

두시엔느 근디스트로피 환자에서 호흡근 근력과 심장기능 간의 연관성

연세대학교 의과대학 재활의학교실 및 근육병 재활연구소, ¹심장내과학교실, ²제주대학교 의과대학 재활의학교실, ³관동대학교 의과대학 명지병원 재활의학교실

강성웅 · 신현준¹ · 임상희² · 이상철³ · 장원혁 · 김용균³ · 김종찬³

Relationship between Respiratory Muscle Strength and Cardiac Function in Duchenne Muscular Dystrophy

Seong-Woong Kang, M.D., Hyun Joon Shin, M.D.¹, Sang Hee Im, M.D.², Sang Chul Lee, M.D.³, Won Hyuk Chang, M.D., Yong Kyun Kim, M.D.³ and Jong Chan Kim, M.D.³

Department of Rehabilitation Medicine and Rehabilitation Institute of Muscular Disease, ¹Department of Cardiology, Yonsei University College of Medicine, ²Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, Cheju National University, ³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Myongji Hospital, Kwandong University College of Medicine

Objective: To investigate the relationship between respiratory muscle strength and cardiac function in patients with Duchenne muscular dystrophy (DMD).

Method: This study included 37 patients with DMD. Cardiac function of patients was evaluated by thoracic echocardiography, which recorded left ventricular ejection fraction (LVEF). Maximal expiratory pressure (MEP) and maximal inspiratory pressure (MIP) representing respiratory muscle strength and blood sampling for brain natriuretic peptide (BNP) were performed.

Results: LVEF did not show significant correlation with MIP, MEP or age. However, LVEF was negatively correlated with BNP level.

Conclusion: Cardiac dysfunction of patients with DMD didn't correlate with age or respiratory muscle strength. Therefore, investigation of cardiac function itself is needed for patients with DMD irrespective of respiratory compromises. (J Korean Acad Rehab Med 2009; 33: 316-320)

Key Words: Duchenne muscular dystrophy, Respiratory muscle, Ejection fraction, Brain natriuretic peptide

서 론

두시엔느 근디스트로피는 진행성 근이영양증의 하나로 골격근, 평활근, 심근의 퇴행과 위축을 초래하는 질환으로, 75%의 환자는 25세 이전에 만성 호흡부전과 이에 의한 호흡기계 합병증으로 사망하며 20%의 환자는 확장성 심근병증에 의한 심부전으로 사망한다고 보고되어 있다.^{1,4} 두시엔느 근디스트로피 환자의 대부분은 심장기능에 심각한 장애가 나타나기 이전에 호흡마비로 사망하는 경우가 많았다. 그러나 호흡기계 관리기술이 발달하고 특히 기계적 환기 보조가 보편화되면서 환자의 수명이 연장되고 이에 따라 심혈관계 합병증의 관리의 필요성이 증가하게 되었다.^{5,7} 기계적 환기 보조를 통한 호흡기계 합병증의 관리에도 불구하고

하고 심각한 심혈관계 합병증이 동반된 환자의 경우에는 수명연장이나 삶의 질 향상을 기대할 수 없으므로 호흡기계 합병증의 관리의 물론, 심근 및 심장기능의 평가 및 그에 따른 치료가 최종적인 예후에 중대한 영향을 미치는 것이다.

심근병증은 두시엔느 근디스트로피의 동반된 심장 질환 중 가장 주요한 병변이며 심근병증의 유병률은 96%에 이르고 있다.⁸⁻¹⁰ 두시엔느 근디스트로피 환자의 경우 심전도 검사 상 비정상 소견이 흔하게 관찰됨에도 불구하고 대부분의 경우 좌심실 구혈율(left ventricular ejection fraction, LVEF)이 중도로 낮아졌을 때 비로소 부정맥이 임상적 의미를 지니므로 심전도 검사만으로 환자의 심장기능을 평가하는 데는 한계가 있어 정기적인 심초음파 검사가 필요하다. 심초음파 검사에서 발견되는 좌심실의 기능이상은 두시엔느 근디스트로피 환자의 사망과 관련 있는 심장질환과 연관성이 높고 심초음파 검사에서 측정되는 좌심실 구혈율은 이제까지 검증된 가장 강력한 예후인자로 알려져 있다.¹¹ 또한 두시엔느 근디스트로피 환자에서 우심실과 심방은 상대적으로 보존이 되는 경우에도 좌심실의 후벽과 외벽은 광

접수일: 2008년 7월 24일, 게재승인일: 2008년 11월 10일
교신저자: 이상철, 경기도 고양시 덕양구 화정동 697-24
☎ 412-270, 명지병원 재활의학과
Tel: 031-810-5411, Fax: 031-969-0500
E-mail: bettertomo@naver.com

범위하게 침범되는 경우가 있어 좌심실의 기능 평가가 중요하다 하겠다.¹²

최근에는 심부전을 평가하는 요소로 brain natriuretic peptide (BNP)가 함께 대두 되고 있다.¹³ BNP는 natriuretic peptide 호르몬계에 속하며 좌심실의 압력 또는 용적과부하에 의해 좌심실에서 분비되는 물질로 이는 혈중에서 비활성화 물질인 N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP)와 활성화 물질인 BNP로 분비되며 이들 모두 좌심실 기능부전을 반영하므로 심부전의 예후 판정, 치료의 반응 정도, 위험도가 높은 환자의 선별검사에 이용되고 있다.¹³

현재까지 두시엔스 근디스트로피 환자의 심장기능과 호흡기능간의 관계는 명확하게 밝혀지지 않았다. 두시엔스 근디스트로피 환자에서 호흡근과 심근 침범 정도의 연관성을 알 수 있다면 임상적으로 큰 의미가 있겠지만, 심근의 근력을 측정할 적절한 평가 방법이 없으므로 본 연구에서는 심근의 기능을 반영하는 다른 지표를 사용하여 연구를 진행하였다. 호흡근 근력은 최대 정적압력(maximal respiratory pressure)으로, 심근의 기능은 심근손상에 의한 좌심실 기능부전을 평가할 수 있는 좌심실 구혈율 및 BNP를 검사하여 이들간의 연관성을 알아보려고 하였다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

본 연구는 2003년 2월부터 2007년 12월까지 병력, 이학적 소견, 혈액 검사, 전기 진단 검사, 근육생검 혹은 유전자분석을 통해 두시엔스 근디스트로피로 진단 받은 233명의 의무기록을 분석하여 시행하였다. 연구 대상은 정기적인 호흡평가를 위해 내원하여 호흡근 근력 평가 및 심장기능 검사를 모두 시행한 환자 중 두 검사 간격이 1주일 이내인 경우로 제한하였다. 이미 심장질환으로 약을 복용 중인 경우, 선천성 심장병, 폐성심, 중도의 부정맥, 기질성 폐질환을 앓고 있는 경우나 협조가 불가능한 환자는 연구 대상에서 제외하였다. 상기 모든 조건을 충족하는 환자는 모두 37명으로 이들의 평균 나이는 18.9±4.8세였다. 환자군의 기능 수준은 Swinyard¹⁴ 기능척도에 따라 평균 6.8±1.0로 모두 5등급 이상에 해당하였으며 5등급이 3명, 6등급이 10명, 7등급이 19명, 8등급이 5명이었다.

2) 방법

호흡근 근력을 나타내는 최대 정적압력의 측정은 정적압력 측정기(Spirovis, Cosmed Srl, Rome, Italy)를 이용하였다. 누운 자세에서 코를 막고 마우스피스를 통해 총폐용적(total lung capacity)에 최대한 가깝게 흡기하게 한 후 힘껏 호흡

기할 때의 최대 흡기압(maximal inspiratory pressure, MIP)을 각각 측정하였다. 압력이 최소한 1초 이상 지속되어야 측정이 되도록 하였으며, 3회 이상 시행하여 얻은 값 중 최댓값을 선택하였다. 명확한 분석을 위해 최대 흡기압은 양의 값으로 표시하였으며 최대 호기압 및 최대 흡기압의 예상 정상치의 백분율을 분석에 이용하였다.¹⁵

경흉부 심초음파 검사는 심장 내과 전문의가 시행하였다. 이면성(two-dimensional), 도플러(pulsed-wave, continuous-wave), 그리고 색채 도플러(color Doppler imaging)를 이용하여 심방 및 심실의 기능 및 크기에 대한 검사를 시행하였으며, 이 중 좌심실 구혈율을 분석에 이용하였다. 채혈을 통한 BNP 검사는 심초음파 검사 직전에 이루어 졌다. 채혈된 샘플은 실온에서 보관하였으며 채혈 후 4시간 이내에 면역형광분석기(Biosite Diagnostics, San Diego, USA)로 분석하였다. 검사에 사용된 면역형광분석기는 5~1,300 pg/ml을 측정할 수 있으며 분석 내 및 분석 간 상관계수(intra-assay and inter-assay coefficients of variation)는 각각 7.9%, 10.8%이었다.¹⁶ 통상적인 심부전은 임상적 증상 및 징후로 정의되어 지나 이는 Swinyard 기능척도 5등급 이상으로 일상 생활 동작 수행이 제한되어 있는 본 연구 대상에는 적합하지 않다. 따라서 본 연구에서는 심초음파 검사 상 좌심실 구혈율이 40% 미만인 경우를 심부전으로 정의하였다. 좌심실 구혈율 40%는 임상적으로 두시엔스 근디스트로피 환자에게 angiotensin converting enzyme (ACE) 억제제를 투여하는 기준이다.¹⁷

통계분석은 SPSS 13.0 for windows version을 이용하였고 Pearson 상관계수를 이용하여 호흡근력, 심장기능, 연령과의 관계를 분석하였으며, p<0.05를 유의한 수준으로 채택하였다.

결 과

대상 환자 37명의 평균 최대 호기압(%), 최대 흡기압(%)은 각각 정상 예상치의 14.5±10.6%, 22.8±18.0%이었다. 평균 좌심실 구혈율은 48.3±17.3%이었다. 대상환자 37명중 BNP 검사를 시행한 21명의 평균 BNP는 28.7±44.0 pg/ml이었다.

최대 흡기압(%)은 최대 호기압(%)과 양의 상관 관계를 보였으며 (p<0.01, Table 1), 좌심실 구혈율은 BNP와 음의 상관 관계를 보였다(Table 1). 호흡근 근력과 좌심실의 기능은 통계학적으로 의미 있는 상관 관계를 보이지 않았다(Table 1). 연령은 최대 흡기압(%), 최대 호기압(%) 모두와 음의 상관 관계를 보였다(p<0.01). 연령과 심장기능과의 관계는 통계학적으로 의미 있는 상관 관계를 보이지 않았다(Table 1).

심초음파 검사를 시행한 대상환자 37명중 15명(40.5%)의 환자에서 40% 미만의 좌심실 구혈율을 보였고 심초음파 검

Table 1. Correlation among Age, Respiratory Muscle Strength, and Cardiac Function

	MIP	MEP	LVEF	BNP
MIP	—	0.720*	0.254	-0.079
MEP	0.720*	—	0.276	-0.017
LVEF	0.254	0.276	—	-0.541 [†]
BNP	-0.079	-0.017	-0.541 [†]	—
Age	-0.675*	-0.620*	-0.258	-0.198

Values are the correlation coefficient by Pearson correlation analysis.

MIP: Maximal inspiratory pressure, MEP: Maximal expiratory pressure, LVEF: Left ventricular ejection fraction, BNP: Brain natriuretic peptide

* $p < 0.01$, [†] $p < 0.05$

사와 BNP를 모두 시행한 환자 21명 중 40% 미만의 좌심실 구혈율을 보인 환자는 7명(33.3%)이었다. 심초음파 검사와 BNP를 모두 시행한 21명의 환자 중 2명(9.5%)만이 동시에 40% 미만의 좌심실 구혈율과 심부전(heart failure)의 기준치(cut-off value)인 75 pg/ml를 초과하는 BNP 수준을 보였다. 5명(23.8%)의 환자는 40% 미만의 좌심실 구혈율을 보였으나 BNP는 75 pg/ml미만이었다(Table 2).

고 찰

최근 두시엔스 이영양증 환자에 대한 비침습적 환기 보조치료가 이들 환자의 삶의 질 향상 및 수명 연장에 많은 도움을 주고 있다. 그러나 호흡기계 합병증과 함께 주요 사망원인인 심장계 합병증에 대한 조기 진단과 이에 따른 충분한 치료가 이루어 지지 않는다면 환기 보조만으로는 이들 환자의 지속적인 수명 연장 및 삶의 질 향상이란 소기의 목적을 달성하기 어렵다. 이에 두시엔스 이영양증 환자의 심장 기능 및 호흡근력과의 관계를 연구하여 동 질환의 심장계 합병증에 대한 보다 많은 정보를 제공하고자 본 연구를 시행하게 되었다.

Uematsu 등¹⁸은 사체 연구에서 심근의 침범 정도가 골격근의 침범 정도와 연관성이 없다고 하였고, 다른 연구에서도 호흡근의 침범 정도와 심근의 침범 정도는 명확한 연관성이 없다고 하였다.⁹ 반면에 Chenard 등¹⁹은 심장 기능의 저하가 호흡 근육의 이상과 수반되어 폐활량과 심장의 수축기 간격 간에 유의한 상관 관계가 있다고 보고한 바 있다. 그러나 호흡근의 침범 정도와 심근의 침범 정도의 연관성이 없다는 연구의 경우, 호흡과 관계없는 다른 골격근과 심근의 침범 정도를 비교하였으며, 주 호흡근이 아닌 보조 호흡근(흉쇄유돌근)을 사용하였으므로 이는 모두 호흡근육과 심근의 연관성을 직접 연구하였다고 할 수 없다.¹⁸ 심장기능과 호흡근육이 관계가 있다는 연구 역시 호흡기능의 평가

Table 2. Assessment of Heart Failure Using Echocardiography and BNP

	LVEF		Total
	< 40%	≥ 40%	
BNP ≤ 75 pg/ml	5 (23.8%)	14 (66.7%)	19 (90.5%)
BNP > 75 pg/ml	2 (9.5%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)
Total	7 (33.3%)	14 (66.7%)	

Values are number of patients.

Left ventricular ejection fraction, BNP: Brain natriuretic peptide

도구로 폐활량을 사용함으로써 호흡근 근력과의 관계를 직접 관찰한 것이라고는 할 수 없는데¹⁹ 폐활량은 호흡근 근력 뿐만 아니라 흉곽의 유순도와 같은 다른 요소에도 많은 영향을 받게 되기 때문이다.²⁰

본 연구의 결과 심근 및 골격근에 포함되는 호흡근의 퇴행 기전이 유사함에도 불구하고 심장 기능을 나타내는 좌심실 구혈율 및 BNP와 호흡근 근력을 나타내는 최대 정적 압력은 유의한 상관 관계를 보이지 않았다. 어떤 환자들은 호흡근 근력이 비교적 잘 유지됨에도 심각한 심장기능의 이상을 보였으며, 어떤 환자들은 호흡근 근력의 심한 약화를 보이지만 심장기능은 잘 유지되었다. 이를 설명하기 위한 첫 번째 가설은 심근과 호흡근 디스트로핀의 아이소형(isoform)이 다르다는 것이다. 사람 및 쥐를 대상으로 한 기존 연구에서 디스트로핀 전사(transcription)의 다양성이 골격근 보다는 다른 조직에서 더 크게 나타나며 어떤 디스트로핀의 아이소형은 모든 조직에서 발견되지만 특정의 아이소형은 뇌조직 및 심근에서만 관찰된다고 하였다.²¹ 태아의 발달시 디스트로핀 mRNA 아이소형의 발현은 뇌, 심장, 골격근에서 각각 다르게 생산되는 trans-acting splicing 요소에 의해서 조절된다.²¹ Nigro 등²²은 일부 디스트로핀 결핍 환자에서 골격근의 침범 없이 심근병증에 관계되는 특별한 유전자의 결손을 관찰하였다. 이러한 사실은 디스트로핀이 인체의 각 조직마다 다른 기능을 수행함을 뜻하며,²³ 심근 및 골격근 세포들의 배열차이도 그와 같은 가설을 뒷받침한다.²⁴

두 번째 가설은 두시엔스 근디스트로피 환자가 매우 제한된 일상 생활 동작을 수행하기 때문에 심장 기능의 이상이 발현되지 않았을 가능성이다. 즉 환자의 운동 능력이 매우 제한되어 심각한 심근의 손상이 일어날 정도의 운동 수준에 이르지 못하였을 수 있다. 골격근과 심근 모두에서 디스트로핀의 이상 또는 결핍은 근육의 수축 시 세포의 파괴 및 손상을 일으키는데, 세포의 손상을 야기할 정도의 심근 수축이 일어나지 않는다면 심근의 파괴도 일어나지 않을 것이다. 두시엔스 근디스트로피 환자에서 근수축력의 크기가 세포 파괴의 중요한 결정 요소라는 점은 이러한 설명을 뒷받침 한다.²⁵ 또한 심장의 후부하(afterload)를 약물로써 줄

이는 것이 세포 파괴 속도를 줄인다는 주장도 같은 맥락으로 이해할 수 있다.²⁶

세 번째 가설은 디스트로핀 결핍 백서(the mdx mouse)에서 관찰된 것으로 수축 시 유도되는 골격근의 손상이 구심수축 보다는 근육의 길이가 늘어나는 원심수축 시에 많이 일어난다는 것이다. 이러한 원심수축은 골격근의 수축 시에만 관찰되고 심근의 수축 시에는 일어나지 않는다.²⁷ 호흡근 중에서 횡격막이 원심수축을 한다는 명확한 근거를 제시할 수 없으나, 호기근인 복근이나 호기 및 흡기근인 늑간근의 경우 구심수축에 따른 손상가능성은 충분하다 하겠다. 마지막으로 좌심실 구혈율이 두시엔느 근디스트로피 환자와 연관된 심근병증의 중요한 지표임에도 불구하고 심근 자체의 근력을 크게 반영하지 못할 가능성도 생각할 수 있겠다.

본 연구의 결과, 연령과 심장기능은 연관성을 보이지 않았다. 이는 연령이 심장기능과 연관성이 있다는 이전의 연구와는 상반되는 결과이다.^{19,26} 본 연구는 대상환자가 10~30세로 제한되어 있으므로, 향후 다양한 연령군을 대상으로 대규모의 연구를 통한 결론이 필요하다. 그러나 심장기능의 주요 이상소견의 빈도가 증가하는 나이가 10세 이후이고,²⁸ 본 연구의 결과 심초음파 검사를 시행한 37명의 환자 중 15명이 40% 미만의 좌심실 구혈율을 보였음을 감안할 때 호흡근 근력과 관계없이 심초음파 선별검사 및 결과에 따른 적극적인 치료가 필요하다고 하겠다.

심장의 생화학적 지표, 특히 BNP와 그 전구 호르몬(NT-proBNP)은 성인의 심장 기능평가에 매우 중요한 요소이다.¹³ Mir 등²⁹은 확장성 심근병증을 포함한 다양한 원인으로 심장 부전을 보이는 31명의 소아를 대상으로 한 연구에서 환자군은 건강한 소아와 비교 시 유의하게 높은 NT-proBNP 수치를 보인다고 하였으며, 이러한 NT-proBNP가 좌심실 구혈율, 임상 증상과 상관관계를 보인다고 보고하였다. 그러나 Davis 등³⁰은 BNP나 NT-proBNP에 대한 소아 연령만의 참고치를 확보하기 어려우므로 심장기능에 대한 평가 기준으로는 적당하지 않다고 하였으며, 다른 연구에서도 혈장 BNP 수치는 두시엔느 근디스트로피 환자의 초기 심장기능이상을 평가하는 기준으로는 민감하지 못하다고 하였다.³¹ 본 연구에서 좌심실 구혈율에 근거하여 심장 부전으로 판명된 7명 중 2명만이 75 pg/ml을 초과하는 BNP 수치를 보였으며, 좌심실 구혈율에 근거하여 심장 부전을 보이지 않은 14명의 환자는 75 pg/ml 미만의 BNP수치를 보였다. 좌심실 구혈율을 표준지표(gold standard)로 삼았을 때 BNP의 민감도와 특이도는 각각 28.7%, 100%를 보였다. 그러므로 BNP의 낮은 민감도를 고려한다면 좌심실 구혈율과의 상관 관계에도 불구하고 현재의 BNP의 심부전 기준치는 두시엔느 근디스트로피 환자의 초기 심장 부전을 발견하는 지표로는 적합하다 할 수 없으며 앞으로 두시엔느 근디스트로피 환자에게 적용할 수 있는 BNP의 기준을 설

정하는 것이 필요할 것으로 생각한다.

본 연구는 후향적, 횡단면적 연구로 여러 임상 지표들, 특히 심초음파 검사 시 국소 심근벽 운동이상이나 이완기 기능 장애에 대한 충분한 검사를 시행하지 못하였다는 제한점을 가지고 있다. 또한 심방 및 심실의 비대의 경우에도 환자들의 체질량지수가 낮아 상대적으로 심방 및 심실의 크기가 저평가 되었을 가능성이 크다. 10~30세의 상대적으로 제한된 연령층의 환자를 대상으로 하였으므로 이후 대규모의 전향적 연구를 수행 시 호흡근 근력과 심장기능 혹은 심근의 근력과 유의한 상관관계를 발견할 가능성도 배제할 수 없다.

결 론

본 연구 결과 두시엔느 근디스트로피 환자의 심장기능과 호흡근 근력은 직접적인 상관관계를 보이지 않음을 알 수 있었다. 호흡근과 심근은 일부 유사한 병태생리를 보임에도 불구하고 심장기능은 호흡근력과 다른, 심장 기능 자체에 대한 평가를 필요로 한다. 또한 심초음파 검사와는 달리 현재의 심부전에 대한 BNP의 기준치는 낮은 민감도로 인하여 두시엔느 근디스트로피 환자의 심장부전을 선별하는 데는 적합하지 않으므로 향후 두시엔느 근디스트로피 환자에 대한 심부전 기준 확립이 필요할 것으로 생각한다. 대부분의 두시엔느 디스트로피 환자가 결국 기계적 환기 보조를 받게 되며 기대 여명이 증가됨을 생각할 때, 효과적인 심장기능 즉 심근의 근력 상태를 평가하는 방법의 개발은 환자의 삶의 질 및 나아가 치료의 궁극적인 목표인 생명 연장에 필수적일 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

- 1) Gardner-Medwin D. Clinical features and classification of the muscular dystrophies. Br Med Bull 1980; 36: 109-115
- 2) Rideau Y, Gatin G, Bach J, Gines G. Prolongation of life in Duchenne's muscular dystrophy. Acta Neurol 1983; 5: 118-124
- 3) Sasaki K, Sakata K, Kachi E, Hirata S, Ishihara T, Ishikawa K. Sequential changes in cardiac structure and function in patients with Duchenne type muscular dystrophy: a two-dimensional echocardiographic study. Am Heart J 1998; 135: 937-944
- 4) Perloff JK, de Leon AC Jr, O'Doherty D. The cardiomyopathy of progressive muscular dystrophy. Circulation 1966; 33: 625-648
- 5) Finder JD, Birnkrant D, Carl J, Farber HJ, Gozal D, Iannaccone ST, Kovesi T, Kravitz RM, Panitch H, Schramm C, et al. Respiratory care of the patient with Duchenne muscular dystrophy: ATS consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 456-465

- 6) Bach JR, Ishikawa Y, Kim H. Prevention of pulmonary morbidity for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Chest* 1997; 112: 1024-1028
- 7) Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, Giddings DR, Bullock R, Bushby K. Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 926-929
- 8) Merino JL, Peinado R. Arrhythmias associated with neuromuscular disorders. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 132-135
- 9) Mavrogeni S, Tzelepis GE, Athanasopoulos G, Maounis T, Douskou M, Papavasiliou A, Cokkinos DV. Cardiac and sternocleidomastoid muscle involvement in Duchenne muscular dystrophy: an MRI study. *Chest* 2005; 127: 143-148
- 10) Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol* 1990; 26: 271-277
- 11) Corrado G, Lissoni A, Beretta S, Terenghi L, Tadeo G, Foglia-Manzillo G, Tagliagambe LM, Spata M, Santarone M. Prognostic value of electrocardiograms, ventricular late potentials, ventricular arrhythmias, and left ventricular dysfunction in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 838-841
- 12) Finsterer J, Stollberger C. The heart in human dystrophinopathies. *Cardiology* 2003; 99: 1-19
- 13) Nir A, Nasser N. Clinical value of NT-ProBNP and BNP in pediatric cardiology. *J Card Fail* 2005; 11 Suppl 5: S76-80
- 14) Swinyard CA, Deaver GG, Greenspan L. Gradients of functional ability of importance in rehabilitation of patients with progressive muscular and neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil* 1957; 38: 574-579
- 15) Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax* 1984; 39: 535-538
- 16) Joung BY, Park BE, Kim DS, Hong BK, Kim DY, Cho YH, Lee SH, Yoon YW, Kim HS, Kim JH, et al. B-type natriuretic peptide predicts clinical presentations and ventricular overloading in patients with heart failure. *Yonsei Med J* 2003; 44: 623-634
- 17) Bach JR. Guide to the evaluation and management of neuromuscular disease. 1st ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1999, 33-34
- 18) Uematsu H, Yokota M, Yamauchi K, Hayashi H, Sotobata I, Sobue I. Electrocardiographic and vectorcardiography studies and correlation with myocardial lesions in Duchenne type progressive muscular dystrophy. *Nippon Naika Gakkai Zasshi* 1982; 71: 1245-1256
- 19) Chenard AA, Becane HM, Tertrain F, Weiss YA. Systolic time intervals in Duchenne muscular dystrophy: evaluation of left ventricular performance. *Clin Cardiol* 1988; 11: 407-411
- 20) Lyager S, Steffensen B, Juhl B. Indicators of need for mechanical ventilation in Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. *Chest* 1995; 108: 779-785
- 21) Bies RD, Phelps SF, Cortez MD, Roberts R, Caskey CT, Chamberlain JS. Human and murine dystrophin mRNA transcripts are differentially expressed during skeletal muscle, heart, and brain development. *Nucleic Acids Res* 1992; 20: 1725-1731
- 22) Nigro V, Nigro G, Esposito MG, Comi LI, Molinari AM, Puca GA, Politano L. Novel small mutations along the DMD/BMD gene associated with different phenotypes. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1907-1908
- 23) Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Dubowitz V. Quantitation of muscle function in children: a prospective study in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 1982; 5: 291-301
- 24) Ahmad M, Sanderson JE, Dubowitz V, Hallidie-Smith KA. Echocardiographic assessment of left ventricular function in Duchenne's muscular dystrophy. *Br Heart J* 1978; 40: 734-740
- 25) Backman E, Nylander E. The heart in Duchenne muscular dystrophy: a non-invasive longitudinal study. *Eur Heart J* 1992; 13: 1239-1244
- 26) Sanyal SK, Tierney RC, Rao PS, Pitner SE, George SL, Givins DR. Systolic time interval characteristics in children with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Pediatrics* 1982; 70: 958-964
- 27) Janssen PM, Hiranandani N, Mays TA, Rafael-Fortney JA. Utrophin deficiency worsens cardiac contractile dysfunction present in dystrophin-deficient mdx mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: 2373-2378
- 28) Nicholls DP, Onuoha GN, McDowell G, Elborn JS, Riley MS, Nugent AM, Steele IC, Shaw C. Neuroendocrine changes in chronic cardiac failure. *Basic Res Cardiol* 1996; 91: 13-20
- 29) Mir TS, Marohn S, Laer S, Eiselt M, Grollmus O, Weil J. Plasma concentrations of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in control children from the neonatal to adolescent period and in children with congestive heart failure. *Pediatrics* 2002; 110: e76
- 30) Mori K, Manabe T, Nii M, Hayabuchi Y, Kuroda Y, Tatara K. Plasma levels of natriuretic peptide and echocardiographic parameters in patients with Duchenne's progressive muscular dystrophy. *Pediatr Cardiol* 2002; 23: 160-166
- 31) Davis GK, Bamforth F, Sarpal A, Dicke F, Rabi Y, Lyon ME. B-type natriuretic peptide in pediatrics. *Clin Biochem* 2006; 39: 600-605