe Aussagekraft haben, könnte im Idealfall die Therapie der Herzbeteiligung früher beginnen. Wir möchten Sie hiermit einladen, an dieser klinischen Untersuchung teilzunehmen.

Es ist geplant, bei jedem Patienten einmalig ambulant eine Untersuchung der Laborwerte (hierzu ist eine Blutentnahme erforderlich) und eine Ultraschalluntersuchung des Herzens durchzuführen. Zusätzlich gibt es einen Patientenfragebogen zur Herzfunktion, der von Ihnen selbstständig ausgefüllt werden sollte. Ihre Daten werden nicht an Dritte weitergegeben und in pseudonymisierter Form gespeichert.

Ihre Teilnahme an dieser Untersuchung erfolgt freiwillig. Sie können auch nachträglich ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden und die Verwendung der erhobenen

Daten widerrufen. Die Ablehnung der Teilnahme oder ein Ausscheiden aus der Studie hat keine nachteiligen Folgen für Ihre medizinische Betreuung.

Wenn Sie teilnehmen möchten, dann füllen Sie bitte das beiliegende Formular aus und schicken bzw. faxen dieses an die auf dem Formular angegebene Adresse.

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. T. Müller
Oberarzt der Klinik

Maria Zywica
Doktorandin



Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

9.2 Vorformuliertes Antwortschreiben

<i>Bitte ausgefüllt im frankierten Umschlag zurücksenden...</i>	...oder besser per
Muskel-Ambulanz Klinikum der Medizinischen Fakultät Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie Ernst-Grube-Str. 40 06120 Halle (Saale)	Fax: 0345 / 557 - 33 35

Anmeldung

Hiermit melde ich mich an für die Teilnahme an der klinischen Prüfung

Brain Natriuretic Peptide bei Myopathien

Name, Vorname: _____

Privatadresse: _____

Tel.: _____

Fax: _____

Evtl. Handy

E-mail:

Um Ihnen eventuelle Wartezeiten zu ersparen und eine reibungsfreie Koordination zu ermöglichen, bieten wir die Untersuchung an festgelegten Terminen an. Bitte kreuzen Sie einen für Sie geeigneten Zeitraum an. Die genaue Abstimmung der Termine erfolgt dann so schnell wie möglich.

- 03.04.2008 – 04.04.2008 14-17 Uhr
- 09.04.2008 – 11.04.2008 14-17 Uhr
- 16.04.2008 – 18.04.2008 14-17 Uhr
- 23.04.2008 – 25.04.2008 14-17 Uhr
- 30.04.2008 – 02.05.2008 14-17 Uhr

Falls eine Teilnahme trotz Anmeldung nicht möglich sein sollte, bitten wir um frühzeitige Abmeldung, damit wir den Platz anderen Interessent/-innen anbieten können.

Vielen Dank und auf Wiedersehen bei unserer Studie!

9.3 Patienten-Fragebogen

Fragebogen zur Herzbeteiligung bei Muskelerkrankungen

Name	Vorname	Geburtsdatum TTMMJJ
		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Dieser Fragebogen wurde ursprünglich für Patienten mit einer Herzerkrankung entwickelt. Die Fragen beziehen sich auf Einschränkung der Lebensqualität in den letzten 4 Wochen. Wenn eine Feststellung auf Sie überhaupt nicht zutrifft, so kreuzen Sie bitte „0“ (Nein) und machen mit der nächsten Frage weiter. Wenn eine Frage auf Sie zutrifft, kreuzen sie bitte das auf Sie zutreffende Ausmaß an.

War Ihre Lebensqualität in den letzten 4 Wochen eingeschränkt durch:	Nein	Sehr wenig	1	2	3	4	Sehr viel
1 Schwellung der Knöchel oder Beine	0	1	2	3	4	5	
2 die Notwendigkeit tagsüber auszuruhen (sitzen oder liegen)	0	1	2	3	4	5	
3 Schwierigkeiten beim Laufen oder Treppensteigen in der Wohnung	0	1	2	3	4	5	
4 Schwierigkeiten beim Laufen kurzer Wegstrecken (weniger als 50m)	0	1	2	3	4	5	
5 Schwierigkeiten beim Laufen langer Wegstrecken (mehr als 50m)	0	1	2	3	4	5	
6 Beeinträchtigung des Nachtschlafes	0	1	2	3	4	5	
7 Beeinträchtigung der Aktivitäten mit Freunden	0	1	2	3	4	5	
8 Schwierigkeiten bei der Arbeit	0	1	2	3	4	5	
9 Beeinträchtigung bei Erholung, Sport oder Hobby	0	1	2	3	4	5	
10 Beeinträchtigung des Sexuallebens	0	1	2	3	4	5	
11 Kurzatmigkeit	0	1	2	3	4	5	
12 Müdigkeit, Erschöpfung oder ein Gefühl, weniger Energie zu haben	0	1	2	3	4	5	
13 einen Krankenhausaufenthalt	0	1	2	3	4	5	
14 Geldaufwendungen für Krankenpflege	0	1	2	3	4	5	
15 Nebenwirkungen von Medikamenten	0	1	2	3	4	5	
16 das Gefühl, für meine Angehörigen eine Last zu sein	0	1	2	3	4	5	
17 ein Gefühl des Verlustes der Selbstkontrolle	0	1	2	3	4	5	
18 Sorgen	0	1	2	3	4	5	
19 Konzentrations- oder Erinnerungsschwierigkeiten	0	1	2	3	4	5	
20 depressive Stimmung	0	1	2	3	4	5	

Datum/Unterschrift	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
--------------------	---

9.4 Medikation der Studienpopulation

Medikamente aus folgenden Arzneimittelgruppen wurden von den an der Studie teilnehmenden Patienten angegeben:

Tab. XII: Medikamente der Studienteilnehmer

<ul style="list-style-type: none">• NSAR• Opiode• Antikonvulsiva• Betablocker• Alphablocker• ACE-Hemmer• Calciumantagonisten• Herzglykoside• Aldosteronantagonisten• Urikostatika• Kontrazeptiva• Beta2-Sympathomimetika• Antibiotika• Bisphosphonate• Antidementiva• Jodid• Bronchospalmolytika• Glukokortikoide• Protonenpumpeninhibitoren• Antidepressiva• Antiemetika• Ethendiamine• Parasympathomimetika• Insulin und Insulinsensitizer• Thrombozytenaggregationshemmer• Anticholinergika• Creatin• Carboanhydrasehemmer• Muskelrelaxanzien• Mukolytika	<ul style="list-style-type: none">• Neuroleptika• Hormonersatzpräparate• Antihistaminika• Schleifendiuretika• Antikoagulanzen• Antiparkinsonmittel• Antidiabetika• Hypnotika• Sedativa• Thiazid-Diuretika• Azetidone• AT1-Antagonisten• AT2-Antagonisten• Immunglobuline• Zytostatika• COX-2-Hemmer• Immunsuppressiva• Kaliumkanalblocker• Statine• Fumarsäureester• Antihypertonika• Prostaglandine• L-Thyroxin• Antiepileptika• Vasodilator• Nahrungsergänzungsmittel (L- Carnitin, Orthotex, Coenzym Q, Folsäure, Kürbissamen, Calcium, Vitamin D3, Selen, Vitamin E, Eisenglycinsulfat, Magnesium, Fischöl)
---	--

9.5 Zusatzerkrankungen und Nebendiagnosen der Studienpopulation

Folgende Zusatz- und Vorerkrankungen und Nebenbefunde wurden bei den 182 Patienten registriert und in folgender Tabelle zusammengefasst:

Tab. XIII: Nebenerkrankungen der Studienteilnehmer

• Morbus Parkinson	• APC-Resistenz bei heterozygoter Faktor V-Leiden Mutation
• Polyneuropathie	• S 1-Syndrom
• Karpaltunnelsyndrom	• Z.n. Morbus Hodgkin
• Hypothyreose	• Hörminderung
• Adipositas	• Sarkoidose
• Diabetes Mellitus Typ I und II	• Somatisierungsstörung
• bilateraler Katarakt	• Depression
• Arterielle Hypertonie	• Adrenektomie bei Phäochromozytom
• Herzinsuffizienz	• Emotional instabile Persönlichkeitsstörung
• Tetraparese	• Borderline-Typ
• rezidivierende Myalgien und Arthralgien	• Synkope und Kollaps
• pektanginöse Beschwerden	• Distorsion des Hüftgelenks
• periphere Fazialisparese	• Coxarthrose
• Dysphagie und Dysarthrie	• Herz-Schrittmacher
• Aspirationspneumonie	• Kleinwuchs
• Delir	• Retinopathie
• Zerebrale Mikroangiopathie	• zerebelläre Ataxie
• schizoafektive Störung	• Visusminderung
• Stuhlinkontinenz	• Epilepsie
• motorische Funktionseinschränkung	• Kleinwuchs
• Nephritis	• Ataxie
• Enzephalopathie	• Ptosis
• Critical-Illness-Polyneuropathie	• Innenohrschwerhörigkeit
• Hyperlipidämie	• axonale Polyneuropathie
• Hyperlipoproteinämie	• Cholelithiasis
• Gonarthrose	• Postnukleotomiesyndrom
• faszikulärer Hemiblock	• Syndrom des unruhigen Bein
• Mitralklappeninsuffizienz	• Habituelle Schulterluxation
• diastolische Dysfunktion	• Angststörung
• Skoliose	• Tendomyopathiesyndrom
• Migräne	• Fibromyalgie
• Akrozyanose	• Antrumgastritis
• Morbus Raynaud	• Sick-Sinus-Syndrom
• Vegetative Dystonie	• Hyperurikämie
• Myoper Astigmatismus	• Absolute Arrhythmie
• Nikotinabusus	• leichtes Bronchialasthma
• Lungenfibrose	• Chronische Bronchitis
• Vitamin-B-Mangel	• Z. n. Lungenembolie
• Respiratorische Insuffizienz	• Z. n. Apoplex
• Autoimmunthyreopathie	• Vd. a. Dermatomyositis
• Lumbaler Prolaps	• Vorhofflimmern
• Colitis ulcerosa	• Schlafapnoesyndrom
• Vorhofseptumaneurysma	• Benigne Prostatahyperplasie
• Stammvarikosis	• Degenerative Veränderungen der Wirbelsäule
• Aortenklappeninsuffizienz	• Claudicatio spinalis bei Spinalkanalstenose
• Aortenklappenstenose	• Intelligenzminderung
• Trikuspidalklappeninsuffizienz	• Hydrozephalus bei Dandy-Walker Missbildung
• Linksschenkelblock	• Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom
• V. a. Leichtketten Typ Kappa im Serum	• Vitiligo
• Osteoporose	• Myoadenelat-Deaminase-Mangel
• Herzinsuffizienz	• Hypercholesteinämie
• Gastroösophagealer Reflux	• Hyperkalziämie
• Protein S-Mangel	• Prostata-Carcinom
• Glaukom	• Multiple Sklerose
• Morbus Menière	
• Niereninsuffizienz	

9.6 Kardiologische Befunde bei Herzbeteiligung und pathologischem BNP

Tab. XIV: Patienten mit bekannter Herzbeteiligung und pathologischem BNP

Patient (Diagnose)	Auffälligkeiten der kardiologischen Untersuchungsbefunde	BNP in pg/ml
1 (Becker- Muskel- dystrophie)	Anamnestisch: Dilatative Kardiomyopathie, kardiale Erregungsstörung. Echokardiographie: Dilatation der Ventrikel und Vorhöfe, Klappeninsuffizienz, EF visuell: ca. 20%. EKG: Supraventrikuläre Arrhythmie, extrem überdrehter Rechtstyp, Rechtsschenkelblock.	358
2 (Becker- Muskel- dystrophie)	Echokardiographie: Dilatation des linken Ventrikels und Vorhofs, globale Pumpfunktion eingeschränkt, EF nach Simpson: 25 %. LZ-EKG: Normfrequenter Sinusrhythmus, intermittierendes Blockbild, häufig Bradykardien (v.a. nachts), ventrikuläre Ereignisse selten, isolierte polymorphe Extrasystolen, LOWN-Klasse 4 a, supraventrikuläre Tachykardien bei Belastung.	101
3 (Dysferlino- pathie)	Anamnestisch: Bekannte Herzinsuffizienz. Echokardiographie: EF 35%. EKG: Intermittierende Sinustachykardien.	231
4 (Gliedergürtel- dystrophie unklarer Ätiologie)	Echokardiographie: Dilatative Kardiomyopathie, reduzierte linksventrikuläre EF. LZ-EKG: Sinustachyarrhythmie, SVES, z.T. als Salven, vereinzelt isolierte polymorphe VES, Lown-Klasse 3a	125,7
5 (Gliedergürtel- dystrophie unklarer Ätiologie)	Echokardiographie: Vergrößerte Vorhöfe, mittelgradige Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz. EKG: Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern.	442
6 (Desmino- pathie)	Anamnestisch: Schrittmacher-Implantation bei Sick-Sinus-Syndrom Echokardiographie: Ventrikel und Vorhöfe deutlich dilatiert, linksventrikuläre EF nach Simpson: > 42%, Klappeninsuffizienz. LZ-EKG: Supraventrikuläres Vorhofflimmern mit starkfrequenter VVI-Stimulation, keine Tag-Nacht-Rhythmik.	184
7 (Zaspopathie)	Anamnestisch: Hypertensive Herzerkrankung. Echokardiographie: Konzentrische Hypertrophie, hyperkinetische systolische Pumpfunktion ohne Randbewegungsstörungen.	121
8 (DM1)	EKG: Kompletter Linksschenkelblock, AV-Block I°	112
9 (Einschluss- körper- myositis)	Echokardiographie: Global hyperkinetische Pumpfunktion, Zeichen der diastolischen Dysfunktion (Relaxationsstörung), Zeichen der hypertensiven Herzerkrankung. LZ-EKG: Herzfrequenzvariabilität leicht eingeschränkt, wenig polymorphe ventrikuläre Extrasystolen, supraventrikuläre Tachykardie.	128
10 (Polymyositis)	Anamnestisch: Koronare Herzerkrankung; Z. n. PTCA und Stentimplantation in LAD, Mitralinsuffizienz 2.-3. Grades EKG: Linksanteriorer Hemiblock, Rechtsschenkelblock.	223

9.7 Kardiologische Befunde bei Herzbeteiligung und BNP im Normbereich

Tab. XV: Patienten mit bekannter Herzbeteiligung und BNP im Normbereich

Patient	Auffälligkeiten der kardiologischen Untersuchungsbefunde	Höhe des BNP in pg/ml
1	<p>LZ-EKG: Sinustachykardien, 19 VES, 20 SVES. Echokardiographie: Linker Vorhof und Ventrikel geringgradig vergrößert, geringgradige Septumhypokinesie, EF 58 %. Linksherzkatheter: dilatierter linker Ventrikel, EF 50 %.</p>	11
2	<p>EKG: Überdrehter Linkstyp, Sinusrhythmus, Rechtsschenkelblock, Erregungsrückbildungsstörung durch Schenkelblock, Bifaszikulärer Block. LZ-EKG: SVES, z. T. als Salven. Monomorphe VES, LOWN Klasse I. Echokardiographie: hyperkinetische linksventrikuläre Funktion, hypertensive Herzerkrankung, kein relevantes Vitium.</p>	20
3	<p>EKG: Rechtsschenkelblock</p>	15
4	<p>Anamnestisch: Z. n. Herzinfarkt bei koronarer Herzerkrankung 12/2006. EKG: Sinusrhythmus, Indifferenztyp, keine frischen Ischämiezeichen.</p>	39
5	<p>EKG: überdrehter Linkstyp, linksanteriorer Hemiblock, linkspräkordiale T-Abflachung, R-Verlust über den Brustwandableitungen, Vd. a. Rechtsherzbelastung. LZ-EKG: Durchgängig präterminale T-Negativierung im Kanal A Echokardiographie: Diastolische Funktion gestört (Stadium II).</p>	11
6	<p>Anamnestisch: gering- bis mittelgradige Aortenklappeninsuffizienz, geringgradige Aortenklappenstenose, geringgradige Trikuspidal- und Mitralklappeninsuffizienz, Linksschenkelblock. EKG: Überdrehter Linkstyp, Linksschenkelblock, Rechtspräkordiale präterminale T-Negativierung. LZ-EKG: in einem Kanal Erregungsrückbildungsstörungen, Sinusbradykardien, 15 polymorphe VES, LOWN III, Extrasystolen. Echokardiographie: geringgradige, Aortenklappeninsuffizienz, geringgradige Aortenstenose, geringgradige Mitral- und Trikuspidalinsuffizienz.</p>	77
7	<p>Anamnestisch: AV-Block III Grades, Herzschrittmacher. EKG: Schrittmacher-EKG. Echokardiographie: regelrecht arbeitender Schrittmacher.</p>	15
8	<p>Anamnestisch: Absolute Arrhythmie. EKG: Vorhofflimmern/-flattern. Echokardiographie: Linker Vorhof: deutlich dilatiert, geringgradige Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienz.</p>	74
9	<p>Anamnestisch: tachykarde Rhythmusstörungen. EKG: Vereinzelt VES. T-Abflachung und T-Negativierung in V1 bis 6 im Sinne einer unspezifischen Erregungsrückbildungsstörung. LZ-EKG: Gehäuft SVES, gehäuft VES, z. T. als Trigemini, Couplets, 1 Salve. LOWN Klasse IV b. Echokardiographie: Linker Vorhof und Ventrikel: etwas vergrößert, EF (Simpson): 40 %.</p>	49

10	<p>Anamnestisch: koronare 3-Gefäßerkrankung, Vorhofflimmern, Z. n. Myokardinfarkt, Z. n. Stentimplantation 1998, Aortenklappeninsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz.</p> <p>EKG: überdrehter Linkstyp, Sinusbradykardie mit 51/min. R-/S-Umschlagzone in den Brustwandableitungen nach links verschoben. Linksanteriöer Hemiblock.</p> <p>Echokardiographie: Linker Ventrikel ist etwas hypertrophiert, linker Vorhof ist etwas dilatiert.</p> <p>Vd. a. geringgradige Aortenklappeninsuffizienz, EF: 61 %.</p> <p>Herzkatheteruntersuchung: Koronare 2-Gefäßerkrankung, keine deNovo-Stenosen, z.T. rarefizierte Seitgefäße. Hyperdynamie LV-Funktion.</p>	33
11	<p>Anamnestisch: Rhythmusstörung.</p> <p>EKG: terminale T-Negativierung in II, III, aVF.</p> <p>LZ-EKG: SVES.</p> <p>Echokardiographie: Linker Ventrikel: etwas hypertrophiert, EF Simpson: 65%.</p>	8
12	<p>Anamnestisch: Koronare Herzerkrankung, koronarer Bypass (3-facher Myokardinfarkt).</p> <p>LZ-EKG: Nächtliche asymptomatische Sinusbradykardien bis 51/min, 8 isolierte polymorphe VES, SVES, teilweise als Salben, EF nach Simpson 60%.</p> <p>Echokardiographie: EF nach Simpson: 60%, diastolische Funktion gestört (Stadium 2).</p>	16
13	<p>EKG: Überdrehter Linkstyp mit linksanteriöer Hemiblock und Rechtsschenkelblock, SVES.</p>	18
14	<p>EKG: verzögerte R-Progression, Hinweis auf rechtsventrikuläre Hypertrophie.</p> <p>LZ-EKG: Intermittierende bradykarde Rythmusstörungen, leichtgradig eingeschränkte systolische Pumpfunktion und diastolische Funktionsstörung.</p> <p>Echokardiographie: regelrecht.</p>	10
15	<p>Anamnestisch: Koronare Herzerkrankung.</p> <p>EKG: Inkompletter Linksschenkelblock.</p>	67
16	<p>Anamnestisch: Koronare Herzerkrankung.</p> <p>EKG: Linkstyp, normofrequenter Sinusrhythmus.</p> <p>Echokardiographie: konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie.</p>	20
17	<p>Anamnestisch: bekannter Linksschenkelblock.</p> <p>EKG: Überdrehter Linkstyp mit kompletten Linksschenkelblock.</p>	44
18	<p>Anamnestisch: Bekannte Herzrhythmusstörung.</p> <p>EKG: Normofrequenter Sinusrhythmus, Rechtstyp, normale Erregungsausbreitung.</p>	37
19	<p>Anamnestisch: AV-Block I°.</p> <p>EKG: AV-Block I°.</p> <p>Echokardiographie: normal dimensionierte Cavitäten und Wandstärken mit noch guter Kontraktilität, EF 50%, leichte diastolische Relaxationsstörung.</p>	16
20	<p>Anamnestisch: Bekannte Herzbeteiligung.</p> <p>EKG: Intermediärtyp, normofrequenter Sinusrhythmus, normale Erregungsausbreitung.</p>	53

21	<p>Anamnestisch: Koronare Herzerkrankung bei Z. n. akutem Myokardinfarkt 1994, Herzinsuffizienz bei kardialer Dekompensation.</p> <p>EKG: Deszendierende ST-Strecken mit präterminal negativem T in III und aVF.</p> <p>Echokardiographie: EF um 60%. Hyperkinesie des Septums.</p>	40
22	<p>Anamnestisch: Herzschrittmacher seit 2006.</p> <p>EKG: Normofrequenter Sinusrythmus, AV-Block I°; Rechtsschenkelblock.</p>	51
23	<p>Anamnestisch: Kleines Vorhofseptumaneurysma, Aortenklappeninsuffizienz.</p> <p>EKG: Keine sicheren Hypertrophiezeichen, keine Erregungsrückbildungsstörungen. T noch negativ in V1.</p> <p>LZ-EKG: unauffällig.</p> <p>Echokardiographie: beide Vorhöfe normal groß. Vorhofseptum intakt. Beide Ventrikel von normaler Größe. Geringe Aortenklappeninsuffizienz.</p>	10
24	<p>Anamnestisch: AV-Block I°.</p> <p>EKG: Intermediärtyp, AV-Block I°.</p> <p>LZ-EKG: Einzelne SVES, interemittierender AV-Block I. Grades bis 0,28 Sekunden. Keine Pausen.</p> <p>Echokardiographie: Normale Größe der Herzhöhlen, EF um 60%. Gering fibrosierte Mitralklappe mit mäßigem Prolaps des vorderen Segels und beginnender mittelgradiger Insuffizienz.</p>	70
25	<p>EKG: Suspektes Q in V2 mit R-Reduktion</p> <p>LZ-EKG: Keine erkennbare Tag-Nacht-Rhythmik. Herzfrequenz zwischen 53 und 129/Minute. Keine Pausen über 2,5 Sekunden. Vereinzelt polymorphe VES (isoliert). LOWN IIIa. Vereinzelt SVES, zum Teil salvenartig auftretend.</p> <p>Echokardiographie: Nicht vergrößerter, nicht hypertrophierter, allseits gut kontraktile linker Ventrikel mit guter systolischer Funktion und beginnender diastolischer Funktionsstörung. Linker Vorhof geringgradig auf 43 mm vergrößert.</p>	28
26	<p>Anamnestisch: dilatative Kardiomyopathie, Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden bei stärkerer Belastung (NYHA II).</p> <p>EKG: Bradykardie, unvollständiger Rechtsschenkelblock.</p> <p>LZ-EKG: Häufig Sinusbradykardien. 77 polymorphe VES. SVES.</p> <p>Echokardiographie: Keine linksventrikuläre Hypertrophie, global mittelgradig diffus eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion. EF (Simpson) 55%.</p>	17
27	<p>Anamnestisch: Kardiomyopathie.</p> <p>EKG: R-Verlust mit Q in I, Q in aVL.</p>	44

ANGABEN ZUR PERSON

Name	Maria Zywica
Geburtsdatum, -ort	30. Juli 1983 in Templin (D)
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	Römisch-Katholisch
Eltern	Dr. rer. nat. Wolfgang Zywica, Apotheker Dipl. med. Barbara Zywica, FÄ Allgemeinmedizin

SCHULBILDUNG

1990 – 1992	Grundschule Schildow
1992 – 1994	St. Martin Grundschule, Berlin
2000 – 2001	Santa Catalina High School (Monterey, CA, USA)
1994 – 2003	Canisius-Kolleg, Gymnasium in Berlin-Tiergarten (Abitur Note 2,0)

HOCHSCHULBILDUNG

2003 – 2009	Medizinstudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
09/2006 – 02/2007	Auslandsstudium an der Università degli Studi di Milano (Italien)
08/2008 – 06/2009	Praktisches Jahr: 1. Terial: Chirurgie in Meiringen (Schweiz) 2. Terial: Dermatologie in Bozen (Italien) 3. Terial: Innere Medizin in Halle/Saale (D)
12/2009	Erhalt der Approbation
11/ 2009 – 09/2010	Promotionsstudium an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

BERUFSTÄTIGKEIT

09/2010 – 11/2011	Ärztin auf der Abteilung für Gefäßchirurgie im Krankenhaus Brixen (Italien)
Seit 12/2011	Ärztin in der Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzuverlässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Diese Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Es gibt keine früheren Promotionsversuche.

Halle (Saale), den 07.07.2012

Maria Zywica

12 Danksagung

Mein besonders herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Stephan Zierz für die hilfreiche und unkomplizierte Zusammenarbeit sowie die konstruktive Kritik bei der Durchsicht des Manuskriptes.

Mein Dank gilt ebenfalls meinem Betreuer Dr. med. Tobias Müller, der die Studie plante, mich in die Thematik einführte und mir mit praktischen und inhaltlichen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand. Dr. Hanisch möchte ich für die freundliche und bereitwillige Hilfe bei der Patientenrekrutierung danken. Dr. Emmer sei herzlichst gedankt für die Durchführung der echokardiographischen Untersuchungen.

Mein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern des Muskellabors sowie Schwester Dana und Schwester Christiane aus der Muskelsprechstunde.

Ebenso bedanke ich mich bei Hrn. Univ.-Doz. Dr. Christian Seitz für die Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie bei Dr. Karolin Brandt und Dr. Thomas Martini, die mich mit zahlreichen Diskussionen sowie beim Korrekturlesen immer wieder neu motiviert haben.

Nicht zuletzt möchte ich mich von Herzen bei meinen Eltern für die Geduld, die Unterstützung, das Interesse und den Zuspruch bedanken!