

Aus der Klinik Kues für Kardiologie  
REHA – Zentrum Bernkastel - Kues  
und St. Josef Krankenhaus  
Zell/Mosel

**Wertigkeit und klinische Bedeutung des B-Typ  
natriuretisches Peptid ( BNP ) in der Diagnostik und  
Therapie der postoperativen Herzinsuffizienz**

*Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin*

**der Medizinischen Fakultät**

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2009

vorgelegt von Malgorzata Szot-Herges  
aus Dzierzoniow ( Polen )

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Michael D. Menger

1.Gutachter: Prof. Dr. med. Thomas Marth

2.Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Böhm

Tag der Promotion:

***Meiner Familie***

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	4
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	7
<b>1. Zusammenfassung</b>	
1.1 Deutsche Zusammenfassung	9
1.2 Englische Zusammenfassung	11
<b>2. Einleitung</b>	12
2.1 Herzinsuffizienz	12
2.1.1 Definition der Herzinsuffizienz	12
2.1.2 Ursachen der Herzinsuffizienz	16
2.1.3 Epidemiologie der Herzinsuffizienz	17
2.1.4 Einteilung der Herzinsuffizienz	24
2.1.5 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	25
2.1.6 Therapieoptionen der Herzinsuffizienz	32
2.1.7 Ausdauertraining als Therapiekonzept bei CHI	36
2.1.8 Algorithmus für die Diagnose Herzinsuffizienz	40
2.2 Biomarker der Herzinsuffizienz	42
2.2.1 Peptidhormone	44
2.2.2 Historie der Peptidhormone	44
2.2.3 Biochemische Eigenschaften	46
2.2.4 Synthese und Sekretion von BNP	48
2.2.5 Physiologie des BNP	50
2.2.6 Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik	52

2.3 Bisherige Studien	53
2.4 Mögliche Fehlerquellen bei Bestimmung von BNP und NT-proBNP	64
2.5 Fragestellung	66
<b>3. Materialien und Methodik</b>	<b>67</b>
3.1 Labormethoden	67
3.1.1 Präanalytik	68
3.1.2 Qualitätskontrollen	69
3.2 Patientenpopulation	70
3.2.1 Untersuchungsumfang	74
3.2.2 Patientenstratifizierung	78
3.3 Statistische Verfahren	78
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>79</b>
4.1 Charakteristika der Patienten	79
4.2 Zeitspanne zwischen Operation / Intervention und BNP Bestimmung	79
4.3 Detaildaten der Patienten	80
4.4 BNP Werte nach Patientengruppen	94
4.5 Laborparameter	100
4.6 Korrelation der Ergebnisse	100
<b>5. Diskussion</b>	<b>102</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b>	<b>110</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>126</b>

<b>8. Tabellenverzeichnis</b>	127
<b>9. Publikation</b>	129
<b>10. Danksagung</b>	130
<b>11. Lebenslauf</b>	131

# Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE –Hemmer	Angiotensin Converting Enzym -Hemmer
ACS	akutes Koronarsyndrom
ACVB	Aorto-koronarvenöser Bypass
ADH	Antidiuretisches Hormon
AHA	American Heart Association
ANP	Atrial natriuretic peptide
AP	Angina Pectoris
ASS	Acetylsalicylsäure
AT-I-Blocker	Angiotensin-I-Rezeptorblocker
AT-II-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptorblocker
BNP	Brain natriuretic peptide
BNP-Aufn.	BNP-Spiegel bei Aufnahme in pg /ml
BNP-Entl.	BNP-Spiegel vor Entlassung in pg /ml
β-B	β-Blocker
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CNP	C-Typ natriuretisches peptid
CHI	Chronische Herzinsuffizienz
COPD	Chronic Obstruktive Pulmonary Disease
CRP	C-reaktives Protein
DCM	dilatative Kardiomyopathie
Dig.	Herzglykoside
Diur.	Diuretika
DNP	D-Typ natriuretisches Peptid
EKG	Elektrokardiogramm
EF	Ejektionsfraktion
EF-akt.	Ejektionsfraktion aktuell in %
EF-prä.	Ejektionsfraktion präoperativ / präinterventionell in %
GMP	Guanylatmonophosphat
HF	Herzfrequenz
HFS	Heart failure score ( Herzinsuffizienzscore )

HLM	Herz- Lungen- Maschine
HLQ	Herz Lunge Quotient
HWZ	Halbwertzeit
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantation eines Kardiovertes Defibrillators
IL-6	Interleukin-6
IVSD	interventrikuläre Septumdicke
KHK	koronare Herzkrankheit
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
NO	Stickstoffmonoxid
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association ( Funktionsklasse )
OPCAB	Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass
PTCA	Perkutane Transluminale Coronar Angioplastie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	Receiver Operator Curve
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SNS	Sympathisches Nerven System
Spiro.	Spirolacton
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor-alpha
t-OP-BNP	Zeitspanne zwischen Operation / Intervention und BNP Bestimmung
VHF	Vorhofflimmern
VHF akt.	Vorhofflimmern aktuell
VHF prä.	Vorhofflimmern präoperativ / präinterventionell

# **1. Zusammenfassung**

## **1.1 Deutsche Zusammenfassung**

Die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung führt auch dazu, dass sich zunehmend Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter einer Herzoperation unterziehen. Da bei höherem Alter der herzoperierten Patienten die Herzinsuffizienz in den Mittelpunkt des postoperativen klinischen Bildes rücken kann, ist deren zuverlässige Diagnostik zur adäquaten Behandlung unerlässlich. In der vorliegenden Arbeit wurden bei herzoperierten Patienten im Vergleich zu nicht operierten Patienten die klinischen, echokardiographischen und laborchemischen Parameter der Herzinsuffizienz untersucht. Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 309 Patienten, davon wurden 205 herzoperierte und 104 nichtoperierte Patienten untersucht. Bei Aufnahme erfüllten die Einschlusskriterien 208 Patienten, davon 104 Patienten nach PTCA / Stentimplantation und 104 nach Bypass Operation. Diese Gruppe mit 208 Patienten wurden in 21 Tagen stationärer Behandlung im Hinblick auf ihren klinischen und paraklinischen Krankheitsverlauf unter leitliniengerechter Pharmakotherapie untersucht. Analysiert wurde der Zusammenhang zwischen dem Therapieverlauf und den bei Aufnahme sowie bei Entlassung bestimmten BNP-Werten und deren Abhängigkeit vom Geschlecht, Alter, Grunderkrankungen und von der Vorbehandlung der Patienten. Es zeigte sich, dass die BNP-Werte während der stationären Behandlung den klinischen Verlauf gut widerspiegeln. Am Ende der Behandlung kam es meist zu einem signifikanten Abfall der erhöhten BNP-Werte, was als Therapieerfolg gedeutet werden kann. In den Leitlinien zur Herzinsuffizienzdiagnostik besteht bereits ein Konsens darüber, dass niedrige normale Werte der natriuretischen Peptide eine Herzinsuffizienz ausschließen. Der üblicherweise verwendete Schwellenwert für BNP zum Ausschluss der Diagnose Herzinsuffizienz liegt bei unter 100pg/ml. Wir fanden bei operierten Patienten mit normaler LV-Funktion einen Mittelwert von  $232 \pm 29$  pg /ml. Dieser Wert war signifikant höher als der nichtoperierte Patienten (  $124 \pm 21$  pg/ml,  $p < 0,05$  ). Unseres Erachtens nach führt damit eine Herzoperation alleine ohne klinische Herzinsuffizienz durch eine diffuse

Myozytenschädigung zu einer Erhöhung der BNP-Werte. Bei unserem Patientenkollektiv erwies sich die BNP Bestimmung als wertvolle, diagnostische Hilfe für die Diagnose einer Herzinsuffizienz bei den Rehabilitanden. Somit erscheint die Bestimmung des BNP als möglicher Indikator für eine Therapiesteuerung bei herzinsuffizienten Patienten. Wenn ein niedriges BNP bei Krankenhausentlassung mit einem sehr günstigen Langzeitverlauf verbunden ist, erscheint es folgerichtig, zu versuchen, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, durch die zur Verfügung stehenden, medikamentösen Therapien, eine maximale Suppression des BNP zu erreichen.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass der BNP-Wert einen wichtigen Parameter für die valide diagnostische Einschätzung der Herzinsuffizienz bei operierten und nichtoperierten Patienten mit KHK im poststationären und rehabilitativen Verlauf darstellt und für die Therapieoptimierung dieser Patienten herangezogen werden kann.

## 1.2 Englische Zusammenfassung

The increasing life expectations in the general population in recent years resulted in cardiac revascularization operations ( CRO ) in older people. As in older operated patients chronic heart failure ( CHF ) becomes increasingly clinically relevant, a reliable diagnosis is important for therapy. In this work, clinical, echocardiographic and laboratory parameters of CHF in operated versus non-operated patients were evaluated. The complete patient group consisted of 309 patients with coronary artery disease of which 205 were operated and 104 were non-operated. 208 patients fulfilled inclusion criteria who were treated by PTCA/stent implantation ( n=104 ) or by CRO. These patients were followed for 3 weeks in regard to their clinical course under guideline adapted medical therapy. We analyzed – in regard to patients' sex, age, prior disorders and prior therapy - the therapy course and its correlation to BNP values at study entry and study end. The data show that BNP values correlate well with the clinical patient course. As hint to successful therapy, at the end of the treatment course after 3 weeks, elevated BNP values decreased. Guidelines for CHF therapy consent that low BNP levels exclude a relevant CHF and the preferentially used cut off value is 100 pg/ml. In our operated patients with normal left ventricular ( LV ) function BNP was 232 pg +/- 29 pg/ml. This value was significantly higher as in non-operated patients (124.....). This shows that cardiac operation alone leads to BNP elevations mediated probably by myocyte damage. In our group of patients undergoing rehabilitation therapy BNP tests were valuable in the diagnosis of CHF and thus BNP is a possible parameter for guiding therapy in CHF patients. As low BNP levels at hospital discharge are correlated with a good long term prognosis, it is consequent to try to maxiammly suppress BNP values in patients with severe CHF by medical therapy. In summary we demonstrated that BNP levels represent an important parameter in validating of CHF in operated and non-operated patients with coronary artery disease in a rehabilitation clinic and that BNP levels are useful to optimize therapy in these patients.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Herzinsuffizienz**

#### **2.1.1 Definition**

Die Herzinsuffizienz ist ein in den meisten Fällen progressives klinisches Syndrom, das durch verschiedene kardiale Erkrankungen ausgelöst wird. Die WHO hat in ihrer Definition von 1995 den Symptomenkomplex Herzinsuffizienz sowohl pathophysiologisch als auch klinisch beschrieben.

Unter pathophysiologischen Gesichtspunkten bedeutet demnach Herzinsuffizienz die Unfähigkeit des Herzens, Blut bzw. Sauerstoff in dem Maße zu transportieren, welches den Bedürfnissen des Organismus gerecht wird. Unter klinischen Gesichtspunkten bedeutet Herzinsuffizienz, dass dem Symptomenkomplex der Luftnot, schnellen Ermüdbarkeit und Flüssigkeitsretention eine kardiale Erkrankung als Ursache zugrunde liegt.

Die klinische Diagnosestellung der Herzinsuffizienz fordert also den Nachweis einer signifikanten Herzerkrankung und außerdem die typischen Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz. Dem schließt sich auch die „Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology“ an und führt 3 Kriterien an, von denen für die Diagnose der Herzinsuffizienz 2 erfüllt sein müssen :

1. Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe oder unter Belastung
2. objektivierte kardiale Dysfunktion
3. Ansprechen auf eine Herzinsuffizienztherapie

( Remme *et al.*, 2001, Erdmann 2000, Böhm 2000, Hoppe *et al.*, 2005 ).

Typische Symptome für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz entsprechend den Framingham – Kriterien sind in Tabelle 1 aufgeführt.

**Tabelle 1: Framingham – Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz (nach Rihal *et al*, 1995 )**

Kriterien 1. Ordnung

Paroxysmale nächtliche Dyspnoe oder Orthopnoe

Halsvenenstauung

Pulmonale Rasselgeräusche

Kardiomegalie

Akutes Lungenödem

3. Herzton

Erhöhter zentraler Venendruck ( > 16 cm H<sub>2</sub>O )

Hepatojugulärer Reflux\*

Gewichtsabnahme über 4,5 kg in 5 Tagen trotz Herzinsuffizienztherapie

Kriterien 2. Ordnung

Unterschenkelödeme

Nächtlicher Husten

Belastungsdyspnoe

Hepatomegalie

Pleuraergüsse

Tachykardie ( Herzfrequenz > 120 /min. )

Vitalkapazität vermindert auf weniger als 1/3 des Maximums

Für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz müssen 2 Kriterien 1. Ordnung oder 1 Kriterium 1. Ordnung und 2 Kriterien 2. Ordnung vorhanden sein.

\*Durch Druck auf die gestaute Leber lässt sich Blut über die untere Hohlvene, den rechten Vorhof in die obere Hohlvene auspressen ( positiver hepatojugulärer Reflux ).

Im folgendem sind andere Möglichkeiten zur Definition der Herzinsuffizienz erwähnt.

Eine Herzinsuffizienz ( HI ) liegt dann vor

*Theoretisch*, wenn das Minutenvolumen ( die Pumpleistung in Liter / Minute ) in Ruhe oder Belastung so gesenkt wird, dass der Körper nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt wird.

Dies kann verursacht werden durch eine Druckbelastung, eine Volumenbelastung, eine Abnahme der Muskelmasse oder eine Abnahme der Kontraktilität.

*Pathophysiologisch*, wenn das Herz ein ausreichendes Schlagvolumen für die Versorgung des Körpers nicht mehr oder nur noch unter erhöhtem intrakardialen Druck bereit stellen kann.

*Pathologisch*, ( Roskamm *et al.*, 1976 ), wenn das Herz trotz ausreichenden Blutangebots und Füllungsdrucks den Körper in Ruhe und bei Belastung nicht genügend mit Blut versorgen kann.

*Anamnestisch*, wenn ein Patient nach einer Herzerkrankung ( z.B. Herzinfarkt, langjähriger erhöhter Blutdruck, rheumatisches Fieber, Herzmuskelentzündung oder angeborener Herzfehler ) über eine geringe, schwerere oder komplette Einschränkung seiner körperlichen Aktivität klagt.

*Klinisch*, wenn bei der klinischen Untersuchung eine Luftnot mit Tachypnoe ( Rasche flache Atmung ) oder Orthopnoe ( Luftnot beim Hinlegen ) in Ruhe oder Belastung, symmetrische feuchte Rasselgeräusche über der Lunge, symmetrische Ödeme der abhängigen Körperpartien, stark erniedrigte Blutdruck-Werte, stark erhöhte oder erniedrigte Herzfrequenzen vorliegen und die Beschwerden sich auf kardiale Ursachen zurückführen lassen.

*Per Ausschluss*, wenn ein Patient über Luftnot oder Ödeme klagt und keine der folgenden Krankheiten besteht, welche die Symptomen wahrscheinlich erklären könnte, nämlich eine Adipositas, eine Anämie, eine Nierenerkrankung, eine

Lebererkrankung, eine Lungenerkrankung oder eine sonstige nichtkardiale schwere Erkrankung.

*Echokardiografisch*, wenn eine deutliche Vergrößerung einer oder mehrerer Herzhöhlen, eine schwere Klappendysfunktion, eine Verminderung der Auswurfraction, ein ausgedehnter regionaler Kontraktionsausfall oder ein größerer Perikarderguss ( Wasseransammlung im Herzbeutel ) nachweisbar ist.

*Coronarangiographisch*, wenn sich in Ruhe oder Belastung eine Minderung des Cardiac Output, eine Erhöhung des Pulmonalarteriendruks ( PA ) oder, eine Erniedrigung der Auswurfraction erkennen lässt.

*Ergometrisch*, wenn auf Grund einer Herzerkrankung die ergometrische Arbeitskapazität dem Alter und Geschlechtsnormalwert nicht mehr entspricht und andere Ursache ausgeschlossen sind.

*Therapeutisch*, wenn sich durch den Einsatz eines Diuretikums eine erhebliche Diurese auslösen lässt, das Gewicht um mehr als 3 kg absinkt und sich die klinischen Beschwerden wie Luftnot und Ödeme bessern.

*Laborchemisch*, wenn Laborwerte auf eine Herzinsuffizienz hinweisen. Ein neuerer diagnostischer Parameter ist das **BNP=B-Type natriuretic peptide**. Es korreliert mit den NYHA-Klassen, ermöglicht Therapiekontrolle und Risikoabschätzung sowie Differenzierung, ob eine Dyspnoe kardiale oder pulmonale Ursache hat.

*Histologisch*, eine einheitliche pathologisch-anatomische morphologische Definition der Herzinsuffizienz gibt es nicht, d.h., die Herzinsuffizienz ist nur selten durch eine Myokardbiopsie zu diagnostizieren.

## 2.1.2 Ursachen der Herzinsuffizienz

Einer chronischen Herzinsuffizienz können verschiedene Ursachen zugrunde liegen. Bei 80-90% der herzinsuffizienten Patienten beruhen die Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, wobei dieser in etwa 60% der Fälle eine systolische Dysfunktion mit einer LVEF<40% aufweist. Bei 30 – 40 % der Patienten hingegen liegt eine diastolische Funktionsstörung mit erhaltener systolischer Pumpfunktion vor ( Erdmann, 2005, Hoppe *et al.*, 2005 ).

Die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz in den Industrieländern ist die koronare Herzerkrankung mit konsekutivem Herzmuskelzelluntergang nach durchgemachtem Myokardinfarkt ( 54 – 70 % ), bei 35 – 52 % dieser Patienten ist sie von einer arteriellen Hypertonie begleitet. Bei 9 – 20 % wird eine isolierte arterielle Hypertonie als Herzinsuffizienzursache angenommen. Die chronische Drucküberlastung des linken Ventrikels führt dabei über eine Hypertrophie zur Steifigkeitszunahme des Herzmuskels resultierend in einer vorwiegenden oder sogar ausschließlichen diastolischen Herzinsuffizienz ( Hoppe *et al.*, 2005, Erdmann, 2003 ).

Wesentlich seltener sind infiltrative Kardiomyopathien wie die Amyloidose, Glykogenspeicherkrankheiten oder M. Fabry ( X – chromosomal vererbter Mangel an Galaktosidase A. Enzymmangel führt zur Akkumulation von Globotriaosylceramid im Endothel kleiner Gefäße unterschiedlicher Organe ).

Kardiale Erkrankungen ohne myokardiale Ursache erfassen in der Regel alle angeborenen und erworbenen Vitien, wobei z. B. die Aortenstenose als einer der häufigsten Ursachen der Herzinsuffizienz sekundär auch das Myokard mit beeinträchtigen kann.

Extramuskuläre Ursachen beinhalten auch Perikarderkrankungen, insbesondere die Pericarditis constrictiva. Hier liegt häufig eine diastolische Funktionsstörung vor.

Die akute Herzinsuffizienz entsteht häufig durch ausgedehnte Myokardinfarkte, durch Rhythmusstörungen und durch akut auftretende hypertensive Krisen bei einer vorbestehenden eingeschränkten kardialen Auswurfreserve. Auch eine chronische Herzinsuffizienz kann akut dekomensieren und ein ähnliches klinisches Bild wie die akute Herzinsuffizienz aufweisen. Insofern ist die akute

Herzinsuffizienz von der akuten Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz häufig nicht zu unterscheiden ( Böhm, 2000, Erdmann, 2000 ).

### **2.1.3 Epidemiologie**

Die chronische Herzinsuffizienz gehört zu den häufigsten internistischen Erkrankungen weltweit und zeigt eine deutlich altersabhängige Prävalenz und Inzidenz.

Die Zahl herzinsuffizienter Patienten in Europa kann auf mehr als 10 Millionen geschätzt werden. Darüber hinaus weist eine etwa vergleichbar große Anzahl von Patienten eine systolische kardiale Dysfunktion Herzinsuffizienzsymptome auf. Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz sind altersabhängig. Während im Alter zwischen 45 und 55 Jahren weniger als 1% der Bevölkerung von einer Herzinsuffizienz betroffen sind, sind es zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits 2-5% und bei über 80-Jährigen fast 10 %. Mit einer Geschlechterrelation von etwa 1,5 :1 sind Männer häufiger als gleichaltrige Frauen erkrankt. In höherem Lebensalter kommt es insbesondere bei Frauen zu einer Zunahme des Anteils einer diastolischen Herzinsuffizienz und diese macht bei älteren Frauen schließlich mehr als 40 %, bei Männern mehr als 30 % der Herzinsuffizienzursachen aus ( Hoppe *et al.*, 2005, McMurray *et Stewart*, 2000 ).

Die Prognose von Patienten mit manifester chronischer Herzinsuffizienz ist eingeschränkt und stadienabhängig mit einer hohen Letalität von 20-30% pro Jahr verbunden ( Erdmann, 2003, Erdmann, 2006 ).

Epidemiologische Informationen über Ätiologie, die Inzidenz und auch die Prognose der Herzinsuffizienz in normalen Bevölkerungspopulationen liegen nur beschränkt vor. Erkenntnisse über die Prognose der Erkrankung stammen meist aus Therapiestudien. Diese zeigen, dass in den letzten Jahren wohl die koronare Herzerkrankung und das Erleiden von Myokardinfarkten bei eher jüngeren Patienten die häufigsten Ursachen einer Myokardinsuffizienz sind ( Böhm, 2000 ). Untersuchungen an nicht selektierten Patientengruppen sind selten. Eine Ausnahme stellt die Framingham-Studie ( McKee *et al.*, 1971 ) dar. In ihr wurden 5209 Männer und Frauen jährlich hinsichtlich der Entwicklung einer Herzinsuffizienz weiterverfolgt. Nach einem Beobachtungsintervall von 30 Jahren

entwickelten 485 Männer und Frauen eine klinisch erkennbare Herzinsuffizienz. Die Framingham – Studie ist mit einem Follow up von mehr als fünf Jahrzehnten die umfangreichste und längste Beobachtungsstudie zur Herzinsuffizienz. Zu ihrer Auswertung wurde ein Herzinsuffizienz–Score entwickelt, wonach sich die Diagnose stellen lässt ( Ho K *et al.*, 1993 ).

Der Framingham – Herzinsuffizienz-Score wurde mit dem Goldstandard der echokardiographischen Untersuchung validiert. Für einen positiven Framingham – Score ergibt sich eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 89% für eine mögliche kardiale Dekompensation sowie von 100% bzw. 78 % für eine definitive Herzinsuffizienz ( Mosterd A *et al.*, 1997 ).

Tabelle 2 zeigt die Inzidenz der Herzinsuffizienz unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechtes. Die Inzidenz der Herzinsuffizienz war bei Männern bis 75 Jahre etwas höher, wohingegen es ein Überwiegen der Inzidenz bei weiblichen Personen ab dem 75. Lebensjahr gab. Darüber hinaus ist ersichtlich, dass bei beiden Geschlechtern die Inzidenz jenseits des 75. Lebensjahres ansteigt ( Böhm, 2000 ). Die Zunahme der Neuerkrankungen stieg in der Framingham – Studie in einem 40jährigen Follow up für die Gruppe der damals 55- bis 64-jährigen Männer von 5 pro 1000 / Jahr auf 28 pro 1000 / Jahr für die jetzt 85- bis 94-jährigen an und nahm auch bei den Frauen der gleichen Altersgruppe von 3 auf 1000 / Jahr auf 26 pro 1000 / Jahr zu ( Kannel, 2000, Ho K *et al.*, 1993 ).

**Tabelle 2** Inzidenz der Herzinsuffizienz ( Framingham-Studie über 30 Jahre )  
Jährliches Auftreten pro 1000 Personen.

Alter	Männer	Frauen
45 - 54	2	3
55 - 64	3	3
65 - 74	12	4
75 - 84	18	17
85 - 94	83	52

In dieser Patientengruppe war die häufigste Ursache mit 76% bis 79% das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie, gefolgt von der koronaren Herzkrankheit, anderen Ursachen wie Kardiomyopathien und rheumatischer Herzerkrankungen ( Tabelle 3 ). Es zeigt sich, dass die chronische Drucküberlastung des linken Ventrikels wohl ein entscheidender ätiologischer Faktor bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist ( Böhm, 2000 ).

**Tabelle 3** Häufigkeit ätiologischer Faktoren bei der Entwicklung der Herzinsuffizienz ( Framingham-Studie ).

Ursache	Männer %	Frauen %
Hypertonie RR > 160/95 oder behandlungsbedürftig	76	79
KHK alle Formen	46	27
Rheumatische Herzerkrankungen	2,4	3,2
Andere Ursachen, z. B. dilat. Kardiomyopathie	11	17

Epidemiologischen Studien zufolge liegt in den Industrieländern die Prävalenz altersabhängig bei 2% - 5% bei Patienten zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr und bei nahezu 10% bei Patienten über dem 75. Lebensjahr ( Hoppe *et al.*, 2001, Erdmann 2001 ).

In der bevölkerungsbasierten Olmsted – County - Studie wurde eine Prävalenz für die symptomatische Herzinsuffizienz im Alter über 40 Jahren bei den Männern von 2,7% und bei den Frauen von 1,7 % ermittelt ( Redfield *et al.*, 2003 ).

In einer kürzlich durchgeführten Trendanalyse konnte festgestellt werden, dass trotz aller neuzeitlichen Therapiefortschritte die altersabhängige Inzidenz der symptomatischen Herzinsuffizienz in dieser Population nicht gesunken ist ( Lloyd-Jones *et al.*, 2002 ).

Lloyd – Jones *et al.* bestimmten anhand der Framingham – Daten altersbezogen das Langzeit ( 5 Jahres-) Risiko und das Risiko, in der noch verbleibenden Lebenszeit eine symptomatische Herzinsuffizienz zu erleiden. Während das 5-Jahres-Risiko eine Herzinsuffizienz zu bekommen, selbstverständlich altersabhängig ist, ergab sich bei der Bestimmung des Lebenszeitriskos bei allen Altersgruppen sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein Ergebnis um die 20 %. Beim Vorliegen einer Hypertonie ist das Lebenszeitrisiko für eine

Herzinsuffizienz verdoppelt; bei Personen, die keinen Myokardinfarkt in der Anamnese erlitten haben, ist es jedoch nahezu halbiert.

Tabelle 4 zeigt den Anstieg des relativen Risikos für das Auftreten einer symptomatischen Herzinsuffizienz bezogen auf die verschiedenen Altersgruppen in der Bevölkerung der Framingham-Studie ( Lloyd-Jones *et al.*, 2002 ).

**Tabelle 4** Vergleich des Risikos ( in Prozent ) über die nächsten Jahre oder über die gesamte verbleibende Lebenszeit für eine Herzinsuffizienz.

Lebensalter in Jahren	Männer		Frauen	
	5-Jahres-Risiko	Lebenszeitrisiko	5-Jahres-Risiko	Lebenszeitrisiko
40 Jahre	0,2	21,0	0,1	20,3
50 Jahre	0,8	20,9	0,1	20,5
60 Jahre	1,3	20,5	0,7	20,5
70 Jahre	4,0	20,6	2,2	20,2
80 Jahre	8,3	20,2	7,8	19,3

Für die deutsche Bevölkerung liegen Daten aus dem MONICA-Register Augsburg über das relative Risiko des Auftretens einer diastolischen Herzinsuffizienz vor ( **Tabelle 5** ).

Risikofaktor	Relatives Risiko
Arterieller Hypertonus	2,8
LHV	7,6
Herzinfarkt	4,3
Adipositas *	1,6
Fettmasse/Fettfreie Masse >0,7	2,9
Diabetes	2,3

\*BMI >27,3kg/m<sup>2</sup> Männer, >27,8kg/m<sup>2</sup> Frauen

Geht man davon aus, dass arterielle Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie ( LVH ) einerseits und Myokardinfarkt bzw. chronische Koronarinsuffizienz mit LVH andererseits oft miteinander kombiniert sind, so wird aus diesen Daten die große Bedeutung von Myokardischämie und Hypertonie für die Manifestation einer ( oft auch asymptomatischen ) Herzinsuffizienz-erkrankung deutlich.

Aus der Framingham-Studie lassen sich auch Prognosedaten ableiten ( Levy D *et al.*, 2002 ). So betrug die Sterblichkeit der mit einem Herzinsuffizienz-Score identifizierten Patienten in der Periode zwischen 1950 und 1969 nach 30 Tagen 12%, nach 1 Jahr 30% und nach 5 Jahren 70% bei den Männern sowie 18%, 28% und 57% bei den Frauen. Diese Zahlen konnten in der Periode 1990 bis 1999 - bezogen auf die Frühsterblichkeit - nur unwesentlich gesenkt werden auf 11%, 28% bis 59% bei den Männern sowie auf 10%, 24% und 45% bei den Frauen.

Die Einjahres-Sterblichkeit der Herzinsuffizienzpatienten in der Rotterdam-Studie betrug 11%, die Zweijahres-Sterblichkeit 21% und die Fünfjahres-Sterblichkeit 41%. ( Caruana L *et al.*, 2000 ).

Noch auffallender sind die Sterberaten, die in der Hillingdon-Studie für die Herzinsuffizienz ermittelt wurden, nach 1 Jahr 38 %, nach 2 Jahren 47 % ( Cowie *et al.*, 1999, Wood 2002 ). Nach den Voraussagen wird die Prävalenz der Herzinsuffizienz bis zum Jahr 2010 um 70% steigen. Durch die Fortschritte in der Therapie akuter Koronarsyndrome etwa werden 50 Patienten pro Tag das akute Ereignis überleben ( Rodriguez-Artalejo F, 1997 ).

Allein in Europa wird in jedem Jahr die Diagnose Herzinsuffizienz bei über 600.000 Patienten neu gestellt ( Cleland, Khand, 2001 ). Diese Prognosen machen die Notwendigkeit der Frühdiagnose deutlich, um durch rechtzeitiges Erkennen eines Risikos frühzeitig eine Therapie einleiten zu können und die Progression in die manifeste Herzinsuffizienz zu verhindern.

Es gibt auch Patienten mit myokardialer Dysfunktion ohne Symptome einer Herzinsuffizienz, deren Prävalenz annähernd ähnlich ist. Zur besseren Untersuchung der Epidemiologie und Prognose der Herzinsuffizienz und zur Optimierung der Therapie müssen Unsicherheiten in der Diagnose auf ein Mindestmaß reduziert bzw. ausgeschlossen werden.

Das Vorhandensein von exazerbierenden Faktoren oder anderen Krankheiten, die entscheidenden Einfluss auf die Herzinsuffizienz und ihre Behandlung haben könnten, sollte in allen Fällen in Betracht gezogen werden. Welche Untersuchungen nötig sind, um die Ursache der Herzinsuffizienz zu ermitteln, hängt zum einen von den vorhandenen diagnostischen Möglichkeiten ab, zum anderen aber auch von der Relevanz der Diagnostik.

Die Häufigkeitszunahme der Herzinsuffizienz ist aber nicht nur auf das Älterwerden der Bevölkerung zurückzuführen, sondern auch auf eine bessere Behandlung von akuten Erkrankungen, wie Myokardinfarkt und Hypertonie. Mit der Reduktion der Sterblichkeit dieser Erkrankung im akuten Stadium erleben die meisten Patienten die Spätfolgen und Endstadien ihrer Herzkreislauferkrankungen, nämlich die kongestive Herzinsuffizienz.

Die kongestive Herzinsuffizienz ist eine in der Häufigkeit stark zunehmende, die Lebensqualität beeinträchtigende und äußerst gefährliche Erkrankung, die erhebliche Kosten verursacht. Die Verschlechterung in Lebensqualität und Prognose mit der Progression von einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion zur manifesten Herzinsuffizienz deutet daraufhin, dass frühere Erkennung wären die wichtige kosteneffektiven Maßnahmen ( Klein W, 1999 ).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die chronische Herzinsuffizienz besonders bei akuter Dekompensation stärkeren Schweregrades eine Erkrankung mit nach wie vor schlechter Prognose ist, die ein rasches diagnostisches, therapeutisches und ökonomisches Vorgehen bei der Aufnahme dieser Patienten in der Klinik erforderlich macht. Tabelle 6 zeigt die Beurteilung an Hand der Eckwerte der BNP-Bestimmung ( Nielsen et al., 2003 ).

**Tabelle 6** Eckwerte der BNP Bestimmung / Kosten-Effektivität einer Screening-Untersuchung mit BNP-Vortestung und Echokardiographie im Falle eines positiven BNP-Ergebnisses in verschiedenen Patientenkollektiven ( modifiziert nach Nielsen ).

Kollektiv	Herzinsuffizienz Prävalenz (%)	Positiv prädiktiver Wert von BNP (%)	Kosten pro entdecktem Fall
Gesamtbevölkerung	3,8	7	1688 \$
Hoch-Risiko	7,5	12	1004 \$
KHK	19	24	471 \$

Die ständige Zunahme der herzinsuffiziente Patienten ist im stetigen Anstieg der Lebenserwartung und in der besseren Behandlung vorangehender Herzerkrankungen, wie z.B. des akuten Koronarsyndroms, begründet. Als Konsequenz hat sich in den europäischen Ländern die Herzinsuffizienz zu einem der wichtigsten Kostenfaktoren im Gesundheitswesen entwickelt. Die Kosten für die Behandlung der Herzinsuffizienz betragen etwa 1,2 bis 2 % des Gesundheitsbudgets. Bei über 65-Jährigen ist eine Herzinsuffizienz der häufigste Hospitalisierungsgrund und verantwortlich für zur Zeit ca. 5 % aller stationären Aufnahmen. In den letzten 10 bis 15 Jahren hat sich dieser Anteil etwa verdoppelt ( Riessen, Schmoeckel, 2004 ).

## 2.1.4 Einteilung der Herzinsuffizienz

Die üblicherweise verwendete Funktionelle Einteilung der Herzinsuffizienz stammt von der „New York Heart Association“ ( NYHA):

Stadium I: Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Dyspnoe oder Palpitationen. Objektive kardiale Dysfunktion, ist aber unter Therapie asymptomatisch.

Stadium II: Leichte Einschränkung der Belastbarkeit . Keine Beschwerden in Ruhe aber bei alltäglicher körperlicher Belastung Erschöpfung.

Stadium III: Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe, aber schon bei leichter körperlicher Alltagstätigkeit manifeste Symptome.

Stadium IV: Symptome der Herzinsuffizienz schon in Ruhe.

Darüber hinaus ist eine Einstufung nach der Klassifikation der American College of Cardiology / American Heart Association ( ACC /AHA ) in die Stadien A bis D die mehr Entstehung und Progredienz der Erkrankung berücksichtigt, möglich ( Hunt *et al.*, 2001, Hoppe *et al.*, 2005 ).

Stadium A; Risikokonstellation für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Myokard, Klappen und Pericard strukturell funktionell unauffällig. Keine Symptome oder Zeichen der Herzinsuffizienz.

Beispiele: Arterieller Hypertonus, Koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, rheumatisches Fieber oder kardiotoxische Substanzen in der Vorgeschichte, familiäre Kardiomyopathie bekannt.

Stadium B ; Strukturelle Herzerkrankung oder Pumpfunktionsstörung nachweisbar. Keine Symptome oder Zeichen der Herzinsuffizienz.

Beispiele: Hypertrophie, Dilatation oder Hypokontraktilität des linken Ventrikels, Vitium, Infarktnarbe.

Stadium C; Nachgewiesene Pumpfunktionsstörung. Aktuelle oder vorausgegangene Herzinsuffizienzsymptomatik.

Beispiele: Belastungsdyspnoe bei linksventrikulärer Dysfunktion. Beschwerdefreier Patient nach erfolgreicher Herzinsuffizienztherapie.

Stadium D; Terminale Herzinsuffizienz.

Beispiele: Dauerhospitalisierte Herzinsuffizienzpatienten, ambulante Patienten mit mechanischen Herzunterstützungssystemen, palliativ therapierte, präfinale Patienten.

Nach der klinisch im Vordergrund stehenden Herzkammer unterscheidet man die Linksherzinsuffizienz ( Atemnot, Husten, Schwäche ) von der Rechtsherzinsuffizienz Wasseransammlung in den Beinen ( Ödeme ), im Bauchraum ( Aszites ) und um die Lunge ( Pleuraerguss ), Leberstauung bis hin zur kardialen Zirrhose. Die Globalinsuffizienz beschreibt eine Kombination der Symptome der Links- und Rechtsherzinsuffizienz.

Nach zeitlichen Verlauf her unterscheidet man zwischen einer akuten Herzinsuffizienz ( d.h., die Schwäche entsteht innerhalb kürzester Zeit ) und einer chronischen Herzinsuffizienz ( d.h., die Schwäche entwickelt sich über Jahre ).

### **2.1.5 Pathophysiologie**

Die Herzinsuffizienz bezeichnet eine krankhaft verminderte Pumpfunktion des Herzens. Dadurch kommt es zu einer unzureichenden Versorgung des Körpers mit Blut und Sauerstoff und zum Blutstau in der Lunge und anderen Organen.

Nach mechanischen Gesichtspunkten lässt sich folgende Einteilung zur Pathogenese des Myokardversagens treffen : Veränderung der Vorlast durch Volumenbe- und -entlastungen ( Hypervolämie, Aortenklappeninsuffizienz, Mitralklappeninsuffizienz; vermindertes venöses Angebot ). Veränderungen der Nachlast durch Druckbe- und -entlastungen ( arterielle Hypertonie, pulmonale Hypertonie, arterioläre Vasodilatation ).

Veränderungen der Kontraktilität durch ischämische Herzerkrankung, negativ-inotrop wirkende Pharmaka, Myokarditis, primäre Kardiomyopathien und schließlich Veränderungen der Herzfrequenz durch bradykarde oder tachykarde Herzrhythmusstörungen unterhalb und oberhalb der so genannten kritischen Herzfrequenz ( Böhm, Erdmann, 2003 ).

Die Entwicklung einer Herzinsuffizienz geht mit einer Ausschöpfung der kardialen Funktionsreserven sowie einer Aktivierung von funktionellen, strukturellen und molekularen Veränderungen einher ( Tabelle 7 ).

**Tabelle 7: Chronische Herzinsuffizienz, wichtige kardiale und extrakardiale Veränderungen ( nach Weil, Schunkert, 2006 )**

Veränderungen :

° strukturell

Linksventrikuläre Dilatation

Entstehung einer Myokardhypertrophie

Zunahme des Zelltodes ( Apoptose )

Verstärkte kardiale Fibrose

° funktionell

Abgeschwächter Frank-Starling Mechanismus

Abgeschwächtes oder aufgehobenes Bodwich-Effekt

° elektrophysiologisch

Tachykardie

Arrhythmie

° neurohumoral

Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Sympathikus-Aktivierung

Steigerung der Endothelin-Synthese

Steigerung der Synthese natriuretischer Peptide

Reduktion der Stickstoffmonoxid ( NO )-Synthese (peripher)

Proinflammatorische Zytokine

° zellulär

Kalziumüberladung

Prolongierte Relaxation

° molekular

Expression fetaler Isoformen verschiedener Gene

Induktion von Neurohormonen

Desensibilisierung  $\beta$ 1-adrenerger Rezeptoren

Verminderte Expression der sarkoplasmatischen Kalzium-ATPase

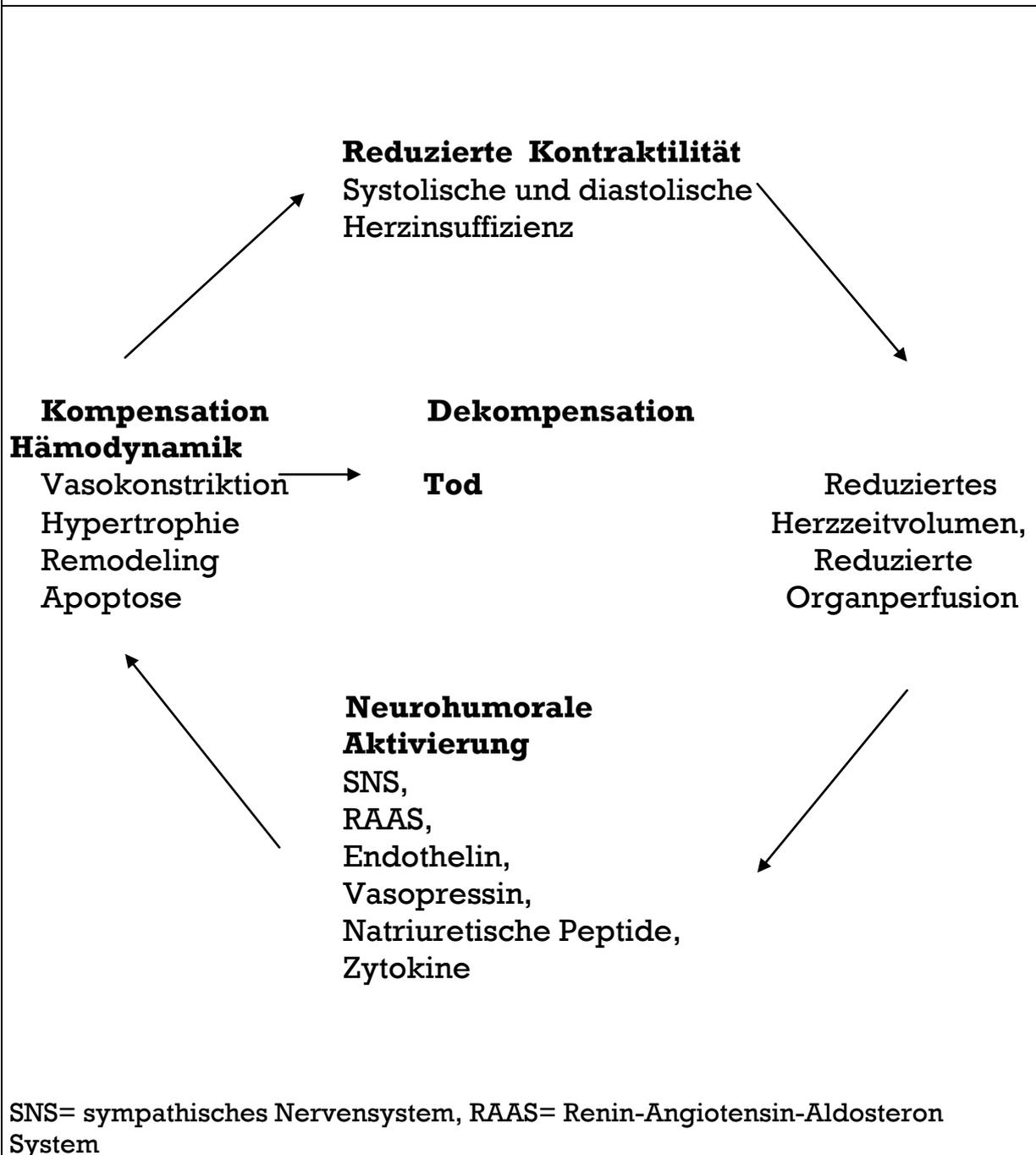
Vermehrte Expression des sarkolemmalen Natrium-Kalium-Austauschers

Pathophysiologisch äußert sich die kardiale Dekompensation in einem Anstieg des enddiastolischen Drucks in den Herzkammern ohne Zunahme des Schlagvolumens. Normalerweise wird das Schlagvolumen des Herzens über den Frank-Starling-Mechanismus angepasst. Nach der von Frank und Starling (Starling, 1918) beschriebenen Kraft-Längen-Beziehung des Myokards führt eine Dehnung der Herzmuskelfaser zu einer Zunahme der Kontraktionskraft (Ross *et al.*, 1971). Beim Gesunden kann unter Belastung das Herz-Minuten-Volumen um das 4 – bis 6 – fache, das Schlagvolumen um 50 %, und die Herzfrequenz um das 2 – bis 4 – fache gesteigert werden. Das bedingt eine Zunahme der Sauerstoffaufnahme auf das 8 – bis 10 – fache. Beim insuffizienten Herzen kommt es unter Belastung aufgrund der Rechtsverschiebung der Druck-Volumen-Beziehung zu einer Verminderung des kardialen Outputs. Bei der systolischen Dysfunktion steigt durch die verminderte Kontraktion des Herzens das enddiastolische Volumen im erhöhten enddiastolischen Druckbereich an. Es fehlt dem systolisch insuffizienten Ventrikel bei der Belastung die Kontraktilitätsreserve. Insbesondere die unter Belastung einsetzende Nachlasterrhöhung (Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes) führt beim Herzinsuffizienten zu einer stärkeren Abnahme des Schlagvolumens. Es kommt daher zum vorzeitigen Belastungsabbruch. Hingegen ist bei einem Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und führender diastolischer Funktionsstörung die enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung steiler, was einer geringeren Relaxationsfähigkeit des Myokards entspricht. Bei dieser Funktionsstörung ist die Beziehung bei gleichen Volumen zu höheren intraventrikulären Drücken verschoben, bedingt durch die geänderte ventrikuläre Compliance. Das nicht insuffiziente Herz reagiert auf einen Frequenzanstieg mit einer Kontraktionskraftsteigerung – Bowditch - Effekt (Bowditch, 1871; Buckley *et al.*, 1972). Dies wurde auf eine Erhöhung des sarkolemmalen  $Ca^{2+}$  Einstroms zurückgeführt (Piot *et al.*, 1996), der wiederum zu einer vermehrten  $Ca^{2+}$  Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum führt. Während der nachfolgenden Kontraktionen kommt es infolgedessen zu einer vermehrten Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus dem sarkoplasmatischen Retikulum. Am insuffizienten Myokard wird eine Erhöhung der Stimulationsfrequenz von einer Abnahme der Kontraktionskraft *in vitro* und *in vivo* begleitet (Mulieri *et al.*, 1993; Schwinger *et al.*, 1992). Diese Abnahme der Kontraktionskraft tritt schon ab einer Frequenz von 30 bis 60/min

auf und ist wesentlich im Bereich von 120 bis 150/min ( Erdmann *et al.*, 1992 ). Als Ursache für diese Abnahme der Kontraktionskraft bei zunehmender Herzfrequenz wird heute eine Störung der intrazellulären Calciumaufnahme ins sarkoplasmatische Retikulum und eine verminderte systolische Freisetzung von Calcium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in das Zytoplasma angenommen. Nach einer initialen myokardialen Schädigung, hervorgerufen durch Druckbelastung, Volumenüberlastung und Gewebeverlust, kommt es dabei kompensatorisch innerhalb von Wochen und Monaten zu einem strukturellen Umbau des Herzmuskels ( Remodeling ) mit Dilatation und Hypertrophie des geschädigten Ventrikels. Diese Veränderungen betreffen sowohl Kardiomyozyten (Zelltypänderung mit Hypertrophie und verminderter Kontraktilität mit Apoptose) als auch die Extrazellulärmatrix ( Kollagenabbau und Fibrose unter dem Einfluss von Metallproteinasen ). Die Rolle der Apoptose wird zunehmend hervorgehoben und betrifft bei Herzinsuffizienz den programmierten Zelltod von Myozyten. Induktoren der Apoptosevorgänge sind geänderte Lastbedingungen sowie humorale Faktoren. Der Myozytenverlust fördert entscheidend den Übergang in die dekompensierte Hypertrophie durch Wandverdünnung und Kammerdilatation ( Anversa, 1996; Olivetti *et al.*, 1997 ). Ziel ist es, ein bedarfsgerechtes Schlagvolumen aufrechtzuerhalten. Zudem werden zur Kompensation der eingeschränkten kardialen Pumpleistung und als Folge einer Minderperfusion lebenswichtiger Organe neuroendokrine Systeme, wie das sympathische Nervensystem, Renin – Angiotensin – Aldosteron - System, Vasopressin, Endothelin aktiviert. Die Aktivierung dieser Systeme führt zu einer Zunahme der Herzfrequenz, der myokardialer Kontraktilität und peripherer Vasokonstriktion mit konsekutiver Zunahme des Blutdruckes sowie Flüssigkeitsretention. Kurzfristig erlauben diese Anpassungsmechanismen eine Stabilisierung der Myokardfunktion und damit eine Sicherung der Perfusion lebenswichtiger Organe. Bei chronischer Aktivierung tragen dieselben Mechanismen jedoch über strukturelle und molekulare Anpassungen wesentlich zur Progression der Herzinsuffizienz bei. Es entsteht ein Circulus vitiosus ( Abbildung 1 ). Als endogener Antagonist dieser Systeme ist das kardiale natriuretische Peptidsystem mit seinen vasodilatatorisch und diuretisch wirksamen Hormonen: atriales natriuretisches Peptid ( ANP ) und B-Typ-natriuretisches Peptid ( BNP ) mit Stickstoffmonoxid ( NO ) anzusehen. Diese sind

bereits im Frühstadium der Herzinsuffizienz hoch aktiviert. Solange es zu einer vollständigen Antagonisierung der vasokonstriktorisch und flüssigkeitsretenierend wirkenden Systeme durch die natriuretischen Peptide kommt, bleibt die Herzinsuffizienz asymptomatisch und das Remodeling wird verlangsamt. Wenn die natriuretischen Peptide, wahrscheinlich bedingt durch eine Störung des Barorezeptorenreflexes, die Wirkung dieser Systeme nicht mehr komplett kompensieren können, kommt es zur Entwicklung der typischen Herzinsuffizienzsymptomatik. Mit zunehmender Herzinsuffizienz stellt sich eine Störung der Nierenperfusion ein. Dadurch werden das RAAS und das sympathische Nervensystem in noch stärkerem Maße stimuliert und der periphere Gefäßwiderstand steigt weiter an. Obwohl in großer Menge vorhanden, verlieren die natriuretischen Peptide ihre physiologische Wirkung auf die Niere und es resultiert eine gesteigerte Natrium - und Wasserretention. Konsequenz ist eine Erhöhung des intravasalen Volumens mit Begünstigung einer kardialen Dilatation, welche eine weitere Verschlechterung der Herzinsuffizienz begünstigt ( Weil, Schunkert, 2006, Böhm, Erdmann, 2006 ).

**Abbildung 1: Circulus vitiosus der chronischen Herzinsuffizienz ( nach Weil , Schunkert, 2006 )**



## 2.1.6 Therapieoptionen der Herzinsuffizienz

Für eine Senkung der Morbilität und Mortalität der Herzinsuffizienz ist es nötig, eine optimale Therapiestrategie zu verfolgen.

Bei jedem Patienten sollten zunächst kausale Therapieansätze zur Beseitigung der Ursache einer Herzinsuffizienz ausgeschöpft werden. Unter diesen Therapieformen werden die medikamentösen ( z.B. bei Hypertonie und Stoffwechselerkrankungen ) oder operativen ( z.B. Herzklappenersatz ), katheterinterventionellen ( z.B. KHK ) Behandlungen zusammengefasst. Ein weiterer wichtiger Aspekt der nichtmedikamentösen Therapie sind die Verhaltensempfehlungen für den herzinsuffizienten Patienten: Gewichtsnormalisierung, begrenzte Kochsalzzufuhr, Limitierung der Flüssigkeitzufuhr auf 2 l / Tag, bei schwerer Herzinsuffizienz 1 – 1,5 l / Tag, Reduktion koronarvaskulärer Risikofaktoren, Begrenzung des Alkoholkonsums, Nikotinkarenz, sowie ein moderates körperliche Ausdauertraining bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz ( Hoppe UC , 2005 ).

Aus der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz leiten sich folgende medikamentöse und kausale Therapiemöglichkeiten ab:

1. Eine Erhöhung der kontraktile Kraft der Myozyten soll durch die Anwendung inotrop wirkender Substanzen erreicht werden. Die bislang in der Therapie getesteten inotropen Pharmaka ( z.B. Dobutamin, Dopamin, Noradrenalin ) haben jedoch allenfalls nur eine kurzfristige Besserung der Symptome und der Lebensqualität erbracht, langfristig gesehen jedoch ausnahmslos die Mortalität der Erkrankung gesteigert ( Erdmann, 2000 ).
2. Pharmaka, die dem Bruch der Kollagenmatrix entgegenwirken, sind nicht bekannt. Eine Hemmung der neurohormonellen Aktivierung in Form der Gabe von ACE- Hemmern bzw. AT-1 Rezeptorblockern und Aldosteron-Antagonisten scheinen jedoch diesen pathophysiologischen Prozess zu verzögern ( Erdmann, 2000 ).

3. Kardiale Desynchronisationsstörungen (z.B. Linksschenkelblock) können gegebenenfalls durch die Implantation biventrikulärer Schrittmachersysteme positiv beeinflusst werden ( McAlister FA *et al.*, 2004 ).
  
4. Die diastolische / systolische Funktionsstörung des Herzens kann durch Vor- und Nachlastsenkung ( Diuretika, Vasodilantien, ACE-Hemmer, AT-1 Rezeptorblocker, Ca- Antagonisten ) behandelt werden ( Erdmann, 2000, Aurigemma GP, Gaasch, 2004 ).
  
5. Nesiritide, ( Natreacor, synthetisches BNP, humanes natriuretisches Peptid vom B-Typ-hBNP ) ist seit August 2001 in den USA zur intravenösen Therapie der akuten, dekompensierten Herzinsuffizienz zugelassen. Der Wirkstoff Nesiritide bindet an oberflächliche Zellrezeptoren und führt über Aktivierung der Guanylylzyklase zu einer Erhöhung von intrazellulären zyklischem Guanosinmonophosphat ( cGMP ). Konsekutiv kommt es zu einer milden Diurese, Natriurese und Vasodilatation. Nesiritide ist reines, rekombinantes hBNP mit identischer Struktur ( Zellner C, 1999 ). In der angewandten Dosierung von 0,01-0,03 µg/kg/min wurde Nesiritide in verschiedenen Studie gut toleriert. Im Vergleich zu Nitroglycerin wurden in der VMAC-Studie signifikant weniger Nebenwirkungen beobachtet ( 5% vs. 68%,  $p < 0,001$  ), die vor allem auf die geringere Häufigkeit von Kopfschmerzen ( 8% vs. 20% ) zurückzuführen sind ( Publication Committee for the VMAC Investigators, 2002 ). In der Studie von Colucci *et al.* 2000, wurden Veränderungen der Befindlichkeit des Patienten, Verbesserung der Atemnot und Müdigkeit unter Nesiritide untersucht. Dabei zeigte sich nach 6 Stunden Infusion eine signifikante Verbesserung aller Parameter gegenüber Placebo (  $p < 0,0001$  ). In weiteren Studien ( Metaanalysen, Sackner-Bernstein 2005 ) wurden die 30-Tage-Mortalitätsrate untersucht, bei Patienten die Nesiritide oder Kontroll-Therapien mit Nitrate erhalten hatten. In der Nesiritide-Gruppe war die Sterberate höher als in der Placebo-Gruppe ( 7,2% vs. 4,0 %;  $p=0,059$  ). Es zeigten sich auch unter Therapie mit Nesiritide Nierenfunktionstörung mit erhöhten Kreatinin-Werten. Allerdings muss festgehalten werden, dass bei

diesen beiden Metaanalysen ein unerklärlicher Selektionsbias bestand, zu ungunsten von Nesiritide. Die abschließende Beurteilung ist deshalb noch ausstehend. Weitere Studien werden zeigen, welche Bedeutung Nesiritide in der Behandlung von schwer dekompenzierten Patienten hat. Bis diese Studien verfügbar sind, ist die Behandlung mit Nesiritide ausgewählten Patienten vorbehalten, die ungenügend auf die bisherige Therapie ansprechen oder bei denen der Wirkungsverlust von Nitroglycerin ein Problem darstellt.

Die Aktuell Stadiengerechte pharmakologische Therapieempfehlung für die Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie ist in Tabelle 8 aufgeführt.

**Tabelle 8** Therapieempfehlung Deutsche Gesellschaft für Kardiologie ( Hoppe UC, 2005 ).

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
β-Blocker (ohne ISA)	nach Herzinfarkt bei Hypertonie	Indiziert*	Indiziert*	Indiziert*
Thiazide	bei Hypertonie	bei Flüssigkeitsretention	Indiziert/zur Potenzierung der Schleifendiuretika-wirkung	Indiziert/zur Potenzierung der Schleifendiuretika-wirkung
Schleifendiuretika	-	bei Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
Aldosteron-Antagonisten	nach Herzinfarkt	bei persist. Hypokaliämie/nach Herzinfarkt	Indiziert	Indiziert
Herzglykoside	bei tachysystolischem VHF	Bei tachysysto. VHF, bei persist. Symptomen unter ACE-Hemmer und Diuretika	Indiziert**	Indiziert**
AT-1 Rezeptor-Blocker	bei ACE-Hemmer NW	bei ACE-Hemmer NW	bei ACE-Hemmer NW	bei ACE-Hemmer NW

ISA= intrinsische sympathomimetische Aktivität

NW= Nebenwirkung

\*nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend unter engmaschiger Kontrolle

\*\*mit niedrigen Zielserumspiegeln

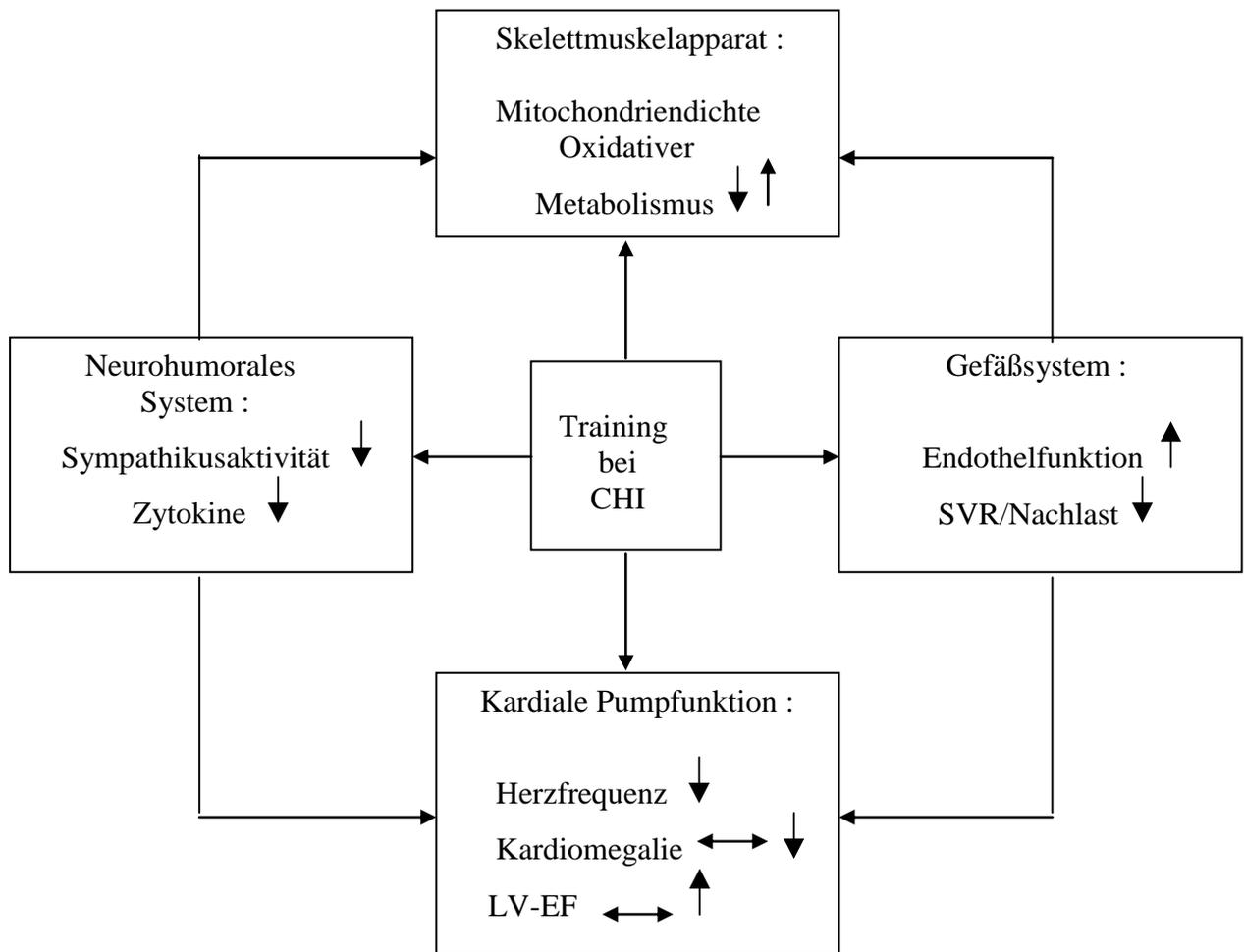
VHF= Vorhofflimmern

### **2.1.7 Ausdauertraining als Therapiekonzept bei chronischer Herzinsuffizienz**

Regelmäßiges körperliches Training führt sowohl bei Herzgesunden als auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit innerhalb weniger Wochen zu einer deutlichen Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit ( Schuler G, Hambrecht R, 1998 ). Lange Zeit war umstritten, ob diese positiven Trainingseffekte auch bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ohne Erhöhung des individuellen Risikos reproduzierbar sind. Entgegen aller Skepsis wurde inzwischen in zahlreichen randomisierten Trainingsstudien eine homogene Verbesserung der funktionellen Leistungsfähigkeit dokumentiert ( Piepoli M, Flather M, 1998 ). Körperliches Training ist im Gegensatz zu den meisten pharmakologischen Interventionen jedoch weder eine organ- noch eine rezeptorspezifische Therapie. Durch körperliches Training werden verschiedene funktionelle Systeme beeinflusst:

1. Skelettmuskelmetabolismus und –funktion.
2. Endothelfunktion
3. Neurohumorales System
4. Zentrale Hämodynamik

**Abbildung 2** zeigt verschiedene Effekte eines Trainings bei chronischer Herzinsuffizienz ( CHI ), adaptiert nach Hambrecht 2000.



CHI= chronischer Herzinsuffizienz  
 SVR= systemischer Gefäßwiderstand  
 LF-EF= linksventrikuläre Ejektionsfraktion

## **Skelettmuskelmetabolismus und -funktion**

In der Vergangenheit herrschte die Meinung vor, die Reduktion des Herzminutenvolumens infolge der chronischen Herzinsuffizienz verursache monokausal durch fehlende Anpassung der Muskeldurchblutung an den Bedarf, eine Abnahme der physischen Leistungsfähigkeit. In der klinischen Routine kann jedoch regelmäßig eine auffällige Diskrepanz zwischen den klassischen Parametern der linksventrikulären Pumpleistung und der Belastbarkeit der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beobachtet werden ( Franciosa JA, 1981 ). Aus diesen Beobachtungen wurde zu Recht geschlossen, dass das Krankheitsbild der chronischen Herzinsuffizienz zunächst durch eine Reduktion der myokardialen Pumpfunktion ausgelöst wird, dass aber für die spezifische Symptomatik und für die Progression des Krankheitsbildes auch extrakardiale Faktoren mitverantwortlich sein müssen. Diese Vermutung erhielt weitere Bestätigung durch Untersuchungen, die einen gestörten Skelettmuskelmetabolismus bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachweisen konnten ( Mancini DM, 1989, Massie BM, 1987). Neben Störungen des Skelettmuskelmetabolismus finden sich auch ultrastrukturelle Veränderungen der Skelettmuskelzelle, verbunden mit einer Verminderung der für die oxidative Phosphorylierung verantwortlichen mitochondrialen Bienenstrukturen ( Drexler H, 1992 ). Insgesamt deuten diese Befunde darauf hin, dass die Skelettmuskulatur bei hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion in ihrer metabolischen Kapazität limitiert ist; dadurch leistet sie einen von der Herzleistung unabhängigen Beitrag Belastungsintoleranz bei Herzinsuffizienz ( Hambrecht R, 2000 ).

Störungen der muskulären Ultrastruktur, die allein durch Inaktivierung hervorgerufen werden, können üblicherweise durch Wiederaufnahme der normalen körperlichen Belastung beseitigt werden. In Skelettmuskelbiopsien, nach sechsmonatigem Training bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz entnommen wurden, fand sich eine hochsignifikante Zunahme der Cytochrom-c-Oxidase-Aktivität, einem Schrittmacherenzym der Atmungskette, um durchschnittlich 40%. Die Änderung der oxidativen Kapazität des Skelettmuskels, die an Hand der Volumendichte Cytochrom-c-Oxidase-positiver Mitochondrien ermittelt wurde, zeigte eine enge Korrelation zur Änderung der maximalen

Sauerstoffaufnahme. Im Vergleich zu inaktiven gesunden Probanden blieb die durchschnittliche Aktivität dieses Enzyms jedoch auch nach Training bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz um zirka 50% vermindert ( Hambrecht R, 1997, 1995 ).

### **Körperliches Training und Endothelfunktion**

Generell finden sich bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ein erhöhter peripherer Widerstand und eine verminderte endothelabhängige Dilatationsfähigkeit peripherer Widerstandsgefäße. Der Mechanismus, der für die Regeneration der endothelialen Funktion verantwortlich sein könnte, wird in einer repetitiven Zunahme der Flussgeschwindigkeit („ shear stress“) unter körperlicher Belastung vermutet. Durch die Beschleunigung des Blutflusses nehmen die auf das Endothel einwirkenden Scherkräfte zu, wodurch die Produktion von NO (Stickstoffmonoxid) stimuliert und eine flussbedingte Vasodilatation erreicht wird ( Hambrecht 1998 ).

### **Beeinflussung der autonomen Funktion**

Eine Abnahme der Plasma-Katecholaminspiegel in Ruhe und unter submaximaler Belastung, Steigerung der Herzfrequenzvariabilität und Verbesserung der Baroreflexsensibilität wurden nach Ausdauertraining bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beobachtet ( Coats AJS, 1990 ). Es zeigte sich hier eine Modifikation der neuroendokrinen Aktivierung mit Reduktion von Angiotensin II, Aldosteron und zu Vasopression führt ( Braith R, 1999 ).

### **Einfluss auf die zentrale und periphere Hämodynamik**

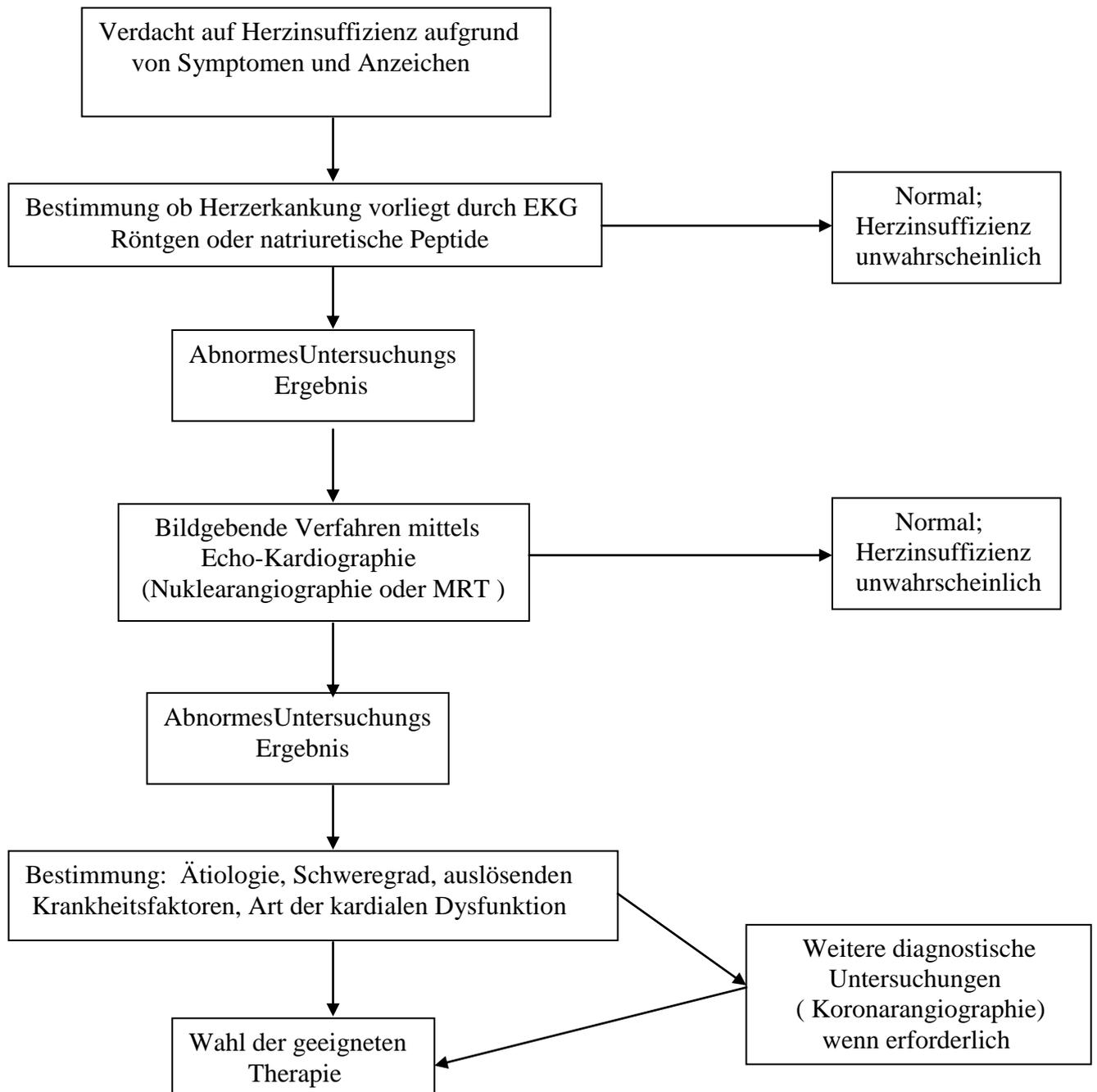
In Leipzig wurden in einer randomisierten Studie an einem großen Patientenkollektiv durch invasive Messungen die hämodynamischen Adaptionsvorgänge unter Training definiert. Es zeigt sich, dass körperliches Training sowohl in Ruhe als auch insbesondere unter maximaler körperlicher Belastung zu einer Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes um durchschnittlich 23% führt. Die trainingsinduzierte Nachlastreduktion war eng mit einer Zunahme des linksventrikulären Schlagvolumens und mit einer Reduktion

des linksventrikulären enddiastolischen Diameters korreliert. Darüber hinaus bestand eine Korrelation zwischen Korrektur der Endotheldysfunktion in Widerstandsgefäßen der unteren Extremität und der Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz über eine Korrektur der peripheren Endotheldysfunktion zu einer Nachlastreduktion und somit zu einer geringgradigen Verbesserung der linksventrikulären Funktion führen kann ( Abbildung 2 Hambrecht 2000).

### **2.1.8 Algorithmus für die Diagnose Herzinsuffizienz**

Die Basisdiagnostik der Herzinsuffizienz umfasst neben der Erhebung der Anamnese und der Krankengeschichte sowie des Gewichtsverlaufes die Untersuchung von Laborwerte ( **natriuretische Peptide** ) und die Röntgenaufnahme des Herzens und der Lunge. Weitere Maßnahmen können eine Echokardiografie und EKG durchgeführt werden. Eine Herzkatheteruntersuchung ( Koronarangiographie ) kann sich hier anschließen ( Abbildung 3 ).

**Abbildung 3** Algorithmus für die Diagnose Herzinsuffizienz modifiziert nach Maisel A, 2002



## 2.2 Biomarker bei Herzinsuffizienz

Biomarker erlauben die Diagnostik, die Abschätzung der Prognose und die Optimierung der Therapie von Erkrankungen. Bei einzelnen internistischen Krankheitsbildern stehen bereits etablierte Biomarker zur Verfügung ( so bei der Niereninsuffizienz – Kreatinin, Harnstoff, Serumelektrolyte, beim Diabetes mellitus – C-Peptid, das aus der Molekülkette des Proinsulins abgespaltet wird, und beim Myokardinfarkt die Troponine als Indikator einer Myokardnekrose ).

Bei der Herzinsuffizienz werden Biomarker besonders dringend benötigt, da die Diagnose oft zu spät gestellt, die Frühstadien kaum erfasst und einer erneuten Dekompensation nicht rechtzeitig begegnet werden kann. Der Schweregrad dieser Erkrankung und damit auch das Therapieregime wird zur Zeit einerseits nur anhand subjektiver Angaben ( NYHA- Stadien ) oder andererseits durch technische Untersuchungen beurteilt.

Für die in Tabelle 9 aufgeführten Biomarker: Noradrenalin, Renin, Angiotensin II, Aldosteron, ADH, Endothelin, TNF- $\alpha$  und Interleukin-6 ist nachgewiesen, dass ihre Plasmakonzentrationen bzw. ihre Aktivität parallel zum Schweregrad der Herzinsuffizienz ansteigen ( Kjaer A, Hesse B. 2001). Sie sind aber in hohem Maße unspezifisch, da sie von zahlreichen nicht kardialen Faktoren beeinflusst werden. Viele dieser Parameter weisen eine hohe Probeninstabilität und starke circardiale Schwankungen auf. So ist die Plasmakonzentration von Noradrenalin, von verschiedenen Stimuli abhängig und wird von Medikamenten wie Vasodilatoren und zentralwirksamen Substanzen beeinflusst. Die Noradrenalinbestimmung erfordert eine logistisch aufwendige Präanalytik ( Abnahme in vorgekühltem Röhrchen und unmittelbare Zentrifugation ). Das RAAS wird stark durch Diuretika beeinflusst, auch wenn diese zugleich die Vorlast des Herzens senken. Das Zytokininsystem wird daneben vor allem durch Entzündungsprozesse und Tumorerkrankungen aktiviert. Keine in der Tabelle 9 aufgeführten Mediatoren – mit Ausnahme der natriuretischen Peptide - werden in den Kardiomyozyten synthetisiert und sind insofern herzspezifisch.

**Tabelle 9** Neurohumorale und immunmodulierende Systeme als Biomarker bei Herzinsuffizienz modifiziert nach Haass, 2005.

System	Mediator	Wesentliche Wirkung	Sensitivität	Spezifität
Sympathikus	Noradrenalin	Vasokonstriktion	++	0
RAAS	Renin, Plasma-Renin-Aktivität	Vasokonstriktion, Kochsalzretention	++	+
	Angiotensin II	Vasokonstriktion, Kochsalzretention	++	+
	Aldosteron	Kochsalzretention	+	+
Vasopressin	ADH	Vasokonstriktion, Wasserretention	+	+
Endothelin	ET-1, big-ET	Vasokonstriktion	+	0
Zytokine	TNF- $\alpha$	Immunmodulation, Kardiodepression	++	0
	Interleukin-6 (IL-6)	Immunmodulation	++	0
Natriuretische Peptide	ANP	Vasodilatation, Diurese, Natriurese	+++	++
	BNP	Vasodilatation, Diurese, Natriurese	+++	+++
	NT-pro BNP	Vasodilatation, Diurese, Natriurese	+++	+++

## **2.2.1 Peptidhormone**

### **Natriuretische Peptide ANP, BNP, CNP, Urodilatin, DNP**

Natriuretische Peptide besitzen vasodilatorische, diuretische und vor allem natriuretische Eigenschaften, durch die sie die Flüssigkeitsretention des Körpers vermindern und dadurch Vorlast und Nachlast des Herzens senken können.

## **2.2.2 Historie**

Im Jahre 1956 wurden durch G.P Henry der endokrinen Funktion des Herzens entdeckt. Im Jahre 1981 fanden Adolfo de Bold *et al*, dass die Atriumextrakte eine Substanz enthalten welche zu Natriurese und Gefässerweiterung führt. Das ANP ( Atrial natriuretic peptide ) wird im adulten, normalen Herzen fast ausschließlich von den Kardiomyozyten des Atriums synthetisiert.

Im Jahre 1988 entdeckte Sudon ein Molekül der gleichen Familie aus Hirnhomogenaten vom Schwein, was ihm seinen Namen einbrachte. Später zeigte sich, dass die Hauptquelle des Brain natriuretic Peptide (BNP) die Ventrikel des Herzens sind, wo es in 100fach höher Konzentration als im Gehirn vorliegt. Um Irritationen zu vermeiden, wird BNP deshalb auch häufig als B-Typ Natriuretisches Peptid bezeichnet.

Das 1990 gefundene C-Type natriuretic peptide ( CNP ) wird vornehmlich von Gefäßendothelzellen, Makrophagen und einigen Neuronen im ZNS aber auch lokal in der Niere produziert. Es ist wahrscheinlich das ankestrale natriuretische Peptid, das es auch bei Fischen gefunden wird.

Das seit 1988 bekannte Urodilatin, ist eine im humanen Urin entdeckte und wird in den distalen Tubuluszellen der Niere synthetisiert.

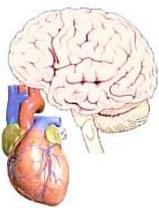
DNP wurde ursprünglich ( 1992 ) aus dem Venom der Grünen Mamba ( *Dendroaspis angusticeps* ) isoliert und deshalb als *Dendroaspis* Natriuretic Peptide bezeichnet. Eine DNP-Immunreaktivität konnte auch in humanen Plasma und im Atrium nachgewiesen werden. Das humane Gen ist aber noch nicht kloniert und die genaue Peptidstruktur noch nicht aufgeklärt, so dass besser die Bezeichnung D-Typ Natriuretisches Peptid verwendet werden sollte

( Meisel, A 2001, de Bold,A., *et al.* 2001, Luchner, A. *et al.* 2002 ).



**ANP ( Atriales Natriuretisches Peptid ) 28 Aminosäuren**

Es wird in den atrialen Myocyten, foetal und neonatal in den ventrikulären Myocyten und in hypertrophierten Ventrikeln synthetisiert. Sekretion erfolgt bei allen Herzmuskelzellen infolge Dehnungsstress.



**BNP ( Brain Natriuretisches Peptid ) 32 Aminosäuren**

Wurde ursprünglich in Gehirngewebe entdeckt, aber in höheren Konzentrationen im Myokardgewebe nachgewiesen. Es wird in den rechten und linken ventrikulären Myocyten bei erhöhter Wandspannung durch Volumen - oder Drucküberlastung sezerniert.



**CNP ( C-Typ Natriuretisches Peptid ) 22 Aminosäuren**

Im Nervensystem entdeckt wurde, nachgewiesen vor allem im Endothel der kapillaren Geweben.

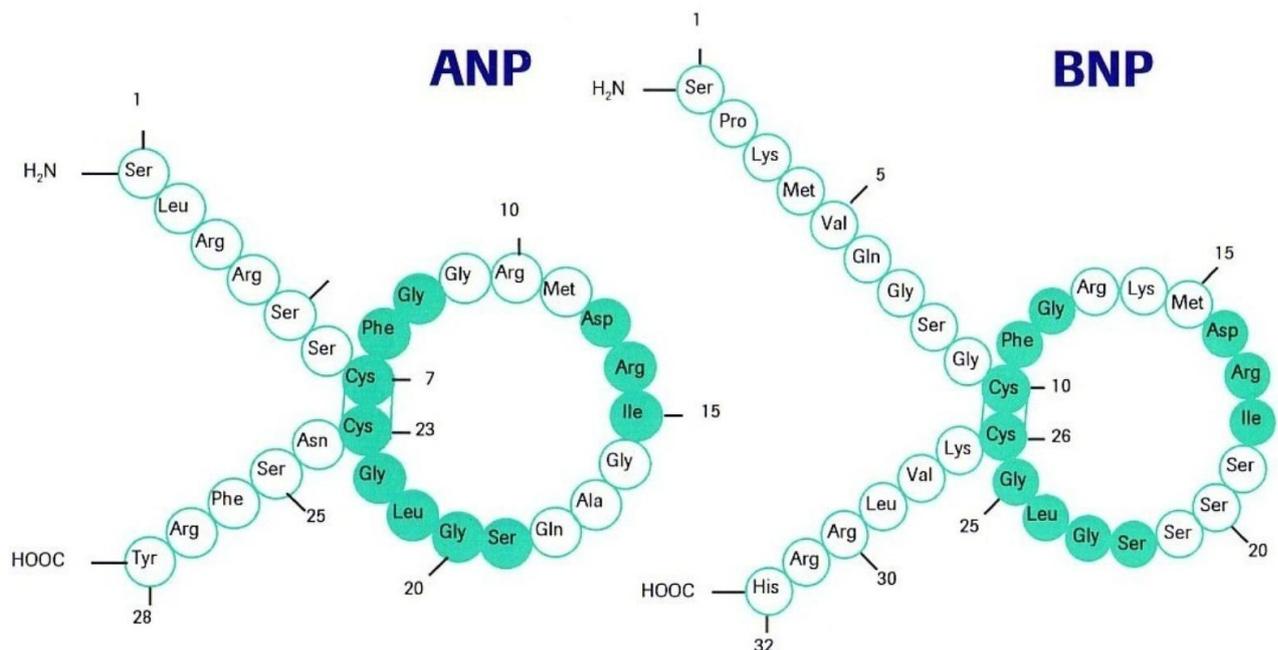


Urodilatin 32 Aminosäuren, renale Form. Lokale Wirkung an der Na-Ausscheidung.

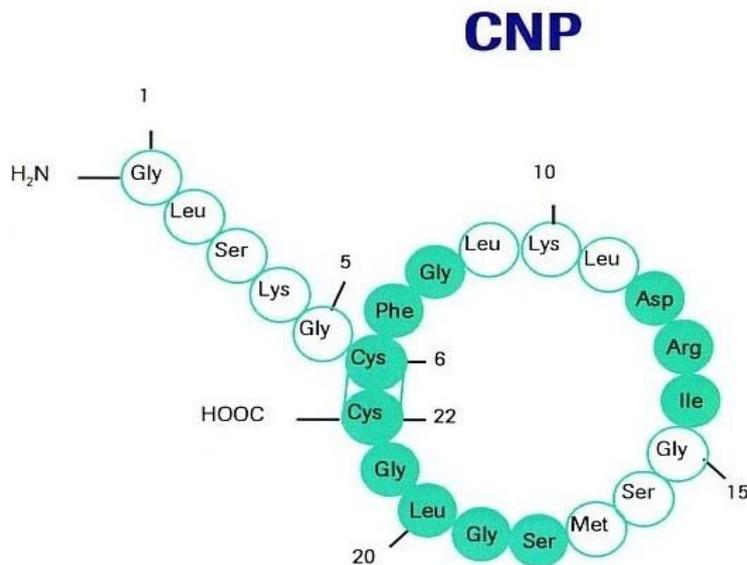
## 2.2.3 Biochemische Eigenschaften

Die natriuretischen Peptiden zu denen ANP, BNP, CNP, Urodilatin zählen bestehen in ihrer biologisch aktiven Form aus Aminosäureketten mit einer Ringstruktur, die mit einer stabilisierenden Disulfid-Brücke verbunden sind. Sie enthalten alle einen Peptidring aus 17 Aminosäuren, der für ihre Hormonwirkung essentiell ist ( Abbildung 4 und 5 ). ANP und BNP sind die natürlichen Gegenspieler der bei der Herzinsuffizienz aktivierten vasokonstriktorisches und volumenretinierend wirksamen neurohumoralen Systeme ( erhöhter Sympathikotonus, RAAS, ADH, Endothelin ) mit ihren zentralen und peripheren Angriffspunkten (Levin ER, 1998).

**Abbildung 4** Aminosäurenstruktur der ANP und BNP



**Abbildung 5** Aminosäurenstruktur der CNP



Über diesen Peptidring binden sie an spezifische Zellrezeptoren, um entweder ihre physiologischen Effekte auszulösen oder aber intrazellulär abgebaut zu werden. Bisher konnten 3 verschiedene Rezeptoren für Natriuretische Peptide kloniert und charakterisiert werden: NPR ( Natriuretic Peptide Rezeptor )-A, NPR-B und NPR-C.

NPR-A kommt hauptsächlich in den Endothelien der großen Gefäße sowie in Nebenniere und Niere vor und bindet spezifisch ANP und BNP, während NPR-B vorwiegend im Gehirn lokalisiert ist und spezifisch CNP bindet. Die Rezeptoren NPR-A und NPR-B sind transmembranäre Proteine mit einer extrazellulären Bindungsstelle für die Natriuretischen Peptide und einer intrazellulären Guanylatzyklase, die nach Ligandbindung aktiviert wird. Dies führt zu einer vermehrten Bildung von cGMP ( cyclic guanosine- monophosphate ) als second messenger, was wiederum eine cGMP-abhängige Proteinkinase ( PKG ) aktiviert, die dann die Aktivität spezifischer Protein durch Phosphorylierung am Serin oder Threonin reguliert. In Abhängigkeit von den Zielzellen resultiert eine verstärkte Natriuresis ( Hemmung der tubulären Na<sup>+</sup> - Rückresorption durch Hemmung der apikalen Na<sup>+</sup> - Kanäle und der basolateralen Na<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup> -ATPase ), eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate ( Dilatation der afferenten und Konstriktion der efferenten Gefäße ), eine Hemmung der Aldosteronfreisetzung in der Nebennierenrinde, eine Hemmung der Renin-Sekretion und eine allgemeine

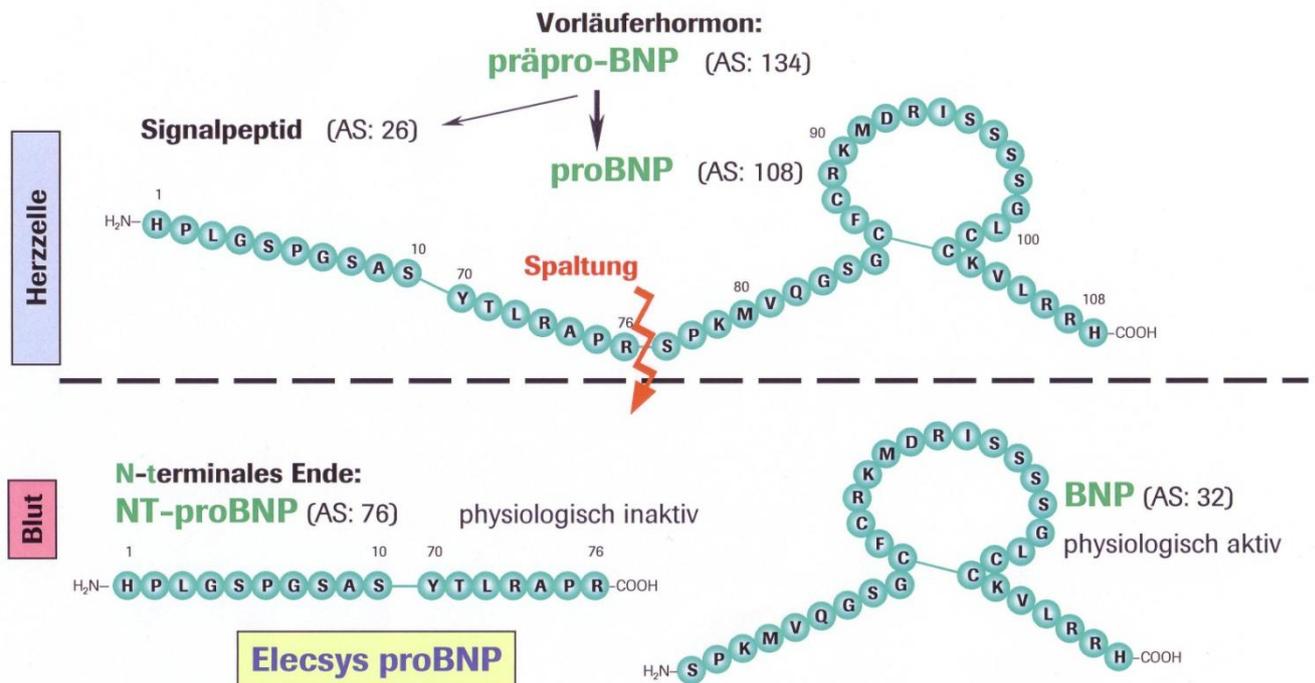
Vasodilatation ( Hemmung der Endothelin – Freisetzung ). Darüber hinaus üben die Natriuretischen Peptide eine antiproliferative, eine antihypertrophe und antimitogene Aktivität auf das kardiovaskuläre System aus ( Tremblay J, 2002 ).

Dem vorwiegend in der Niere gefundenen NPR-C fehlt der intrazelluläre katalytische Schwanz. Er fungiert als Clearance-Rezeptor, der die Natriuretischen Peptide endozytiert und dem lysosomalen Abbau zuführt, wobei er selbst wieder zur Zellmembran zurück transportiert wird. Neben dem rezeptorvermittelten Abbau werden die Natriuretischen Peptide auch durch die membrangebundene, extrazellulär ausgerichtete, Zink-abhängige NEP ( neutral endopeptidase ) abgebaut, die hauptsächlich in Niere, Lunge und Gefäßendothelzellen vorhanden ist ( Tremblay J, Desjardins R, 2002 ).

#### **2.2.4 Synthese und Sekretion von BNP**

Die Synthese der natriuretischen Peptide ( ANP und BNP ) erfolgt zunächst in Form von prepro-Peptiden in den Kardiomyozyten. Die Abbildung 6 zeigt den Synthesevorgang des BNP's. Aus dem prepro BNP, das aus 134 Aminosäuren besteht, wird ein biologisch nicht aktives terminales Signalpeptid mit 26 Aminosäuren abgespalten. Das zurückbleibende pro BNP erfährt bei Freisetzung aus den Kardiomyozyten – aufgrund der größeren Muskelmasse vorwiegend aus dem linken Ventrikel – eine weitere Spaltung in das biologisch aktive C-Fragment mit 32 Aminosäuren und in das biologisch inaktive NT- terminale Fragment ( NT-pro BNP ) aus 76 Aminosäuren ( Hunt PJ, Richards AM, 1997 ).

**Abbildung 6** Synthese des natriuretischen B-Type Peptide modifiziert nach Hunt, 1997.



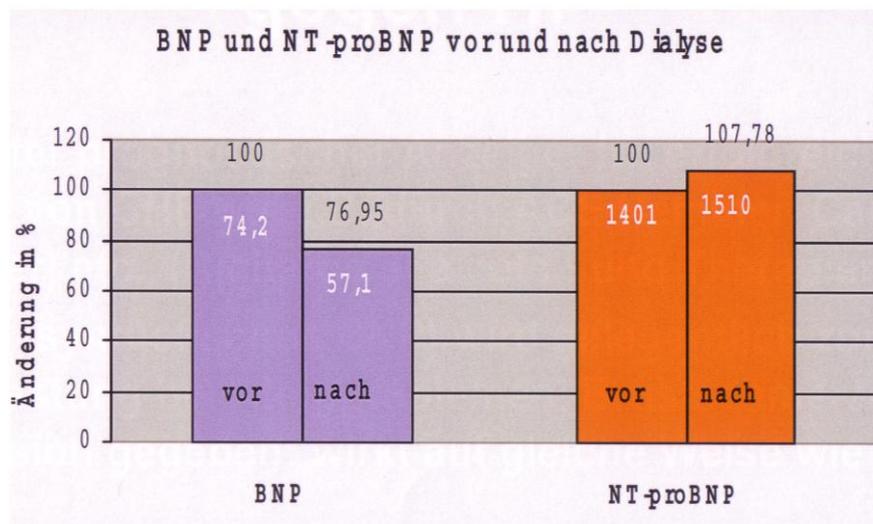
Sowohl NT- pro BNP als auch BNP lassen sich im Verhältnis 1:1 freigesetzt im Plasma nachweisen. Die Plasma Halbwertszeit, die die Konzentration dieser Substanzen bestimmt, ist für NT-pro BNP höher als für BNP selbst.

**Tabelle 10** Vergleich BNP ( aktives Hormon ) und NT-pro BNP ( physiologisch inaktiv )

Vergleich	
BNP	NT-proBNP
Stabilität des Analyten in vitro	
24 h bei 2-8°C und RT, weitere 24h bei 2-8°C bei -20°C bis 9 Monate	72 h bei 2-8°C und RT
Halbwertszeiten in vivo	
ca. 20 Minuten. Enzymatische Abbau	ca. 2 h. Ausscheidung durch Nieren
Clearance	
Herzinsuffizienzmarker mit Korrelation bei Dialysepatienten	Abbau abhängig von Nierenfunktion, erhöhte Werte bei Niereninsuffizienz

Abbildung 7 zeigte das, nach Dialyse BNP sinkt um 30% als Zeichen der Herzentlastung, bei verringerte Ausschüttung der BNP. Es zeigte sich hier paradoxer Anstieg der NT- proBNP um 10% wegen Aufkonzentration der „ toten“ Menge NT-proBNP ( Clerico A, 2001 ).

**Abbildung 7** BNP und NT-proBNP vor und nach Dialyse



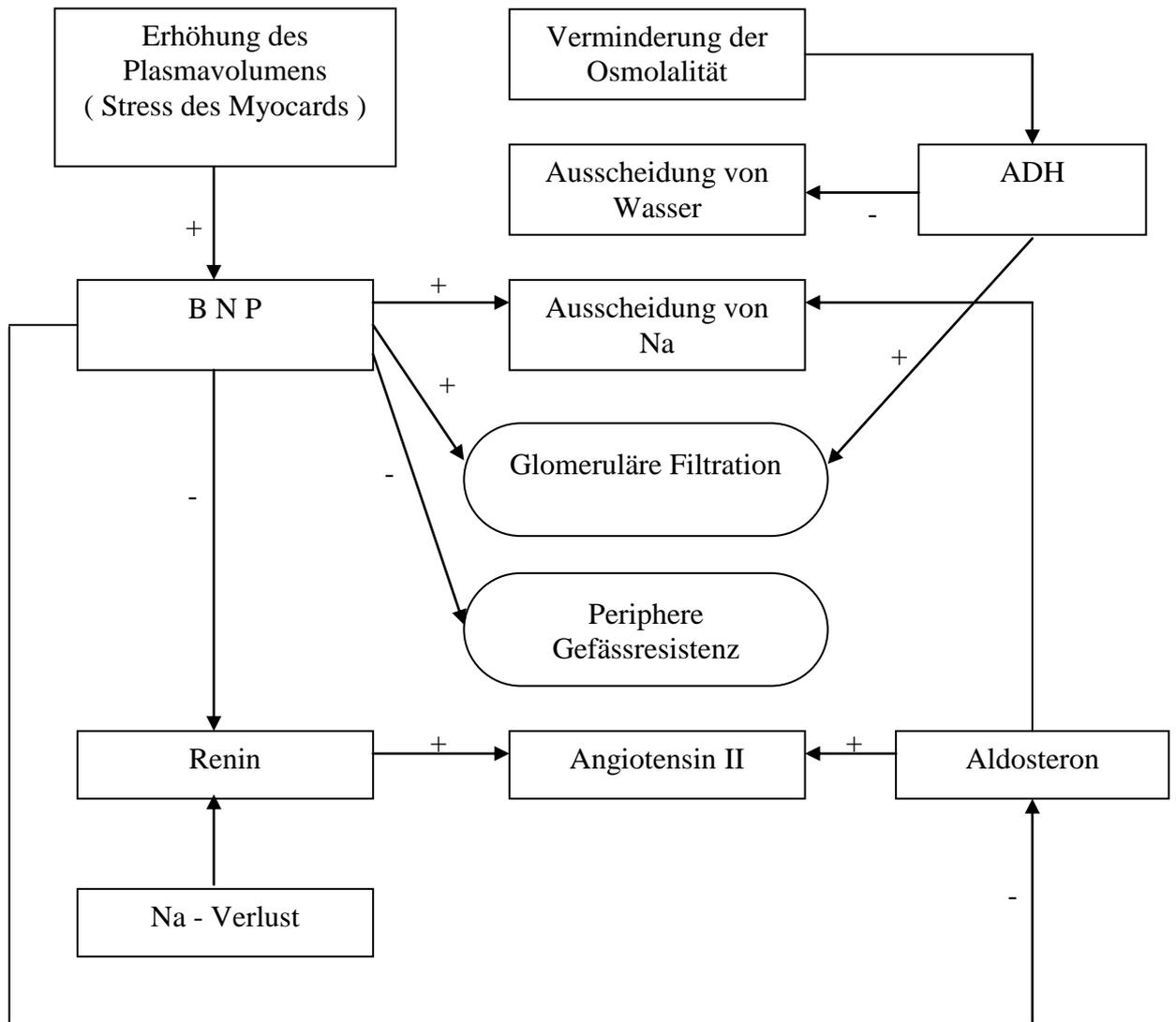
### 2.2.5 Physiologie des BNP

Das BNP führt zur Natriurese, Gefässerweiterung und Hemmung des Renin - Angiotensin – Aldosteron - Systems.

Die Hemmung erfolgt auf dreierlei Weise:

1. Reduktion der Freisetzung von Renin
2. Suppression der Aktivität des Enzyms ACE ( angiotensin converting enzyme )
3. Blockierung der Freisetzung von Aldosteron

**Abbildung 8** Physiologie des BNP



## **2.2.6 Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-pro BNP für die Klinik**

Allein in Europa werden pro Jahr >1Mio. Patienten wegen akuter Atemnot hospitalisiert. Bei mehr als der Hälfte dieser Patienten ist eine Herzinsuffizienz Ursache der Atemnot. Eine gründliche Anamnese, körperliche Untersuchung, EKG, Thorax - Röntgenbild und die Sauerstoffsättigung stehen auf der Notfall-oder Intensivstation für eine schnelle Differentialdiagnose zur Verfügung. Mit diesen Methoden ist es bei der Mehrzahl der Patienten möglich, eine Herzinsuffizienz von anderen in Frage kommenden Erkrankungen ( Exazerbation von chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung / Asthma, Lungenembolie, Pneumonie, Pnumothorax, Hyperventilation ) abzugrenzen.

Dagegen kann es vor allem bei adipösen Patienten mit vorbestehender Komorbidität (Koronare Herzkrankheit und COPD ) enorm schwierig sein, die Ursache der akuten Atemnot auf der Notfallstation herauszufinden ( Dao Q, Krishnaswamy P, 2001 ).

Die Flüssigkeitsbalance und die Hämodynamik stimulieren der Überdehnung des Myokards die Freisetzung von ANP und BNP. Die natriuretischen Peptide werden bei allen Krankheiten freigesetzt, die mit einer Ödembildung infolge von Salz- und Flüssigkeitsüberladung und daher mit einer erhöhten Vorhof- oder Ventrikelwandspannung einhergehen ( Herz-, Nieren- und Lebererkrankungen ) ( Mair J, 2001 ). ANP spiegelt durch überwiegende Sezernierung im Vorhofbereich des Herzens den angespannten Volumenhaushalt des Organismus wider, während BNP- Freisetzung eher für eine erhöhte myokardiale Wandspannung spricht. Erfasst man beide Parameter bei der chronischen Herzinsuffizienz, so ist der BNP- Anstieg unter diesen pathophysiologischen Bedingungen verhältnismäßig höher als die dabei gering erhöhte ANP-Freisetzung. Daher eignen sich schon aufgrund ihrer längeren Plasmahalbwertszeit und höheren Konzentration NT- pro BNP und BNP besonders als biologische Marker einer Herzinsuffizienz ( Haass M, 2005 ).

Eine schnelle Diagnose ist jedoch für eine effektive Therapie unerlässlich. Mit BNP und NT-pro BNP stehen zwei kardiale Marker zur Verfügung, welche in der

Diagnostik der Herzinsuffizienz und bei der Nachsorge viel versprechende Anwendungsmöglichkeiten besitzen.

## 2.3 Bisherige Studien

Mehrere kürzlich veröffentlichte Studien weisen darauf hin, dass das BNP bei akuter Atemnot zu Diagnose oder Ausschluss einer Herzinsuffizienz differentialdiagnostisch nützlich sein kann. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit Atemnot und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ein deutlich höheres BNP haben als Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion oder Patienten mit Atemnot wegen COPD oder Asthma bronchiale (Dao Q, Krishnaswamy, 2001).

**Abbildung 9** BNP vs. Ursache der Atemnot modifiziert nach Dao, Krishnaswamy 2001.

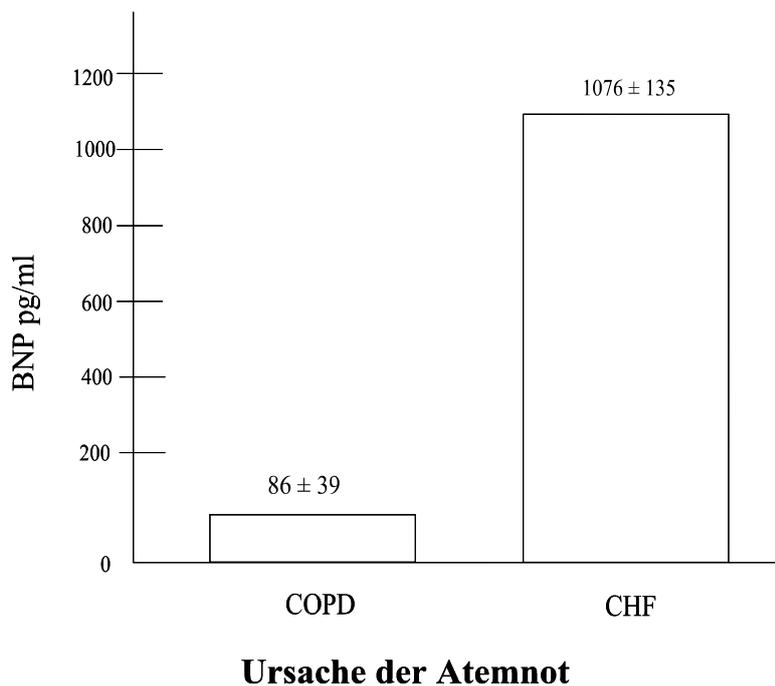


Abbildung 9 zeigt den Unterschied, der BNP-Wert zwischen Patienten mit akuter Herzinsuffizienz ( BNP 1076±138 pg/ml ) und Patienten ohne Herzinsuffizienz ( BNP 38±4 pg/ml Untergruppe COPD:86±39pg/ml ). Ein BNP-Wert<80 pg/ml hatte einen negativ prädiktiven Wert von 98% bezüglich der Diagnose Herzinsuffizienz.

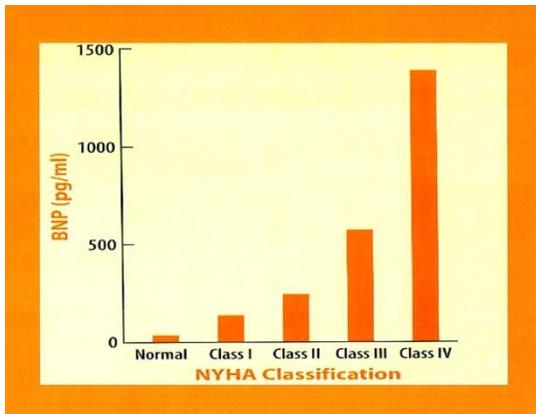
In einer von derselben Gruppe veröffentlichten Folgestudie bei 321 Patienten (Harrison Krishnaswamy *et al.*) sowie der großen "Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study" mit 1586 Patienten (Maisel *et al.*) bestätigten sich diese Ergebnisse.

Die Basel-Studie von Mueller *et al.* hat den Nutzen von BNP bei 452 Patienten untersucht, die sich mit dem Symptom der akuten Atemnot in der Rettungsstelle des Universitätsklinikums Basel vorstellten. Durch eine BNP-Bestimmung konnte bei 225 Fällen als wegweisende Differenzierung der Dyspnoe zwischen kardialer oder pulmonaler Genese unterschieden werden. Bei den auf BNP hin untersuchten Patienten konnte das Zeitintervall bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie von 90 auf 63 Minuten verkürzt werden. Die Notwendigkeit einer stationären Behandlung wurde von 85% auf 75% gesenkt, dabei besonders die Notwendigkeit für eine intensivmedizinische Behandlungsmaßnahme dieser Patienten (von 24% auf 15%). Die 30 Tages-Mortalität der BNP getriggerten Patientengruppe betrug 10%, die der Kontrollgruppe lag bei 12%. Allein aufgrund dieses Diagnoseregimes – der einschließenden BNP – Bestimmung bei Notfallpatienten mit akuter Dyspnoe in der Rettungsstelle – konnten ca. 2700 Schweizer Franken pro Fall eingespart werden.

Ein BNP von 100-400 pg/ml bei einem Patienten mit Ruhedyspnoe wäre durch folgende Konstellationen denkbar: chronische Herzinsuffizienz, akute Lungenembolie, COPD-Exazerbation oder Pneumonie. Da BNP auch vom rechten Ventrikel sezerniert wird, dieser aber weniger Muskelmasse als der linke Ventrikel aufweist, finden sich intermediäre BNP-Werte (100-400 pg/ml) auch bei Cor pulmonale und pulmonaler Hypertonie. In einer Pilotstudie (Krishnaswamy *et al.* 2001) wurden bei 250 Patienten, die zur Abklärung von Dyspnoe auf die Notfallstation des San Diego Veterans Health Care System aufgenommen worden waren, das BNP bestimmt und retrospektiv mit der von Experten mit seiner Methode am wahrscheinlichsten erhobene Diagnose korreliert.

Hierbei besteht zudem eine deutliche Korrelation zwischen dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation) und der Höhe des BNP. Bei Herzinsuffizienz sind die Plasmakonzentrationen des Markers schon im Stadium NYHA I erhöht und steigen mit zunehmendem Schweregrad teilweise überproportional stark an (Maisel 2001 *et al.*). Je schwerer die Herzinsuffizienz, desto höher das BNP.

**Abbildung 10** BNP vs. NYHA Klassifikation modifiziert nach Maisel, 2001.



Die mittleren BNP-Werte, aufgedgliedern nach NYHA-Klassifikation, betragen:

NYHA I  $244 \pm 286$  pg/ml

NYHA II  $389 \pm 374$  pg/ml

NYHA III  $640 \pm 447$  pg/ml

NYHA IV  $817 \pm 435$  pg/ml

Mit einem Cut-off für die Entscheidung Herzinsuffizienz ja/nein von 100 pg/ml hätte der Test in 81% die richtige Diagnose gestellt . Er war damit der initialen klinischen Beurteilung auf der Notfallstation ( Trefferquote 74% ) überlegen.

In der „Breathing Not Properly“-Studie fand sich ein BNP von  $675 \pm 450$  pg/ml bei den als herzinsuffizient diagnostizierten Patienten und ein BNP von  $346 \pm 390$  pg/ml bei den Patienten mit vorbestehender linksventrikulärer Dysfunktion, aber aktuell anderem Grund für die Atemnot.

Eine besondere Bedeutung kommt dem BNP in der Diagnose der Herzinsuffizienz bei diastolischer Dysfunktion des linken Ventrikels, der manifesten Herzinsuffizienz trotz normaler Ejektionfraktion zu, da die meisten Dopplerechokardiographischen Parameter für die Diagnose der diastolischen Dysfunktion wie die E/A-Relation ( frühdiastolischer, druckpassiver Einstrom = E-Welle, spätdiastolischer Einstrom infolge Vorhofkontraktion = A-Welle ), die isovolumetrische Relaxationszeit und die Dezelerationszeit vorlastabhängig und dadurch schwierig zu interpretieren sind.

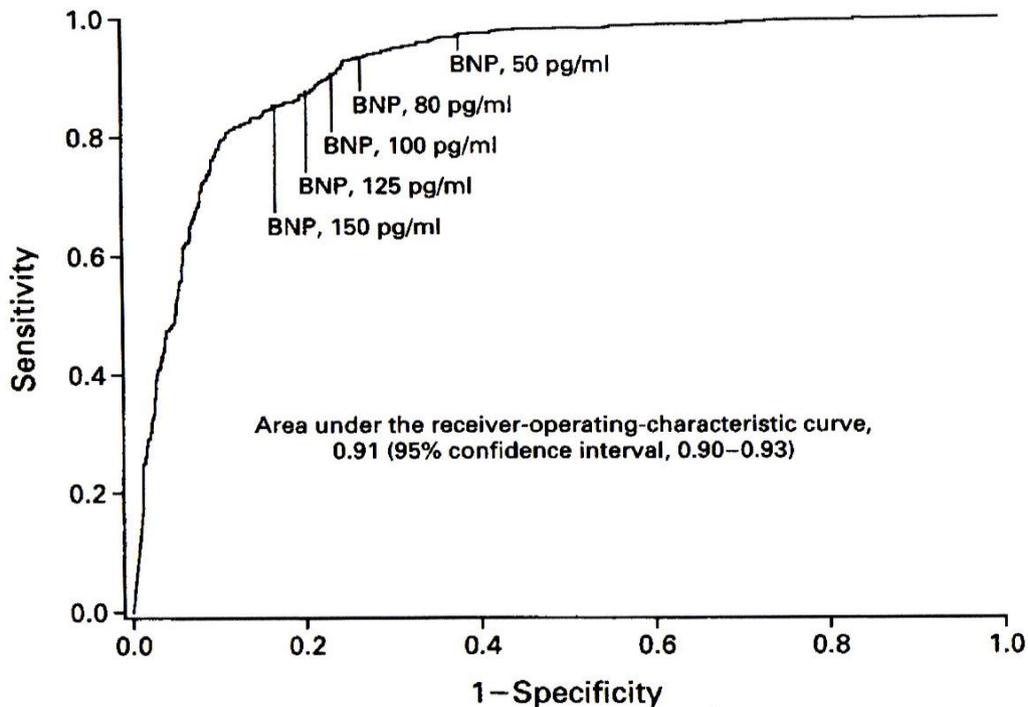
Nicht nur bei systolischer Herzinsuffizienz, sondern auch schon bei einer diastolischen Funktionsstörung steigern die BNP-Werte an, so dass im Verlauf einer Erkrankung auch eine solche bereits in den Anfangstadien verdachtsweise diagnostiziert werden kann (Lubien *et al.* 2002). Sind systolische und diastolische Funktionsstörung miteinander kombiniert, so sind die erfassten BNP-Werte am höchsten. Sie betragen sogar mehr als die Summe der bei isolierten Funktionsstörungen erwarteten Plasmakonzentrationen (Troughton *et al.* 2000). Berger *et al.* 2002, sind der Frage nachgegangen, ob bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (LVEF < 35%) ein Zusammenhang zwischen malignen Rhythmusstörungen (ventrikuläre Tachycardien), die für den plötzlichen Herztod verantwortlich sind, und BNP-Werten besteht. Ein solcher Zusammenhang scheint evident, da intraventrikuläre Dehnung sowohl BNP freisetzt als auch das Auftreten dieser Rhythmusstörungen begünstigt. Bei retrospektiver Analyse des Patientenkollektivs zeigte sich, dass die Patienten, die an einem plötzlichen Herztod infolge einer ventrikulären Tachycardie verstarben, tatsächlich deutlich erhöhte BNP-Werte aufwiesen.

Unabhängig von der linksventrikulären Funktion finden sich bei Patienten mit der häufigsten Rhythmusstörung (absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern) im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus erhöhte BNP- und NT-pro BNP-Plasmakonzentrationen. Diese normalisierten sich nach der Rhythmisierung wieder. Die Höhe der BNP-Plasmakonzentration ist möglicherweise ein guter Indikator für die Rezidiv-wahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerns nach erfolgreicher Kardioversion (Beck-da-Silva, deBold *et al.* 2004).

In der multizentrischen „breathing not properly“- Studie bei der Analyse der prädiktiven Eigenschaften von BNP betrug die Sensivität einer BNP-Plasmakonzentration von mehr als 100 pg/ml zur Diagnose der akuten Herzinsuffizienz 90 %, bei einer Spezifität von 76% (Maisel, Krishnaswamy, 2002). Aufgrund der sehr hohen Sensitivität und Spezifität des BNP für die Differentialdiagnose der akuten Atemnot bei Herzinsuffizienz wurde der BNP – Test in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) mit dem Cut-off-Wert 100 pg/ml zugelassen.

Dementsprechend beträgt der für BNP von den Herstellern empfohlene Grenzwert zur Diagnose der akuten Herzinsuffizienz 100 pg /ml. Der für NT-proBNP vom Hersteller empfohlene Grenzwert beträgt 125 pg/ml beziehungsweise 100 pg/ml für Männer und 150 pg/ml für Frauen. Der diagnostische Nutzen einer BNP-Bestimmung bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und erhaltener systolischer Funktion wurde durch den Zusammenhang zwischen Sensitivität und Spezifität von BNP ermittelt ( ROC-Receiver Operating Characteristic - Kurve, Maisel *et al.* 2002, Abbildung 10 ). Anhand der ROC-Kurve ist ersichtlich, dass für niedrigere Konzentrationen die Sensitivität von BNP steigt ( höhere Anzahl an richtig positiven Ergebnissen ), gleichzeitig aber auch der Anteil unspezifischer Ergebnisse zunimmt. So betrug die Sensitivität einer BNP-Konzentration von mehr als 50 pg/ml für die korrekte Diagnose sogar 97%, allerdings bei einer niedrigeren Spezifität von nur 62% . Bei höheren Konzentrationen steigt zwar die Spezifität des Markers ( geringere Anzahl an falschpositiven Ergebnissen ), gleichzeitig nimmt aber auch der Anteil korrekt erkannter Fälle von Herzinsuffizienz ab. So betrug die Sensitivität einer BNP-Konzentration von mehr als 150 pg/ml für die korrekte Diagnose nur mehr 85%, allerdings bei einer zunehmenden Spezifität von 83%.

**Abbildung 11** Zusammenhang der prädiktiven Werte (Sensitivität und Spezifität) in Abhängigkeit von gewählten Cut-off-Konzentration modifiziert nach Maisel *et al.*



BNP pg/ml	SENSITIVITY	SPECIFICITY (95 percent confidence interval)	POSITIVE PREDICTIVE VALUE	NEGATIVE PREDICTIVE VALUE	ACCURACY
50	97 (96–98)	62 (59–66)	71 (68–74)	96 (94–97)	79
80	93 (91–95)	74 (70–77)	77 (75–80)	92 (89–94)	83
100	90 (88–92)	76 (73–79)	79 (76–81)	89 (87–91)	83
125	87 (85–90)	79 (76–82)	80 (78–83)	87 (84–89)	83
150	85 (82–88)	83 (80–85)	83 (80–85)	85 (83–88)	84

In der „BNP- Studie“ war die berechnete Fläche unter der ROC-Kurve mit 0,91. Praktisch identisch mit des PSA beim Prostata-Karzinom ( 0,94 ), besser als die Papanicolaou-Färbung ( 0,7 ) und besser als die Mammographie beim Mammakarzinom ( 0,85 ).

Im Vergleich zu den anamnestischen, klinischen und apparativen Befunden war eine erhöhte BNP-Konzentration der stärkste Prädiktor für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz, und die relative Wahrscheinlichkeit dafür war bei einer überschwelligen Markenkonzentration mehr als 29-fach erhöht.

Bei 102 konsekutiven Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz wurde vor Beginn und nach 3-monatiger intensiver medikamentöser Therapie das BNP bestimmt ( Maeda *et al.*).

Erwartungsgemäß besserten sich durch die medikamentöse Therapie ( Diuretika, ACE-Hemmer und Digitalis ) sowohl das BNP als auch die LVEF der Patienten während der folgenden 2 Jahre verstarben 26 Patienten. Maeda *et al.* konnten in dieser Studie zeigen, dass auch unter optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie erhöhte BNP –Werte ein unabhängiger prognostischer Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität der untersuchten Patienten ist. BNP und das proinflammatorische Zytokin Interleukin-6 waren nach der 3-monatigen intensiven Therapie die einzigen unabhängigen Prädiktoren für kardialen Tod im Follow-up.

In der kürzlich von Logeart *et al.* veröffentlichten französischen Studie wurde der BNP-Wert von Herzinsuffizienzpatienten kurz vor der Entlassung (sogenanntes Rekompensations-BNP) als prädiktiv für Ableben oder stationäre Wiederaufnahme innerhalb von sechs Monaten wegen Dekompensation gewertet. Ein BNP-Wert von über 350 pg/ml vor der Entlassung erhöhte das Risiko dieses Endpunktes um den Faktor 5, ein BNP-Wert vor Entlassung über 700 pg/ml sogar um den Faktor 15. Somit kann dieser Cut off Wert bei bereits rekompensierten Herzinsuffizienzpatienten als ein sicherer Indikator für ein in den nächsten 6 Monaten eintretendes kardiovaskuläres Ereignis gewertet werden.

Ein ähnliches Ergebnis berichtete die Arbeitsgruppe von Maisel aus San Diego. Bei 72 Patienten, die mit dekompensierter Herzinsuffizienz erneut hospitalisiert werden. Bei diesen 22 Patienten mit einem der genannten Endpunkte stieg das BNP während der Hospitalisation trotz intensiver Therapie an, während das BNP bei den Patienten mit unproblematischem Verlauf sank. Ein erhöhtes BNP bei Krankenhausentlassung war zudem ein starker Prädiktor einer späteren Rehospitalisation. Auch bei Erkrankungen, die isoliert das rechte Herz betreffen, korreliert BNP mit dem Ausmaß der Volumen-und Druckbelastung ( mittlerer pulmonalarterieller Druck ) sowie der Prognose von Patienten mit schwerer primärer pulmonaler Hypertonie. Mit einem  $BNP < 180 \text{ pg/ml}$  lag die 2-Jahres-Überlebensrate bei 90% gegenüber nur 20% bei einem  $BNP \geq 180 \text{ pg/ml}$  ( Tulevski *et al.* 2001 ).

Wenn ein niedriges BNP bei Krankenhausentlassung mit einem sehr günstigen Langzeitverlauf verbunden ist, erscheint es folgerichtig zu versuchen, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, durch die zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien eine maximale Suppression des BNP zu erreichen. Dieses Konzept wurde bisher in zwei randomisierten Pilotstudien untersucht.

Murdoch *et al.* 1999, erreichten eine stärkere Inhibierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, wenn die Auftitrierung des ACE-Hemmers mit dem Ziel einer Normalisierung des BNP-Werts durchgeführt wurde.

In der zweiten Studie wurden in Christchurch, Neuseeland, 69 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz NYHA II-IV und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion (LVEF<40%) randomisiert entweder einer nach NT-proBNP-Werten oder herkömmlich nach klinischen Gesichtspunkten gesteuerten Herzinsuffizienztherapie zugeordnet (Troughton *et al.* 2000). Während des 10-monatigen Follow-up traten signifikant weniger Ereignisse (Tod, Hospitalisation wegen Herzinsuffizienz oder erneuter Dekompensation) bei Patienten mit Therapieoptimierung über N-terminalen (NT) proBNP-Werten auf. In der STARS-BNP-Studie wurden kürzlich diese Ergebnisse bei 220 Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz und systolischer linksventrikulärer Dysfunktion unter optimaler medizinischer Therapie bestätigt (Jourdain P, 2007).

Die prognostische Aussage der Erfassung von BNP-Werten während der Rekompensationstherapie bestätigten auch van Cheng *et al.* 2001, in ihrer Studie. Sie fanden bei seriellen BNP-Messungen an 70 männlichen dekompensierten Herzinsuffizienzpatienten dauerhaft erhöhte (bisweilen sogar steigende) BNP-Werte, wenn diese – zwar klinisch verbessert- innerhalb von 30 Tagen nach ihrer Klinikentlassung erneut rehospitalisiert werden mussten. Bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach ihrem Klinikaufenthalt nicht wieder aufgenommen werden mussten, konnten die BNP-Werte durch die Therapie gesenkt werden, und sie fanden sich bei der anschließenden ambulanten Kontrolle in einzelnen Fällen sogar weiter erniedrigt. Diese Dynamik des BNP - Wertverlaufs unter dem Therapiemonitoring bestimmt in entscheidendem Maß die Prognose der Herzinsuffizienzpatienten.

Schon vor mehreren Jahren dokumentierten die ersten Arbeiten, dass BNP nach einem akuten Myokardinfarkt wichtige prognostische Informationen liefern kann, sogar zusätzlich zur LVEF. Diese Beobachtung wurde auf das gesamte Spektrum

des akuten Koronarsyndroms erweitert ( ST-Hebungs-Infarkt, Infarkt ohne ST-Hebung, instabile Angina pectoris ) nach Morrow DA, De Lemos *et al* 2002 . Bei 2525 Patienten korrelierte die Mortalität während der nächsten 10 Monate sehr eng mit Höhe des BNP, welches im Schnitt am 2.Tag der Hospitalisation wegen eines akuten Koronarsyndroms bestimmt wurde. Patienten mit einem BNP in der 4. Quantile hatten eine fast zehnfach höhere Mortalität als Patienten in der 1. BNP Quantile. Die Assoziation zwischen BNP und Mortalität schien besonders stark zu sein bei Patienten mit akuten Myokardinfarkt ohne ST-Hebung und bei instabiler Angina pectoris.

Die Assoziation blieb auch in der multivariaten Analyse (allerdings ohne die Kovariate LFEF) bestehen und war unabhängig vom Ausmaß der Myokardnekrose ( Troponin ). Dabei scheint ein erhöhtes BNP Patienten zu identifizieren, die im Verlauf ein hohes Risiko für myokardnes Remodeling und Dilatation des linken Ventrikels entwickeln ( Hirayama A, 2001, Morrow, 2002 ).

In einer von Rothenburger ( Cardio News 2005 ) vorgestellten Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, ob NT-pro BNP ein geeigneter Marker für die Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten postoperativen Risiko in Zusammenhang mit dieser aortokoronaren Bypass-Operation ist. Die aortokoronare Hochrisiko-Bypassoperation hat sich in den letzten Jahren immer mehr als Alternativverfahren zur Herztransplantation bei Vorliegen einer ischämischen Kardiomyopathie etabliert. Über einen Zeitraum von acht Jahren wurden 140 Patienten in die Studie eingeschlossen, die zunächst einer Herztransplantation zugewiesen waren, dann aber wegen Spendermangels einer Hochrisiko-Bypassoperation unterzogen wurden. Vor dem Eingriff hatten alle Patienten eine im Echokardiogramm nachgewiesene herabgesetzte linksventrikuläre Auswurffraktion mit einer EF unter 20%. Während der Beobachtungszeitraums verstarben 29% dieser Patienten. Bei den Überlebenden hatten sich die linksventrikuläre Pumpfunktion und die NYHA-Klasse signifikant verbessert. Der mittlere NT-pro BNP-Wert dieses Patientenkollektivs betrug bei der Nachuntersuchung  $897 \pm 364$  pg/ml. Patienten, die postoperativ unter diesem Mittelwert blieben, hatten deutlich weniger Risikofaktoren. Sie hatten ihr Körpergewicht signifikant reduziert und den Nikotinabusus aufgegeben. Sie waren klinisch gebessert und ihre kardiopulmonale Leistung ( bestimmt mittels der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie ) hatte sich signifikant

erhöht. Patienten, die nach der Bypass-Operation NT-pro BNP-Werte oberhalb dieses Mittelwertes aufwiesen, hatten einen schlechter eingestellten arteriellen Hypertonus und im Vergleich zur anderen Gruppe deutlich höhere Blutfettwerte. Die Raten für die Re-Hospitalisation, Re-Infarkt und Re-Intervention waren in dieser Patientengruppe mit einem BNP-Wert oberhalb des festgelegten Cut off's signifikant höher. Der Autor folgert aus dieser Untersuchung, dass die natriuretischen Peptide geeignet sind, ein Hochrisikokollektiv für eine aortokoronare Bypass-Operation zu identifizieren und dass postoperative Patienten mit einem erhöhten BNP-Wert ( Cut off über 1000pg/ml ) einer engmaschigen Verlaufskontrolle unterzogen werden müssen.

In der bereits erwähnten Arbeit von Berger *et al.* wurde gefunden, dass ein BNP-Wert oberhalb von 130pg/ml ein Hochrisikopatientenkollektiv identifiziert, das bei herabgesetzter

Linksventrikulärer Pumpfunktion in Bezug auf den plötzlichen Herztod infolge ventrikulärer Tachykardie besonders gefährdet ist und daher von einer ICD-Implantation profitiert.

Die Indikationsstellung zur Implantation eines Kardiovertes / Defibrillators ( ICD ) in der Primärprävention des plötzlichen Herztodes gestaltet sich oft schwierig. Eine Studie aus Wien ( Berger, Maisel *et al.* 2002 ) weist nun daraufhin dass auch hier, BNP bei der Risikostratifizierung bezüglich der ICD- Implantation hilfreich sein könnte. Bei einem Kollektiv von initial 452 Patienten mit einer LVEF $\leq$ 35% wurden während eines Zeitraums von 3 Jahren die Patienten mit plötzlichem Herztod mit den Überlebenden ( ohne Herztransplantation oder Implantation eines Assist-Device ) hinsichtlich ihres initialen BNP verglichen. Ein BNP –Cut-off-Wert von 130 pg/ml unterschied hochsignifikant zwischen Patienten mit exzellenter Prognose ( Überlebensrate 99% ) und Patienten mit hohem Risiko für den plötzlichen Herztod ( Überlebensrate 81% ). Zudem war der log des BNP ( Logarithmus weil BNP nicht normal verteilt war ) in der multivariaten Analyse der einzige unabhängige Prädiktor für den plötzlichen Herztod. Ob das BNP eine Ergänzung oder gar einen Ersatz für etablierte Verfahren wie die elektrophysiologische Untersuchung und die Spätpotentiale ( die beide keinen Eingang in die multivariate Analyse dieser Studie fanden ) darstellt, wird in laufenden Studien untersucht.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in Bezug auf die Diagnostik der Herzinsuffizienz die natriuretischen Peptide eine hinreichende Sensitivität und etwas geringere Spezifität besitzen. Ihr diagnostischer Einsatz ist entscheidend bei einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bei einer bekannten Grundkrankheit ( KHK, Kardiomyopathie, Hypertonie ) - vor allem, wenn Herzinsuffizienz sich verschlechtert. Bei akuter Dekompensationssymptomatik verhilft ein diagnoseweisender BNP-Wert zur raschen Einleitung von Therapieschritten. Weiterhin hängt die Interpretation erhöhter BNP-Werte sehr von der Fragestellung ab, ob z.B. eine isolierte ventrikuläre Dysfunktion oder eine akute globale Dekompensation des Herzens beurteilt werden soll. In den Übersichtsarbeiten von Berger *et al.* sowie Harrison *et al.* konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten BNP-Werten im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik eine schlechtere Prognose haben, so dass Risiko dieser Patienten an Hand dieses Biomarkers abgeschätzt werden kann. Maisel *et al.* fanden in der multizentrisch angelegten «Breathing Not Properly» -Studie mit 1586 Patienten mit Dyspnoe einen signifikanten Zusammenhang zwischen den BNP-Werten ihrer Patienten und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz. Sie konnten in Bezug auf die BNP-Werte zwischen Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, klinisch asymptomatischen Patienten mit nachgewiesener ventrikulärer Dysfunktion und Patienten ohne Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung differenzieren. An Aussagekraft waren die BNP-Werte allen anderen in dieser Studie geprüften klinischen Parametern ( körperliche Untersuchung, EKG ) und Labor diagnostisch überlegen.

Durch eine präventive Strategie, bei der Patienten mit noch sehr hohem BNP oder NT-proBNP besonders intensiv behandelt und nach kontrolliert werden kann, eine klinische Verschlechterung effektiver verhindert werden als durch eine konventionelle, nach Symptomen und Befunden ( Körpergewicht, körperliche Untersuchung ) ausgerichtete Therapie.

## 2.4 Mögliche Fehlerquellen bei Bestimmung von BNP und NT-proBNP

Obwohl die kardialen Marker BNP und NT-proBNP aufgrund der guten Korrelation ihrer Plasmakonzentrationen mit dem Ausmaß der kardialen Funktionseinschränkung die derzeit besten Plasmamarker der Herzinsuffizienz darstellen, ist die Interpretation individueller Testergebnisse nicht einfach.

Neben der linksventrikulären Ejektionsfraktion sind nämlich auch Geschlecht, Lebensalter Grad der ( De- ) Kompensation, linksventrikuläre Masse, Nierenfunktion und Pharmakotherapie zusätzliche Einflussgrößen.

**Tabelle 11** Mögliche Fehlerquellen bei Bestimmung von kardialen Marker

	Einflussgröße	Effekt
Kardial	Auswurfraction ↓	Marker ↑
#	Linksventrikuläre Masse ↑	Marker ↑
#	Vorhofgröße ↑	Marker ↑
Extrakardial	Alter ↑	Marker ↑
#	Weibliches Geschlecht	Marker ↑
#	Glomeruläre Filtration ↓	Marker ↑
#	ACE-I/AT-RB*	Marker ↓
#	Diuretika	Marker ↓

\*Therapie mit ACE-Inhibitor oder Angiotensin-Rezeptorblocker, ACE, angiotensin converting enzyme

Ferner wurden erhöhte Markerkonzentrationen unter anderem auch bei Hyperthyreose, Malignomen und nach zerebralen Ereignissen beobachtet.

Der Einfluss von Geschlecht und Lebensalter wurde in einem Normalkollektiv untersucht. Dabei konnte man sehen, dass einerseits Frauen im Vergleich zu Männern signifikant höhere Markerkonzentrationen aufweisen, und dass die Markerkonzentrationen mit ansteigendem Lebensalter ebenfalls und zum Teil überproportional ansteigen ( Luchner, 2002, Redfield, 2002 ).

Hinsichtlich des Einflusses der linksventrikulären Masse konnte in bevölkerungsbasierten Untersuchungen der Autoren beobachtet werden, dass sich bei Probanden mit linksventrikulärer Hypertrophie die Markerkonzentrationen in etwa verdoppeln. In dieser Untersuchung war der relative Anstieg damit fast identisch zu dem Anstieg von Probanden mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion ( Luchner, 2002 ).

Der Einfluss einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Markerkonzentrationen wurde ebenfalls in einer großen Studie an Herzinfarktpatienten untersucht. Dabei waren die Konzentrationen von NT-proBNP bei Probanden mit abgelaufenem Herzinfarkt signifikant höher als bei Kontrollprobanden. Zusätzlich bestand ein Zusammenhang mit dem Schweregrad der linksventrikulären Pumpstörung, sodass die Markerkonzentrationen bei Infarktpatienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion weiter erhöht waren. Erheblich stärker ausgeprägt war die Aktivierung des Markers jedoch in allen Subgruppen, wenn zusätzlich eine eingeschränkte Nierenfunktion vorlag ( Latini R, 2002 ).

Der Einfluss der Pharmakotherapie ergibt sich aus den Bemerkungen zu den prädiktiven Eigenschaften der Marker bei dekompensierter und kompensierter Herzinsuffizienz und nach Therapieoptimierung. Konsistent dazu sind eigene Beobachtungen, bei denen eine falschnegative Klassifikation von Probanden mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion aber unterschwelligen Markerkonzentrationen häufig bei Probanden mit optimaler Herzinsuffizienztherapie erfolgt war, wohingegen korrekt positiv klassifizierte Probanden dieser Therapie nicht erhalten hatten.

Darüber hinaus gibt es Beobachtungen ( Latini R, 2002 ), welche auf eine direkte Beeinflussung der Markerkonzentrationen durch Pharmaka, hindeuten. So konnte beobachtet werden, dass die Markerkonzentrationen während der Therapie mit ACE-Inhibitoren und AT-Rezeptorantagonisten abfallen, aber bei alleiniger Therapie mit Betarezeptorblockern sogar ansteigen können.

Wegen der vielfältigen Einflussgrößen lassen sich die prädiktiven Eigenschaften der Marker durch alters- und geschlechtsstratifizierte Grenzkonzentrationen verbessern.

Trotzdem ist zu beachten, dass auch bei unterschwelligen Markerkonzentrationen eine Herzinsuffizienz vorliegen kann, beispielsweise bei weniger stark eingeschränkter LV-Funktion, fehlender Hypertrophie, ACE-Inhibition oder nach Gabe von AT-Rezeptorblockern. Aber selbst bei überschwelligen Werten muss keine Herzinsuffizienz vorliegen, wenn zum Beispiel eine linksventrikuläre Hypertrophie und/oder eine Niereninsuffizienz vorliegt, es sich um ältere, insbesondere weibliche Patienten handelt oder eine Therapie mit Betablockern erfolgt.

Insofern darf von den neuen Markern nicht erwartet werden, dass in jedem Fall eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, sondern die Interpretation der Testergebnisse muss unter Berücksichtigung klinischer Informationen und gegebenenfalls apparativer Befunde untermauert werden.

## **2.5 Fragestellung**

Die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung führt dazu, dass sich zunehmend Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter einer Herzoperation unterziehen. Da bei höherem Alter der herzoperierten Patienten die Herzinsuffizienz in den Mittelpunkt des postoperativen klinischen Bildes rücken kann, ist deren zuverlässige Diagnostik und des Monitoring zur adäquaten Behandlung unerlässlich.

Die Differenzialdiagnostik einer postoperativen zunehmender Dyspnoe erstreckt sich außer die Herzinsuffizienz auch auf eine durch Bypass-Dysfunktion bedingte Ischämie sowie auf Pleuraergüsse und auf die Komorbidität durch bronchopulmonale Erkrankungen.

In dieser Arbeit sollte die Frage untersucht werden, inwieweit differenzialdiagnostisch das BNP als spezifischer Parameter für die postoperative Herzinsuffizienz herangezogen werden kann. Da große Studien eine gute Korrelation zwischen der Höhe des BNP und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz belegen und ein BNP < 100 pg/ml eine Herzinsuffizienz praktisch ausschließt, wurden in einer Reha - Klinik für die Nachsorge herzoperierter Patienten BNP Werte als mögliche Parameter für die postoperative Herzinsuffizienz untersucht. Es sollte ein Cut off Wert gefunden werden, der das Ausmaß einer postoperativ persistierenden Herzinsuffizienz anzeigen würde, und somit für oder gegen Monitoring und therapeutische Maßnahmen spricht.

Wenn ein niedriges BNP bei Krankenhausentlassung mit einem sehr günstigen Langzeitverlauf verbunden ist, erscheint es folgerichtig zu versuchen, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, durch die zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien eine maximale Suppression des BNP zu erreichen.

## 3. Materialien und Methodik

### 3.1 Labormethoden

Für den klinischen Gebrauch stehen in Deutschland bereits automatisierte Testsysteme zur Verfügung, von denen beim Test-Triage BNP ( We, Biosite Incorporated, San Diego, California ) mit kleinen automatisierten Lesegeräten die BNP- Konzentrationen aus dem Teststreifen direkt abgelesen werden. Dieser Test eignet sich für den patientennahen Einsatz, in der Praxis, in der Notaufnahme oder in Spezialambulanzen und wurde in den USA im Oktober 2001 durch die FDA ( Food and Drug Administration ) zugelassen.

Für den dezentralen Gebrauch in klinisch-chemischen Labors werden automatische Testsysteme zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von BNP ( ADVIA-Centaur, Bayer Vital ) und NT-proBNP ( elecsys proBNP, Roche Diagnostics ) angeboten, welche für den Einsatz in Krankenhäusern und Einsendelabors geeignet sind. Beide Tests wurden mittlerweile ebenfalls in den USA durch die FDA zugelassen.

Der Triage BNP-Test ist zum Gebrauch mit dem Triage Messgerät zur schnellen quantitativen in-vitro-Bestimmung von **natriuretischem Peptid Typ B ( BNP )** in humanem Vollblut oder Plasma vorgesehen, wobei EDTA als Antikoagulans verwendet wird. Er dient zur Diagnose und Beurteilung der Schwere einer dekompensierten Herzinsuffizienz. Der Test wird auch zur Risikostratifikation bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom verwendet ( De Lemos, 2001).



Bei dem Triage BNP-Test wird ein zum Einmalgebrauch vorgesehenes Fluoreszenz - Immunoassay - Gerät verwendet, mit dem die BNP-Konzentration in EDTA-antikoagulierten Vollblut- oder Plasmaproben bestimmt wird.

Die Probe wird mit einer Transferpipette in den Probenport des Testinstruments übertragen. Die Pipette wurde so konzipiert, dass sie die richtige Menge Blut ( 250 µl ) an das Testinstrument abgibt. Nach Abgabe der Probe wird das Gerät in das Triage Messgerät eingeschoben. Das Messgerät wurde so programmiert, dass es die BNP-Analyse nach Reaktion der Probe mit den Reagenzien im BNP-Gerät automatisch durchführt.

Reaktion und Analyse dauern ca.15 Minuten. Die BNP-Analyse beruht auf der Fluoreszenzstärke, die vom Messgerät in der Messzone des Gerätes bestimmt wird. Bei höheren BNP-Konzentrationen in der Probe ist die vom Messgerät bestimmte Fluoreszenz stärker. Bei dem Triage BNP-Test handelt es sich um ein gebrauchsfertiges Gerät. Alle für den Test benötigten Reagenzien sind im Gerät integriert. Zu den Reagenzien gehören Stabilisatoren sowie murine monoklonale und polyklonale BNP-Antikörper, die mit einem fluoreszierenden Farbstoff markiert sind.

Für den BNP-Test wird venöses Blut oder Plasma benötigt, das in ein EDTA-Röhrchen mit violetterm Rand abgenommen werden muss ( Wu A, 2001, Wilkins M, 1997 ).

### **3.1.1 Präanalytik**

1. Die Blutprobe sollte sofort bis höchstens 4 Stunden nach der Blutabnahme mit dem Triage BNP-Test untersucht werden. Wenn der Test nicht innerhalb von 4 Stunden durchgeführt werden kann, sollte Plasma separiert und bei -20°C bis zur Untersuchung aufbewahrt werden.
2. Die Proben müssen bei Raumtemperatur oder gekühlt transportiert werden. Extreme Temperaturen sind zu vermeiden.
3. Vor dem Test muss die Probe Raumtemperatur haben und homogen sein.
4. Bevor die Blut Probe dem Gerät beigefügt wird, Röhrchen mit der Blutprobe mehrmals vorsichtig umwenden.
5. Es wird empfohlen, stark hämolysierte Proben nach Möglichkeit nicht zu verwenden. In derartigen Fällen sollte nochmals Blut für den Test abgenommen werden ( Wu A, 2001).

Die BNP-Konzentration in der Probe wird in pg/ml angegeben. Mit diesem Test können BNP-Konzentrationen zwischen 5 pg/ml und 5000 pg/ml erfasst werden. Werte bis zu 100 pg/ml sind normal. BNP-Werte >5000 pg/ml werden als sehr hoch angesehen und übersteigen den oberen Grenzwert des BNP-Tests.

### **3.1.2 Qualitätskontrolle**

#### **1. Eingebaute Kontrollen**

Jedes Triage BNP-Testgerät enthält zwei interne Kontrollen, die den Erfordernissen einer routinemäßigen Qualitätskontrolle genügen. Diese Kontrollen werden bei jeder Untersuchung einer Patientenprobe durchgeführt. Sie zeigen an, dass das Testgerät ausreichend Probenmaterial enthält, dass ungebundener Fluoreszenzmarker ausreichend aus der Detektionszone ausgewaschen wurde und dass das Testgerät sachgerecht eingeführt und vom Triage Messgerät gelesen wurde. Bei einem ungültigen Ergebnis einer der Kontrollen erscheint eine diesbezügliche Warnmeldung auf der Anzeige des Triage Messgerätes und fordert zur Wiederholung des Tests auf.

#### **2. Externe Qualitätskontrollen**

Bei dem QK-Simulator handelt es sich um ein Qualitätskontrollgerät, das zur Prüfung der Funktion des Triage Messgerät verwendet wird. Der QK-Simulator sieht aus wie ein Triage BNP-Testgerät, das getestet wurde. Mit diesem speziellen Testgerät wird das Messgerät so getestet, als befände sich eine Patientenprobe im Messgerät. Das Gerät kann den Test nur „bestehen“, wenn sich alle Testparameter innerhalb der Grenzwerte befinden. Der QK-Simulatortest sollte durchgeführt werden: nach dem Aufstellen des Triage BNP-Testgerätes, an allen Tagen, an denen Patientenproben untersucht werden, nach einem Transport oder einer Umlagerung des Gerätes und bei Zweifeln an der sachgerechten Funktion des Messgerätes.

Die Triage BNP-Kontrollen enthalten zwei flüssige Kontrollen und einen Kontroll-Codechip. Die BNP-Konzentration der Kontrolle 1 ist niedrig, die der Kontrolle 2 ist hoch. Es wird empfohlen, die Kontrollen zur Überprüfung der Funktion des Triage BNP-Testgerätes zu verwenden. Biosite empfiehlt, flüssige Kontrollen zu testen, wenn eine neue BNP-Charge oder Lieferung erhalten wird oder die

Notwendigkeit, besteht, die Arbeitsweise des Benutzers oder die Funktion des Systems zu überprüfen. Außerdem sollten flüssige Kontrollen alle 30 Tage getestet werden.

Flüssige Kontrollen können auch verwendet werden, um sicherzustellen, dass die Reagenzien des Testgerätes richtig reagieren. Festzustellen, ob der Benutzer den Test richtig durchgeführt hat und neue Benutzer in der Durchführung des Tests zu schulen.

### **3. 2 Patientenpopulation**

Das Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 309 Patienten, davon wurden 205 herzoperierte und 104 nicht operierte Patienten untersucht.

Bei den 205 herzoperierten Patienten waren 169 mit einem angelegten Aorto-Coronare Bypass, 18 Patienten bekamen Aorten- oder Mitralklappenersatz, bei 15 Patienten wurde Aorto-Coronare Bypass und Aorten-oder Mitralklappenersatz durchgeführt, 1 Patient erhielt eine Aorto-Coronare Bypass- und Mitralklappenrekonstruktion, bei 2 Patienten wurde nur eine Rekonstruktion der Mitralklappe vorgenommen.

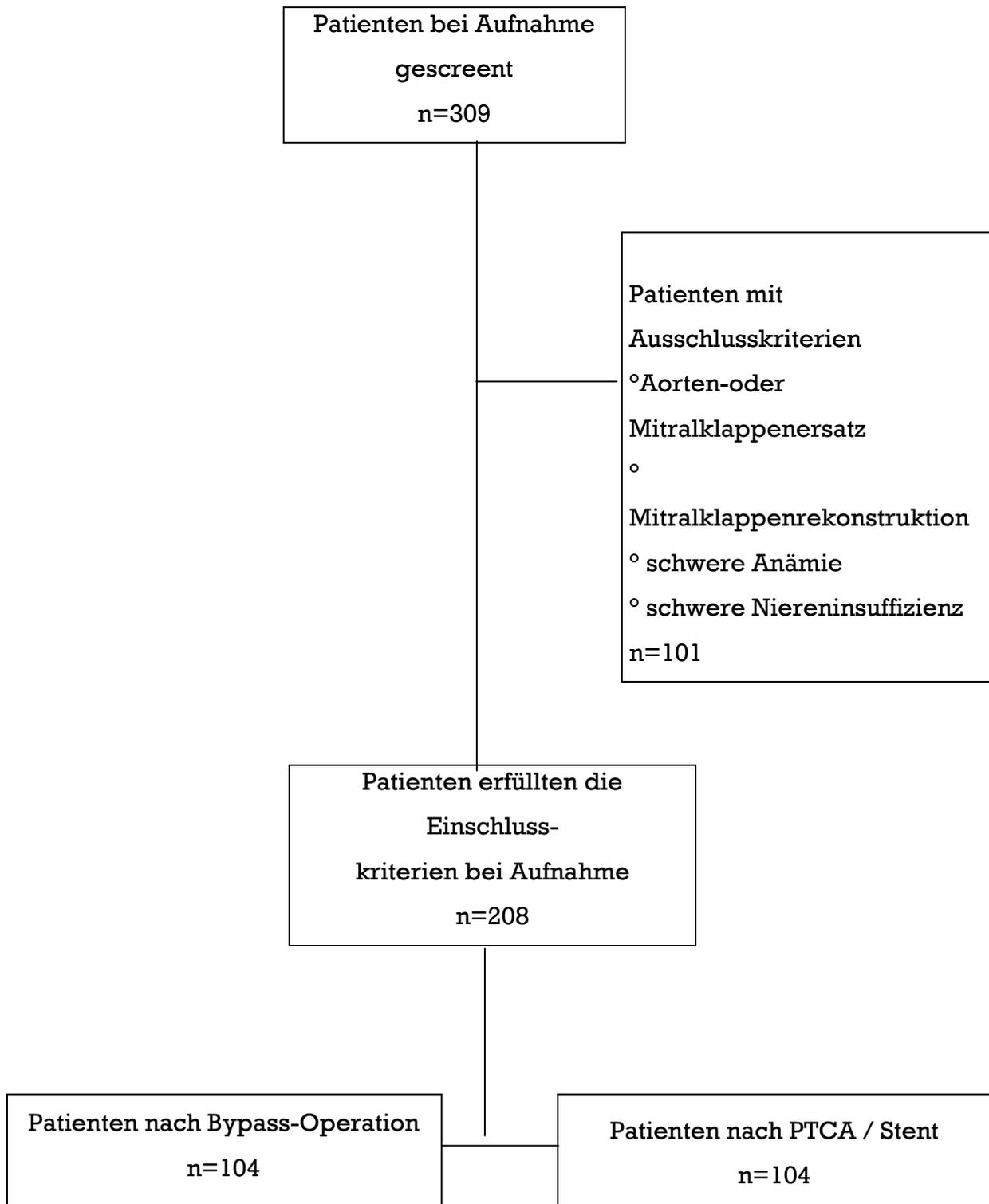
Von den 205 Patienten wurden die meisten mit der Herz Lunge Maschine ( HLM ) operiert (93,2%), mittels Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass ( OPCAB ) 6,8 %. 38 % der Patienten wiesen bei Aufnahme nach Herzoperation, Herzinsuffizienzsymptomatik der NYHA Klassen II-IV auf. 44,3 % der Patienten hatten einen stattgehabten Herzinfarkt.

Bei 104 nicht operierte Patienten, wurde eine PTCA ( Perkutane Transluminale Coronar Angioplastie ) / Stentimplantation durchgeführt, davon bei 3 Patienten wurde nur eine PTCA ( ohne Stent ) vorgenommen. In dieser Gruppe waren 29,8 % Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Stadium II-IV. 74% erlitten präinterventionell oder periinterventionell einen Herzinfarkt ( Tabelle 12 ).

**Tabelle 12** Gesamtkollektiv

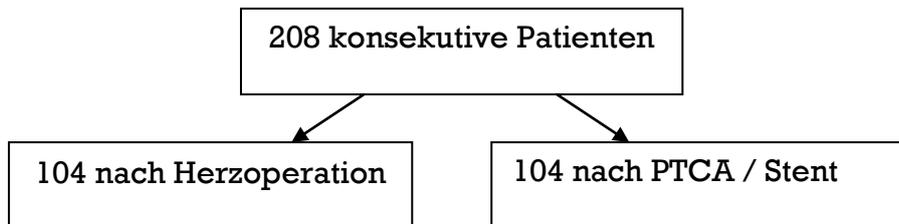
<b>309 Gesamtkollektiv</b>				
<b>205 herzoperie rte Patienten</b>	93,2% mit HLM	169 Patienten Aorto-Coronare Bypass	38% Herzinsuffizienz NYHA II-IV	44,3% stattgehabter Herzinfarkt
		18 Patienten Aorten- oder Mitralklappenersatz		
		15 Patienten Aorto-Coronare Bypass und Aorten- oder Mitralklappenersatz		
		1 Patient Aorto-Coronare Bypass und Mitralklappenrekonstruktion		
	6,8% OPCA B	2 Patienten Mitralklappenrekonstruktion		
<b>104 nicht operierte Patienten</b>	101 Patienten PTCA / Stentimplantation		29,8% Herzinsuffizienz NYHA II-IV	70% präinterventionell 4%perinterventionell Herzinfarkt
	3 Patienten PTCA ( ohne Stent )			

**Abbildung 12** Flow Chart des Patienteneinschlusses



Aus dieser Gesamtkollektiv mit 309 Patienten wurde prospektiv die Werte des BNP-Spiegels bei je 104 operierten und nichtoperierten Patienten im Verlauf verglichen ( Abbildung 13 ).

**Abbildung 13** Eingeschlossene Patienten



Von 208 Patienten waren 142 Männer, davon 75 operierte und 67 nichtoperierte. Die Anzahl der Frauen lag bei 66, davon 29 operierte und 37 nichtoperierte. Das mittlere Alter der operierten Patienten lag bei 67 Jahre und bei nichtoperierten bei 63 Jahren ( Tabelle 13 ).

**Tabelle 13** Studienkollektiv

208 Studienkollektiv			
Zustand nach	n=142 Männer (n)	n=66 Frauen (n)	Mittleres Alter (J)
Herzoperation (n)	75	29	67
PTCA / Stent (n)	67	37	63

### 3.2.1 Untersuchungsumfang

Bei jedem Patienten wurde im Rahmen der Aufnahme Blut für den ersten aktuellen BNP-Wert abgenommen. Neben dem BNP in pg/ml wurden Hämoglobin ( Hb in g/dl ), Hämatokrit ( HK in l/l ), Leukozyten ( Leukos in /nl ), Kreatinin ( Krea in mg/dl ), C-reaktives Protein ( CRP in mg/dl ) kontrolliert.

Die zweite Bestimmung der BNP-Werte der Patienten erfolgte vor Entlassung. Alle Blutproben wurden durch Venenpunktion gewonnen und unmittelbar nach Entnahme in das Labor des Klinikums Kues in Bernkastel für die Analyse von BNP und zusätzliche Parameter ( Blutbild, Elektrolyte, Retentions- und Entzündungsparameter ) in das Zentrallabor des Moselhöhenklinikums Bernkastel geschickt. Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte nach anerkannten Standardmethoden der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie. Die klinische Evaluierung und Dokumentation des Herzinsuffizienzstatus durch den Studienarzt erfolgte am Aufnahmetag und vor Entlassung. Sie orientierte sich an den Kriterien der New York Heart Association und den Framinghamkriterien zur Diagnose dekompensierter Herzinsuffizienz. Aus dieser wurden ein standardisierter Herzinsuffizienz Score ( HFS ) ermittelt ( Tabelle 14 ).

**Tabelle 14** Standardisierter Herzinsuffizienz Score adaptiert nach den Framingham-Kriterien zur Diagnose der Herzinsuffizienz

Symptom	WERT
Orthopnoe	0,5
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	1,0
Reduzierte Leistungsfähigkeit	0,5
Sinustachycardie in Ruhe (>100/min )	0,5
Jugularvenenstauung ( > 4cm H <sub>2</sub> O )	0,5
Positiver hepatojugulärer Reflex	1,0
Dritter Herzton	1,0
Basale Rasselgeräusche	1,0
Hepatomegalie	0,5
Periphere Ödeme	0,5

Bei Aufnahme wurden Größe und Gewicht des Patienten bestimmt und eine einarmige Blutdruckmessung vorgenommen. Bei allen Patienten wurde ein 12-Kanal-EKG abgeleitet mit Erfassung des Grundrhythmus, Herzfrequenz, Beurteilung von Rhythmusstörungen und Reizleitungsstörungen, sowie der Repolarisation ( ST-Hebung, ST-Senkung ).

Ergänzend im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung wurde bei allen Patienten Roentgen Thorax zur Bestimmung der Herz-Lunge Quotient durchgeführt.

Weiterhin wurde innerhalb von 24 Stunden eine transthorakale Echokardiographieuntersuchung mit folgenden Parameter veranlasst ( Tabelle 15 ).

**Tabelle 15** Parameter der transthorakalen Echokardiographie

Parameter
Aorta asc. Durchmesser in mm
Linker Vorhof Durchmesser in mm
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) in mm
Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD) in mm
Interventrikuläre Septumdicke (IVSD) in mm
Ejektionsfraktion (EF) in %
Herzklappenmorphologie

### **Echokardiographie**

Für die Bestimmung der LVEDD und EF wurde eine transthorakale Echokardiographie mit dem Aloka Pro Sound SSD 5500 mit einem 3,5 MHz Schallkopf durchgeführt. Mittels 2-D-Schnittebenen, M-Mode und Dopplerechokardiographie wurden die kardiale Morphologie sowie die globale systolische und diastolische Funktion beurteilt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als klassischer Parameter der globalen systolischen Funktion ( Differenz aus enddiastolischem und endsystolischem linksventrikulärem Volumen geteilt durch enddiastolisches Volumen in Prozent; normal größer 55% ) wurde im Vierkammerblick durch eine Ausmessung des linken Ventrikels bestimmt: endsystolisch und enddiastolisch wurden jeweils die enddiastolischen und –systolischen Ventrikelkonturen umfahren und die entsprechenden Volumina sowie die Ejektionsfraktion nach der Scheibchensummationsmethode ( modified Simpson`s rule ) über die Gerätesoftware des Ultraschallgerätes berechnet.

Hämodynamisch relevante Klappenvitien, Perikard- und Pleuraergüsse wurden ebenso untersucht.

Eine Einteilung der Ejektionfraktion in normal mit einer EF > 55%, leicht eingeschränkt mit einer EF von 45-55 %, mittelgradig eingeschränkt mit einer EF von 30-45 % und schwer eingeschränkt mit einer EF von < 30 % ist üblich. Die Normalwerte des enddiastolischen Durchmessers des linken Ventrikels wurden, mit 37 bis 56 mm als normal angenommen ( Erbel *et al.* 1997 ).

In der untersuchte Patientengruppe wurden folgende Parameter in der Tabelle 16 erfasst.

**Tabelle 16** Untersuchungsparameter

<b>Bezeichnung</b>	<b>Abkürzung</b>
BNP-Spiegel bei Aufnahme in pg /ml	<b>BNP – Aufn.</b>
BNP-Spiegel vor Entlassung in pg /ml	<b>BNP-Entl.</b>
Klinische Herzinsuffizienz-Zeichen	<b>NYHA</b>
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser in mm	<b>LVEDD</b>
Ejektionsfraktion präoperativ / präinterventionell in %	<b>EF-prä.</b>
Ejektionsfraktion aktuell in %	<b>EF-akt.</b>
Zeitspanne zwischen Operation / Intervention und BNP Bestimmung	<b>t-OP- BNP</b>
Radiologisch bestimmte Herzgröße	<b>HLQ</b>
Myokardinfarkt präoperativ / präinterventionell oder periop./ perinterventionell	<b>Infarkt</b>
Vorhofflimmern präoperativ / präinterventionell	<b>VHF prä.</b>
Vorhofflimmern aktuell	<b>VHF akt.</b>
Medikamentöse Therapie:	
ACE-Hemmer	<b>ACE</b>
AT1-Blocker	<b>AT1</b>
Diuretika	<b>Diur</b>
Spirolacton	<b>Spiro.</b>
β-Blocker	<b>β-B</b>
Herzglykoside	<b>Dig.</b>
Acetylsalicylsäure	<b>ASS</b>

### **3.2.2 Patientenstratifizierung**

Nach den klinischen und nichtinvasiven hämodynamischen Parametern wurden die Patienten in 3 Gruppen unterteilt: entsprechend AHA / ACC-Klassifikation der Herzinsuffizienz

**Gruppe 1** (Stadium A): Klinisch keine Herzinsuffizienz, organische Herzkrankheit mit normaler LV-Funktion

**Gruppe 2** (Stadium B): Klinisch keine Herzinsuffizienz, organische Herzkrankheit mit LV-Dysfunktion

**Gruppe 3** (Stadium C): Klinischer Nachweis einer Herzinsuffizienz, organische Herzkrankheit mit LV-Dysfunktion

### **3.3 Statistische Verfahren**

Die erhobenen Daten der vorliegenden Studie wurden zunächst mit dem Datenerfassungs Programm Excel organisiert und zum Zwecke der Auswertung in das Statistikprogramm Statistical Package for Social Sciences ( SPSS ) übertragen.

Für die beschreibende Statistik wurden absolute ( n ) und relative ( % ) Häufigkeit, Mittelwert ( MW ), Standardabweichung ( SD ), Standardfehler ( SEM ) berechnet. Bei zulässiger Annahme einer Normalverteilung werden anstelle des Medians und der Quartile Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  vorausgesetzt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika der Patienten

Die statistisch untersuchte Gruppe setzt sich zusammen aus 208 Patienten. Von 208 Patienten waren 142 Männer, davon 75 operierte und 67 nichtoperierte. Die Anzahl der Frauen lag bei 66, davon 29 operierte und 37 nichtoperierte. Das mittlere Alter der operierten Patienten lag bei 67 Jahren und nichtoperierte bei 63 Jahren ( Tabelle 17 ).

**Tabelle 17** zeigt das Mittlere Alter der operierten ( OP ) und nichtoperierten ( NOP ) Patienten

	Alter- OP	Alter-NOP
Anzahl der Patienten (n)	104	104
Mittelwert (J)	66,73	63,24
Varianz	86,91	90,10

### 4.2 Zeitspanne zwischen Operation / Intervention und BNP Bestimmung

Zeitspanne zwischen Operation (t-OP) / Intervention ( t-NOP ) und BNP Bestimmung ( t-OP-BNP ) mit dem Mittelwert t-OP von 20 Tage und t-NOP von 23 Tage ( Tabelle 18 ).

**Tabelle 18** zeigt den Mittelwert der Zeitspanne zwischen Operation ( t-OP ) / Intervention ( t-NOP ) und BNP Bestimmung

	t-OP	t-NOP
Anzahl der Patienten (n)	104	104
Mittelwert (d)	20,72	23,71
Varianz	98,0	93,68

### **4.3 Detaildaten der Patienten**

**Tabelle 19** zeigt die Verlaufsanalyse der Untersuchungsparameter bei Patienten nach PTCA/Stentimplantation n=104

Pat. Nr.	Gesch	Alter i.Jahr	Z.n.		Untersuchungsparameter												Medikation				
			PTA	Stent	Infarkt	EF-prä	EF-akt	t-INT	BNP	NYHA	HLQ	LVEDD	BNP-Aufn	BNP-Entl	VHFprä	VHFakt	ACE/AT1	Diur	Spiro	β-B	Dig
1	M	57	-	-	+	65	60	28	0	46	46	24	24	-	-	+	-	-	+	-	+
2	W	76	+	+	-	55	50	18	0	56	56	282	152	-	-	+	-	+	+	-	+
3	M	62	+	+	+	35	38	18	0	44	52	359	282	-	-	+	-	+	+	+	+
4	M	62	+	-	+	48	43	13	II-III	54	59	859	321	+	-	+	-	+	+	+	+
5	W	74	+	+	-	70	70	15	0	49	46	88	75	-	-	+	+	+	-	+	+
6	W	51	+	+	+	50	56	29	0	47	47	91	80	-	-	+	-	-	+	-	+
7	M	64	+	+	+	70	70	16	0	45	53	120	110	-	-	+	-	+	+	-	+
8	W	81	-	-	+	65	65	24	0	52	58	285	210	+	+	+	-	+	+	-	+
9	M	51	+	+	+	45	37	33	II	42	61	447	458	-	-	+	-	+	+	+	+
10	M	58	+	-	+	70	65	29	0	44	46	35	35	-	-	+	-	-	+	-	+
11	W	71	+	+	+	45	45	34	0	57	58	84	80	+	+	+	-	+	+	-	+
12	W	79	+	+	+	65	45	29	II	58	50	510	480	-	-	+	-	+	+	+	+
13	M	57	+	+	+	70	70	27	0	38	51	116	116	-	-	-	-	-	-	+	+
14	M	53	+	+	+	25	30	39	II	49	66	278	258	-	-	+	-	+	+	+	+
15	M	71	+	+	+	55	50	26	0	47	60	256	248	-	-	-	+	+	+	+	+
16	M	71	+	+	+	45	32	17	0	50	66	177	170	-	-	+	-	+	+	-	+
17	W	56	-	-	+	25	25	46	III	56	55	738	537	-	-	+	-	+	+	+	+
18	M	67	+	+	+	35	25	32	III	57	63	908	548	-	-	+	-	+	+	-	+
19	M	63	+	+	+	48	42	22	II-III	48	52	476	380	-	-	+	-	+	+	-	+
20	M	53	+	+	+	60	60	30	0	44	55	120	110	-	-	-	+	+	+	+	+
21	M	58	+	+	+	40	40	16	III	50	52	842	434	-	-	+	-	+	+	+	+
22	M	53	+	+	+	25	30	54	III	49	66	278	226	-	-	+	-	+	+	+	+
23	M	65	-	-	-	60	62	30	0	41	47	30	30	-	-	+	-	+	+	-	+
24	M	57	+	+	+	60	60	32	0	37	51	116	110	-	-	-	-	-	-	+	+
25	W	66	+	+	-	60	50	60	0	49	55	36	30	-	-	+	-	+	+	+	+
26	M	66	+	+	+	35	25	13	II-III	56	63	908	580	-	-	+	-	+	+	+	+
27	M	46	+	+	+	60	52	14	0	61	50	48	48	-	-	+	-	+	+	-	+
28	M	65	-	-	-	64	67	15	0	41	47	30	30	-	-	+	-	+	+	-	+
29	W	62	+	+	-	65	72	16	0	48	48	35	30	-	-	+	-	-	-	-	+
30	W	67	+	+	+	60	63	17	0	47	49	34	32	-	-	-	-	-	-	-	+
31	M	70	+	+	+	55	50	22	0	48	54	68	54	-	-	+	-	-	-	-	+
32	W	89	-	-	-	70	70	18	0	57	41	302	280	+	+	+	-	+	+	-	+
33	M	49	+	+	+	38	44	12	0	46	45	304	246	-	-	+	-	-	-	-	+
34	M	49	+	+	+	46	44	11	0	48	43	304	198	-	-	+	-	-	-	-	+

Pat. Nr.	Gesch. m/w	Alter i.Jahr	Z.n.		Untersuchungsparameter												Medikation									
			PTA	Stent	Infarkt	EF-akt	t-INT	BNP	NYHA	HLQ	LVEDD	BNP-Aufn	BNP-Entl	VHFprä	VHFakt	ACE	AT1	Diur	Spiro	β-B	Dig	ASS				
35	W	78	+	+	+	+	+	+	50	60	30	0	50	52	247	210	+	-	-	+	+	+	+	+	+	
36	M	55	+	+	+	+	+	+	60	65	14	0	46	48	54	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
37	M	56	+	+	+	+	+	+	70	66	22	0	46	48	54	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
38	W	54	+	+	+	+	+	+	39	39	26	0	54	51	184	168	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
39	M	62	+	+	+	+	+	+	65	60	15	0	48	56	140	98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
40	M	66	-	-	+	+	+	+	20	27	36	III	52	79	551	303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
41	M	57	-	-	+	+	+	+	45	45	28	0	47	53	64	85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
42	W	69	+	+	+	+	+	+	62	65	32	0	48	46	77	108	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
43	M	63	+	+	+	+	+	+	55	60	27	0	52	55	103	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
44	M	47	-	-	-	-	-	-	82	70	16	0	49	48	89	85	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
45	M	48	-	-	-	-	-	-	23	39	24	III	50	54	923	185	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
46	M	70	+	+	+	+	+	+	65	63	9	0	49	52	465	258	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
47	W	54	+	+	+	+	+	+	34	30	34	III	56	57	812	820	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
48	W	62	+	+	+	+	+	+	40	45	14	III	53	50	1150	586	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
49	M	66	+	+	+	+	+	+	54	57	21	0	48	54	167	166	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
50	M	78	-	-	-	-	-	-	65	65	28	0	47	52	411	402	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
51	M	70	-	-	-	-	-	-	40	36	20	0	52	48	227	123	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
52	M	68	-	-	-	-	-	-	65	70	20	0	48	48	46	67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
53	M	61	+	+	+	+	+	+	56	42	19	0	47	51	33	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
54	M	55	+	+	+	+	+	+	50	46	22	0	49	51	43	46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
55	M	60	+	+	+	+	+	+	60	62	15	0	47	52	95	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
56	M	62	+	+	+	+	+	+	30	30	25	III	50	60	1840	499	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
57	W	56	-	-	-	-	-	-	65	65	21	0	42	45	35	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
58	W	75	-	-	-	-	-	-	70	65	20	0	60	46	43	44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
59	M	66	+	+	+	+	+	+	48	40	21	0	50	58	134	76	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
60	M	55	-	-	-	-	-	-	38	48	21	II-III	48	58	453	518	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
61	W	81	+	+	+	+	+	+	45	45	13	III	52	52	817	680	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
62	W	69	+	+	+	+	+	+	69	64	40	0	48	59	143	113	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
63	W	73	+	+	+	+	+	+	60	60	20	II	50	50	447	254	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
64	M	69	+	+	+	+	+	+	64	60	20	0	51	51	347	169	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
65	M	74	+	+	+	+	+	+	25	24	20	III	56	63	3350	1690	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
66	M	75	+	+	+	+	+	+	40	48	19	III	54	66	456	458	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
67	M	58	+	+	+	+	+	+	65	66	19	0	46	47	44	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
68	W	71	+	+	+	+	+	+	60	66	16	0	58	52	59	72	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Pat. Nr.	Gesch. m/w	Alter i.Jahr	Z. n.			Untersuchungsparameter													Medikation			
			PTA	Stent	Infarkt	EF-prä	EF-akt	t-INT	BNP	NYHA	HLQ	LVEDD	BNP-Aufm	BNP-Entl	VHFprä	VHFakt	ACE/AT1	Diur	Spiro	β-B	Dig	ASS
69	M	63	+	+	-	65	64	21	0	50	47	40	33	-	-	+	-	-	+	-	+	
70	W	53	+	+	+	55	60	15	0	48	53	52	13	-	-	+	-	-	+	-	+	
71	W	62	+	+	+	38	40	54	III	59	53	1320	417	-	-	+	-	-	+	-	+	
72	W	61	+	+	+	48	34	30	III	51	52	704	405	-	-	+	-	-	+	-	+	
73	W	41	+	+	+	55	58	16	0	48	53	276	272	-	-	+	-	-	+	-	+	
74	M	57	+	+	+	66	65	18	0	48	48	60	72	-	-	-	+	-	-	+	+	
75	W	56	+	+	-	55	60	28	0	52	52	36	40	+	-	+	-	-	-	+	+	
76	M	56	+	+	+	64	60	18	0	46	52	88	90	-	-	+	-	-	-	+	+	
77	W	49	+	+	+	55	55	16	0	50	53	276	272	-	-	+	-	-	+	-	+	
78	W	65	-	-	-	66	66	18	0	62	50	7	11	-	-	+	-	-	-	-	+	
79	M	56	+	+	+	70	75	13	0	48	41	75	47	-	-	+	-	-	-	+	+	
80	M	74	-	-	-	78	75	18	0	47	42	38	33	-	-	+	-	-	-	-	+	
81	M	58	+	+	+	75	74	29	0	46	43	44	35	-	-	+	-	-	-	-	+	
82	M	62	+	+	+	40	40	30	II-III	52	50	484	145	-	-	+	-	-	+	-	+	
83	M	73	+	+	+	36	36	43	III	53	65	626	256	-	-	+	-	-	-	+	+	
84	M	68	+	+	+	37	40	17	III	52	62	770	777	-	-	+	-	-	+	+	+	
85	M	86	-	-	-	60	60	14	0	48	46	211	201	-	-	+	-	-	-	+	+	
86	M	63	+	+	+	64	65	24	0	49	53	79	81	-	-	+	-	-	-	+	+	
87	M	54	+	+	+	38	37	26	II	55	62	397	326	-	-	+	-	-	+	+	+	
88	M	62	+	+	+	44	40	30	II	51	50	464	145	-	-	+	-	-	+	+	+	
89	M	71	+	+	+	62	64	6	0	49	51	124	126	-	-	-	-	-	-	-	+	
90	M	69	+	+	+	60	65	20	0	52	54	347	169	-	-	-	-	-	+	-	+	
91	M	49	+	+	+	46	50	29	0	46	47	56	66	-	-	+	-	-	-	-	+	
92	W	53	-	-	-	72	75	21	0	48	51	85	80	-	-	+	-	-	-	-	+	
93	M	51	-	-	-	78	78	26	0	41	51	5	10	-	-	+	-	-	-	-	-	
94	W	78	+	+	-	52	52	44	II	52	60	364	262	+	+	-	-	-	+	+	-	
95	W	74	-	-	+	38	38	30	III	54	49	1070	757	-	-	+	-	-	+	-	+	
96	M	57	+	+	-	70	72	13	0	46	55	147	817	-	-	-	-	-	-	-	+	
97	W	62	+	+	+	35	34	30	III	51	52	707	407	-	-	-	-	-	+	+	+	
98	W	58	+	+	+	58	65	24	0	48	40	90	84	-	-	-	-	-	-	-	+	
99	M	71	-	-	+	38	34	40	0	51	69	175	193	-	-	+	-	-	+	+	+	
100	M	58	+	+	+	70	72	23	0	47	50	87	84	-	-	-	-	-	-	-	+	
101	M	68	-	-	-	78	74	21	0	49	49	53	44	-	-	+	-	-	-	-	+	
102	W	72	+	+	+	54	50	19	0	51	54	108	110	-	-	+	-	-	-	-	+	

Pat. Nr.	Gesch	Alter	Z.n.		Untersuchungsparameter										Medikation								
			PTA	Stent	Infarkt	EF-prä	EF-akt	t-INT	BNP	NYHA	HLO	LVEDD	BNP-Aufn	BNP-Entl	VHF-prä	VHFakt	ACE	AT1	Diur	Spiro	β-B	Dig	ASS
103	M	61	+	+	+	30	33	18	0	II-III	53	62	1443	1013	-	-	+	-	+	+	+	+	
104	M	78	+	+	-	72	70	22	0	0	46	50	18	22	-	-	+	-	+	-	-	+	
	<b>M</b>	<b>W</b>	<b>Summe</b>	<b>Summe</b>	<b>Summe</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Summe</b>	<b>Summe</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Summe</b>									
	69	35	80	77	77	52,65	52,52	22,27	11,11	31	50	54,05	487,23	338,81	10	7	77	11	72	41	89	47	98

Zusammenfassend zeigt Tabelle 19 die Verlaufsanalyse der Untersuchungsparameter bei 104 Patienten nach PTCA/Stentimplantation. Von 104 Patienten waren 69 Männer und 35 Frauen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 63 Jahren. 77 Patienten dieser Gruppe befanden sich im Zustand nach einem Herzinfarkt. Bei 80 Patienten wurde PTCA durchgeführt und bei 77 Patienten wurden Stents implantatiert. Der Mittelwert der präinterventionellen Ejektionsfraktion lag bei 52 % und der aktuell gemessene EF-Wert lag bei 52 %. Der Mittelwert der Zeitspanne zwischen Intervention und der BNP Bestimmung lag bei 22 Tagen. Von insgesamt 104 Patienten wiesen 31 Patienten eine Herzinsuffizienzsymptomatik auf. Bei 10 Patienten wurde präinterventionell ein Vorhofflimmern dokumentiert. Bei 7 Patienten wurde ein aktuelles Vorhofflimmern registriert.

In dieser Patientengruppe wurden weitere Mittelwerte berechnet: HLQ 50, LVEDD 54 mm, BNP-Wert bei Aufnahme 487 pg/ml und der BNP-Wert vor Entlassung von 338 pg/ml.

**Eingeleitete Medikamentöse Therapie:** 77 Patienten bekamen ACE-Hemmer, 11 Patienten AT1-Blocker, bei 72 wurden Diuretika angewandt. 41 Patienten benötigten Spironolacton.  $\beta$ -Blocker wurden bei 89 Patienten verabreicht, 47 bekamen Herzglykoside und bei 98 Patienten wurde Acetylsalicylsäure gegeben.

**Tabelle 20** zeigt die Verlaufsanalyse der Untersuchungsparameter bei Patienten nach Herzoperation n=205



Pat. Nr.	Gesch. m/w	Alter i.Jahr	Z.n Infarkt	Untersuchungsparameter														Medikation				
				EF-prä	EF-akt	t-OP-BNP	NYHA	HLQ	LVEDD	BNP-Aufn	BNP-Entl	VHFprä	VHFakt	ACE	AT1	Diur	Spiro	β-B	Dig	ASS		
35	M	75	+	51	60	30	0	52	53	201	301	+	-	-	+	+	+	+	+			
36	M	70	+	47	30	26	III	52	63	1350	1410	-	-	-	+	+	+	+	+			
37	W	74	-	65	65	27	0	49	52	56	72	+	-	-	+	+	+	+	+			
38	M	83	+	30	28	24	III	64	55	1300	1070	-	-	-	+	+	+	+	+			
39	M	52	+	30	33	28	II-III	53	68	553	555	-	-	-	+	+	+	+	+			
40	M	61	-	67	52	21	II	58	56	880	819	-	-	-	+	+	+	+	+			
41	W	81	+	60	60	58	0	42	48	209	200	+	-	-	+	+	+	+	+			
42	M	62	+	50	40	26	0	53	58	169	117	-	-	-	+	+	-	-	+			
43	M	66	+	63	61	34	0	53	55	395	188	-	-	-	-	-	+	+	+			
44	M	76	-	70	60	20	0	46	55	223	220	-	-	-	+	+	-	-	+			
45	M	64	+	64	62	27	0	45	53	120	118	-	-	-	+	+	-	-	+			
46	W	76	+	50	45	20	0	57	50	282	178	-	-	-	+	+	-	-	+			
47	M	53	+	30	35	11	III-IV	52	59	437	434	-	-	-	+	+	-	-	+			
48	W	70	-	70	70	38	0	52	52	848	851	+	-	-	+	+	-	-	+			
49	M	70	-	70	70	33	0	56	41	445	254	+	-	-	-	-	+	+	-			
50	M	78	+	50	40	25	II	45	50	1080	640	-	-	-	+	+	-	-	+			
51	M	66	+	55	70	22	0	49	44	348	350	-	-	-	+	+	-	-	+			
52	M	75	+	50	52	30	0	53	47	529	640	+	-	-	+	+	-	-	+			
53	M	66	+	50	35	30	II	55	59	330	328	+	-	-	+	+	-	-	+			
54	M	71	+	72	60	36	0	53	50	488	378	+	-	-	+	+	-	-	+			
55	M	58	+	50	55	17	0	52	56	123	118	-	-	-	-	-	-	-	-			
56	M	74	+	30	37	26	III	54	62	1050	407	-	-	-	+	+	-	-	+			
57	M	71	+	25	27	21	II-III	49	59	452	481	-	-	-	+	+	-	-	+			
58	W	74	-	75	72	22	0	49	52	56	72	+	-	-	-	-	-	-	+			
59	W	71	-	61	65	21	0	48	50	367	308	-	-	-	+	+	-	-	+			
60	W	58	+	74	71	12	I	50	46	246	232	-	-	-	+	+	-	-	+			
61	M	69	+	53	47	16	I	51	54	118	121	-	-	-	-	+	-	-	+			
62	M	51	-	70	74	31	0	39	54	111	102	-	-	-	-	-	-	-	+			
63	M	66	+	50	41	16	II	55	57	647	701	+	-	-	+	+	-	-	-			
64	M	64	-	30	35	16	II	55	67	460	344	-	-	-	+	+	-	-	+			
65	M	56	+	65	60	20	0	50	58	174	132	-	-	-	+	+	-	-	+			
66	W	66	-	60	45	82	0	49	55	162	151	-	-	-	+	+	-	-	+			
67	M	66	-	65	60	28	0	44	44	409	408	-	-	-	-	+	+	-	+			
68	W	76	-	65	65	16	0	64	49	149	101	-	-	-	+	+	-	-	+			

Pat. Nr.	Gesch. m/w	Alter i. Jahr	Z.n Infarkt	Untersuchungsparameter											Medikation						
				EF-prä	EF-akt	t-OP-BNP	NYHA	HLQ	LVEDD	BNP-Aufm	BNP-Entl	VHFprä	VHFakt	ACE	AT1	Diur	Spiro	β-B	Dig	ASS	
69	M	64	+	40	27	27	III	55	67	1040	913	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+
70	W	50	-	75	75	18	0	50	52	121	122	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
71	M	72	+	40	30	23	III	51	64	566	666	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
72	M	67	-	60	64	32	0	44	45	409	99	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
73	M	64	+	30	27	30	III	55	67	1040	913	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
74	W	69	-	50	60	36	II	56	53	453	455	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
75	W	77	-	75	70	15	0	60	49	149	178	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+
76	M	56	+	60	61	20	0	51	58	174	149	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+
77	M	65	-	30	35	17	II-III	54	67	460	580	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
78	W	50	-	75	70	36	0	53	52	66	72	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
79	W	81	-	70	70	21	0	60	50	167	170	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
80	M	84	-	72	44	13	III	50	52	891	612	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+
81	M	70	+	50	48	22	III	56	54	453	455	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+
82	M	69	-	70	70	24	0	47	47	347	323	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+
83	M	65	+	60	43	15	0	46	52	294	228	-	-	+	-	+	-	+	+	+	+
84	M	53	+	66	65	19	0	50	50	245	303	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
85	W	64	-	66	64	39	0	54	49	538	192	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
86	M	69	-	65	60	20	0	47	47	347	323	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+
87	M	56	-	65	64	25	0	40	50	135	296	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+
88	M	76	-	30	46	35	III	55	60	1180	515	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+
89	M	84	-	60	45	13	III	49	52	891	612	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+
90	M	54	+	60	60	20	0	49	46	245	202	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+
91	M	66	+	60	42	29	II-III	40	52	558	620	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+
92	W	59	+	65	60	20	0	52	45	118	98	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
93	M	84	+	55	60	20	II	50	48	970	444	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+
94	M	75	+	50	45	30	II	56	58	579	508	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
95	M	60	-	72	68	9	0	41	51	189	143	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+
96	W	63	-	75	72	22	0	54	47	172	181	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+
97	M	65	-	65	65	24	0	55	50	782	301	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-
98	W	61	-	65	65	10	0	54	48	384	222	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+
99	M	68	-	64	64	19	0	46	54	67	58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
100	M	76	+	30	44	23	III	53	53	1180	682	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
101	M	84	-	64	45	12	III	49	52	891	612	-	-	+	-	+	-	+	-	+	+
102	M	72	+	45	45	29	II	56	58	579	508	-	-	-	-	+	-	+	-	+	+

Pat. Nr.	Gesch. m/w	Alter i. Jahr	Z.n Infarkt	Untersuchungsparameter											Medikation					
				EF-prä	EF-akt	t-OP-BNP	NYHA	HLQ	LVEDD	BNP-Aufn	BNP-Entl	VHFprä	VHFakt	ACE	AT1	Diur	Spiro	β-B	Dig	ASS
103	W	64	+	40	35	12	0	57	52	162	140	-	-	+	-	+	-	+	-	+
*104	M	67	-	75	72	11	0	48	50	92	60	-	-	-	-	+	-	+	-	+
105	W	64	+	40	35	30	0	64	52	162	140	-	-	+	-	-	-	+	-	+
*106	M	67	-	72	70	12	0	48	50	102	82	-	-	-	-	+	-	+	-	+
107	M	72	-	75	70	15	0	44	51	80	80	-	-	-	-	-	-	+	-	+
108	M	42	+	72	65	13	0	48	44	357	308	-	-	-	-	-	-	+	-	+
109	M	64	-	58	60	15	0	47	50	371	330	-	-	+	-	+	+	+	+	+
110	W	81	-	60	38	16	II	58	51	720	420	-	-	+	-	+	+	+	+	+
111	M	78	+	30	30	24	II	56	63	548	644	-	-	-	-	+	+	+	+	+
112	M	71	-	74	70	8	0	50	58	257	221	-	-	+	-	+	+	+	+	+
113	M	61	-	60	65	21	0	48	44	164	204	+	+	-	-	+	-	+	-	-
114	M	65	+	47	40	13	II	52	52	611	618	-	-	+	-	+	-	+	+	+
115	M	57	-	72	62	21	0	50	50	202	69	+	-	-	+	+	+	-	+	+
116	M	65	-	60	42	29	II-III	56	59	1500	522	-	-	+	-	+	-	+	-	+
117	M	65	+	60	52	12	0	46	46	211	201	+	+	+	-	-	-	+	+	-
*118	M	74	+	30	30	22	III	59	67	226	176	-	-	-	-	+	+	-	+	+
119	M	65	+	47	40	14	II	55	52	618	618	-	-	+	-	+	-	+	+	+
*120	W	67	-	65	63	16	0	56	52	527	113	-	-	-	+	-	+	+	+	+
121	M	71	+	43	45	15	II	51	61	795	185	-	-	+	-	+	+	-	+	+
122	M	65	-	62	56	28	0	48	52	227	138	-	-	-	-	+	-	+	-	+
*123	W	76	+	62	65	23	0	48	46	119	101	-	-	-	-	+	-	+	-	+
124	M	66	+	50	41	21	III	52	63	519	90	+	-	+	-	+	-	-	+	+
125	M	51	+	50	35	40	II	48	57	586	534	-	-	-	-	+	+	+	+	+
126	M	71	+	43	45	15	III	51	63	795	185	-	-	-	-	+	+	-	+	+
127	M	58	+	65	62	20	0	55	46	326	163	+	-	+	-	-	+	+	+	+
128	M	68	-	64	47	21	0	49	51	476	130	-	-	+	-	+	+	+	+	+
129	M	43	+	40	40	26	II	52	49	618	413	-	-	-	-	+	+	+	+	+
130	W	75	-	40	37	10	III	57	53	400	372	+	+	+	-	+	+	+	+	-
131	M	54	+	35	36	32	III	56	69	530	540	+	-	+	-	+	-	+	+	-
*132	M	74	+	40	48	10	0	48	50	273	116	-	-	-	-	+	+	-	-	+
133	M	75	-	65	64	13	0	48	43	273	222	-	-	+	-	+	-	+	-	+
134	M	64	+	40	41	9	0	52	53	427	531	-	-	+	-	+	-	+	-	+
135	M	58	-	64	64	20	0	55	46	326	163	+	-	+	-	+	+	+	+	+
*136	W	77	+	64	65	7	0	60	46	200	119	-	-	-	-	+	-	+	-	+

Pat. Nr.	Gesch. m/w	Alter i.Jahr	Z.n Infarkt	Untersuchungsparameter													Medikation				
				EF-prä	EF-akt	t-OP-BNP	NYHA	HLQ	LVEDD	BNP-Aufn	BNP-Entl	VHFprä	VHFakt	ACE	AT1	Diur	Spiro	β-B	Dig	ASS	
137	M	70	-	30	30	44	III-IV	58	66	1370	395	-	-	+	-	+	+	+	+		
138	W	64	+	65	65	28	0	56	62	178	62	-	-	+	-	-	-	-	+		
139	W	55	-	65	65	21	0	48	52	104	76	-	-	+	-	+	+	-	+		
140	M	72	-	63	65	17	0	51	40	122	155	-	-	+	-	-	-	+	+		
141	M	63	-	65	60	28	0	50	47	204	208	-	-	-	-	-	-	+	+		
142	M	68	+	60	40	7	III	52	64	1200	596	-	-	-	-	+	-	+	+		
143	W	71	-	60	60	28	III	46	50	1270	680	-	-	-	-	+	-	+	+		
144	M	66	-	65	64	28	0	48	61	105	115	-	-	-	-	+	+	+	+		
145	M	73	+	30	30	22	III	48	54	651	530	-	-	+	-	-	-	+	+		
146	M	76	+	45	45	11	III	54	42	1720	984	-	-	+	-	+	+	+	+		
147	M	64	+	60	40	41	II	53	47	416	515	-	-	+	-	+	-	+	+		
148	M	63	+	60	62	20	0	48	42	131	83	-	-	-	-	+	+	-	+		
149	M	69	-	65	48	26	0	46	70	62	59	-	-	-	-	-	-	+	+		
150	M	75	-	64	55	12	II	55	48	696	640	-	-	+	-	+	-	+	+		
151	M	84	-	70	42	25	II	56	62	322	128	-	-	+	-	+	-	+	+		
152	W	58	-	68	65	20	0	58	43	80	78	-	-	-	-	-	-	+	+		
*153	M	73	-	68	65	40	0	50	55	238	316	-	-	+	-	+	+	+	+		
154	M	75	-	51	51	25	0	60	62	358	158	-	-	+	-	+	+	-	-		
155	M	74	-	68	68	24	0	50	48	342	340	-	-	+	-	-	+	+	+		
156	M	66	-	72	69	16	0	48	49	333	328	-	-	-	-	+	-	+	+		
157	M	72	-	75	70	48	0	48	49	222	74	-	-	-	-	+	-	+	+		
158	M	66	-	65	68	14	0	49	46	328	291	-	-	-	+	-	-	+	+		
159	W	63	+	45	43	34	II	56	66	430	288	-	-	-	-	+	+	+	+		
160	M	67	+	45	43	20	II	54	62	436	430	-	-	-	-	+	+	+	+		
161	M	53	+	52	48	24	II	51	54	546	540	-	-	-	-	+	-	+	+		
162	M	61	+	45	50	12	0	50	52	111	110	-	-	+	-	+	+	+	+		
163	M	71	+	65	64	7	0	45	42	294	113	-	-	-	-	+	+	+	+		
164	W	73	+	50	58	9	II	52	46	432	421	-	-	+	-	-	-	+	+		
165	M	49	-	64	64	14	0	48	47	136	111	-	-	-	-	+	-	-	+		
166	M	62	-	70	70	30	0	46	51	147	143	-	-	-	-	-	-	-	+		
*167	W	45	-	64	64	13	0	54	48	133	144	-	-	-	-	-	+	+	+		
168	W	71	-	70	70	13	II	52	35	744	441	-	-	-	-	-	-	+	+		
169	W	67	-	78	68	20	0	48	55	90	82	-	-	+	-	+	-	+	+		
170	W	56	-	75	70	11	0	58	52	370	20	-	-	-	+	+	-	+	+		



Pat. Nr.	Gesch	Alter	Z.n	Untersuchungsparameter											Medikation						
				EF-prä	EF-akt	t-OP-BNP	NYHA	HLQ	LVEDD	BNP-Aufn	BNP-Entl	VHFprä	VHFakt	ACE	AT1	Diur	Spiro	β-B	Dig	ASS	
205	M	65	+	47	49	18	0	57	52	111	89	-	-	+	-	+	-	+			
	<b>M</b>	<b>W</b>	<b>Summe</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Summe</b>	<b>Mittelwert</b>													
	150	55	67	91	52,05	55,58	23,52	II,III,IV/81	51,6	52,43	368,11	272,16	34	28	114	22	172	107	178	130	186

Zusammenfassend zeigt Tabelle 20 die Verlaufsanalyse der Untersuchungsparameter bei 205 Patienten nach Herzoperation. Von 205 Patienten waren 150 Männer und 55 Frauen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 67 Jahren. 91 Patienten dieser Gruppe befanden sich im Zustand nach einem Herzinfarkt. Der Mittelwert der präoperativen Ejektionsfraktion lag bei 52 % und Aktuell gemessene EF-Wert lag bei 55 %. Der Mittelwert der Zeitspanne zwischen Operation und der BNP Bestimmung lag bei 23 Tagen. Von insgesamt 205 Patienten wiesen 81 Patienten eine Herzinsuffizienzsymptomatik auf. Bei 34 Patienten wurde präoperativ ein Vorhofflimmern dokumentiert. Bei 28 Patienten wurde ein aktuelles Vorhofflimmern registriert.

In dieser Patientengruppe wurden weitere Mittelwerte berechnet: HLQ 51, LVEDD 52 mm, BNP-Wert bei Aufnahme 368 pg/ml und der BNP-Wert vor Entlassung 272 pg/ml.

Eingeleitete Medikamentöse Therapie: 114 Patienten bekamen ACE-Hemmer, 22 Patienten AT1-Blocker, bei 172 wurden Diuretika angewandt. 107 Patienten benötigten Spironolacton.  $\beta$ -Blocker wurden bei 178 Patienten verabreicht, 130 bekamen Herzglykoside und bei 186 Patienten wurde Acetylsalicylsäure gegeben.

#### 4.4 BNP Werte nach Patientengruppen

In der statistisch untersuchte Gruppe wurde, der BNP-Spiegel bei Aufnahme ( BNP-Aufn.) und der BNP-Spiegel vor Entlassung in pg /ml ( BNP-Entl. ) bei operierten ( OP ) und nichtoperierten ( NOP ) analysiert und der Mittelwert berechnet.

**Tabelle 21** BNP-Werte bei den statistisch untersuchten Gruppen

	BNP-Aufn. OP	BNP-Entl. OP	BNP-Aufn. NOP	BNP-Entl. NOP	BNP-Aufn. Alle	BNP- Aufn.. Alle
Anzahl der Patienten (n)	104	104	104	72	104	104
Mittelwert (pg/ml)	400,40*	268,0*	332,52	249,55	400,40	332,52
Varianz	122182,18	42453,79	209734,50	84011,79	122182,18	209734,50

\*p<0,05 ( signifikant ), bei Tests BNP Auf. OP versus BNP Entl. OP.

#### Gruppe 1

102 Patienten mit Risikokonstellation für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Myokard, Herzklappen und Pericard waren strukturell und funktionell unauffällig. Sie zeigten keine Symptome oder Zeichen der Herzinsuffizienz und normale LV-Funktion. In der untersuchten Gruppe mit 52 operierten und 50 nichtoperierten Patienten wurde, der BNP-Spiegel bei Aufnahme ( BNP-Aufn.) bei operierten (OP) und nichtoperierten ( NOP) analysiert und der Mittelwert berechnet ( Tabelle 22 ).

**Tabelle 22** Mittlere BNP-Werte bei Aufnahme der Gruppe 1

	BNP-Aufn. OP	BNP-Aufn. NOP
Anzahl der Patienten (n)	52	50
Mittelwert (pg)	231,5*	124,12*
Varianz	43842,72	22120,76

\*p<0,05

### **Gruppe 2**

41 Patienten mit struktureller Herzerkrankung. Symptome oder Zeichen der Herzinsuffizienz lagen nicht vor. Pumpfunktion war leicht eingeschränkt mit einer EF von 45-55 %. In der untersuchten Gruppe mit 18 operierten und 23 nichtoperierten Patienten wurde, der BNP-Spiegel bei Aufnahme ( BNP-Aufn.) bei operierten ( OP ) und nichtoperierten ( NOP ) analysiert und der Mittelwert berechnet ( Tabelle 23 ).

**Tabelle 23** Mittlere BNP-Werte bei Aufnahme der Gruppe 2

	BNP-Aufn. OP	BNP-Aufn. NOP
Anzahl der Patienten (n)	18	23
Mittelwert (pg)	275,66*	163,34*
Varianz	23598,82	10764,78

\*p>0,05

### **Gruppe 3**

65 Patienten mit aktueller Herzinsuffizienzsymptomatik sowie organischer Herzkrankheit. Pumpfunktion des linken Ventrikels war mittelgradig bis schwer eingeschränkt. In der untersuchten Gruppe mit 34 operierten und 31 nichtoperierten Patienten wurde, der BNP-Spiegel bei Aufnahme ( BNP-Aufn.) bei operierten ( OP ) und nichtoperierten ( NOP ) analysiert und der Mittelwert berechnet ( Tabelle 24 ).

**Tabelle 24** Mittlere BNP-Werte bei Aufnahme der Gruppe 3

	BNP-Aufn. OP	BNP-Aufn. NOP
Anzahl der Patienten (n)	34	31
Mittelwert (pg)	724,76	794,19
Varianz	139603,51	361490,82

Die verlaufsbezogenen BNP-Werte bzw. der BNP-Spiegel bei Aufnahme ( BNP-Aufn.) und der BNP-Spiegel vor Entlassung ( BNP-Entl. ) bei 3 Patienten Gruppen wurde analysiert und der Mittelwert berechnet. Die Verlaufsanalyse der Ejektionsfraktion in den genannten Patienten Gruppen unter Berücksichtigung der Einteilung in NYHA-Klassen wurden ebenfalls ausgewertet ( Tabelle 25 ).

**Tabelle 25** Mittlere BNP-Werte, Ejektionfraktion, Alter in 3 Patienten Gruppen

Patienten Gruppen		Alter (J)	EF-prä. (%)	EF-aktuell (%)	BNP-Aufn. (pg)	BNP-Entl. (pg)
GRUPPE 1: EF>55%, keine Herzinsuffizienz						
Gruppe 1	MW	64,4	67,1	66,8	235,4	198,9
	SD	9,9	6,9	3,5	209,9	293,8
	SEM	1,1	0,8	0,4	23,8	33,3
GRUPPE 2: EF<55%, keine Herzinsuffizienz						
Gruppe 2	MW	67,6	51,7	47,7	279,0	206,7
	SD	7,6	9,5	7,1	159,3	150,3
	SEM	1,4	1,8	1,3	30,1	28,5
GRUPPE 3: EF<45%, NYHA II-III						
Gruppe 3	MW	68,0	47,0	42,2	689,7	503,6
	SD	9,6	13,5	10,9	376,9	278,0
	SEM	1,1	1,5	1,2	42,1	31,1

Die verlaufsbezogenen BNP-Werte bzw. der BNP-Spiegel bei Aufnahme ( BNP-Aufn.) und der BNP-Spiegel vor Entlassung ( BNP-Entl. ) bei operierten und nichtoperierten Patienten unter Berücksichtigung der genannten Patientenstratifizierung sind in Abbildung 14 und 15 dargestellt.

**Abbildung 14** BNP-Werte in pg/ml im Behandlungsverlauf bei operierten Patienten

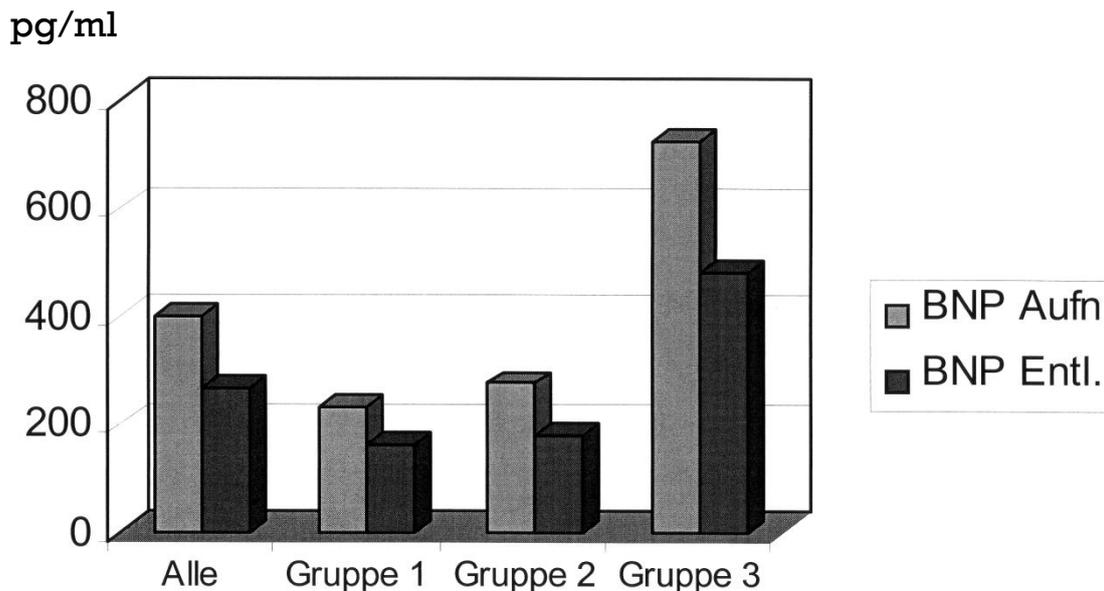


Abbildung 14 stellt die Mittelwerte des BNP-Spiegels in pg /ml bei operierten Patienten in drei Gruppen dar. Mittlere BNP-Werte bei Aufnahme und vor der Entlassung der

Gruppe 1: BNP-Aufn. 231±23 pg/ml, BNP-Entl. 168±22 pg/ml.

Gruppe 2: BNP-Aufn. 275±15 pg/ml, BNP-Entl 180±20 pg/ml.

Gruppe 3: BNP-Aufn. 724±16 pg/ml, BNP-Entl. 480±20 pg/ml.

Die verlaufsbezogenen BNP-Werte bei den oben genannten Patienten Gruppen wurden mit den BNP-Mittelwerten aller operierten Patienten verglichen. Der Mittelwert lag hier bei Aufnahme 400±30 pg/ml und vor der Entlassung 268±21 pg/ml.

**Abbildung 15** BNP-Werte in pg/ml im Behandlungsverlauf bei nichtoperierten Patienten

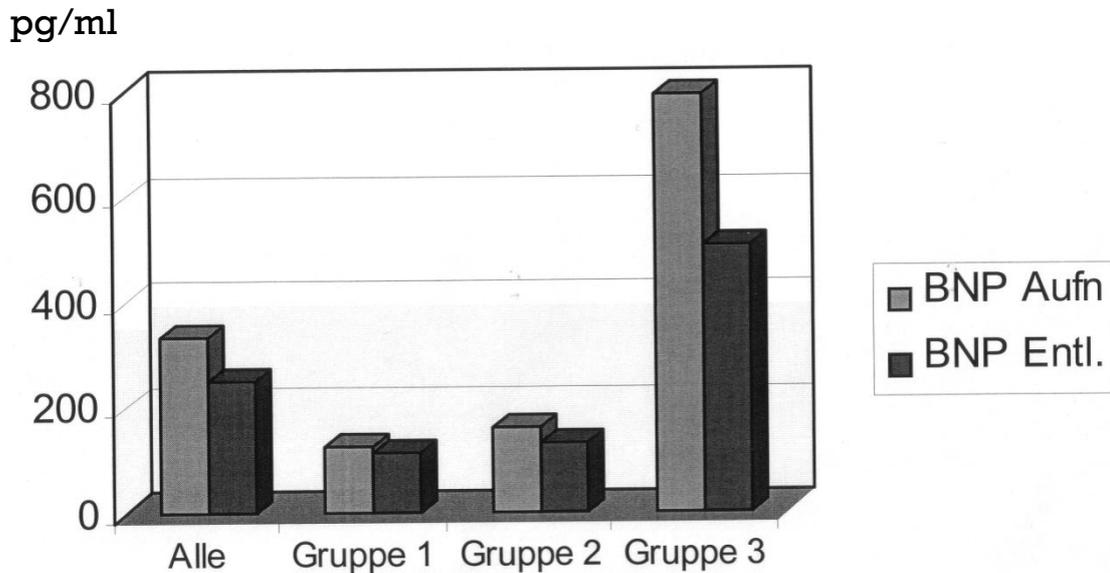


Abbildung 15 stellt die Mittelwerte des BNP-Spiegels in pg /ml bei nichtoperierten Patienten in drei Gruppen dar. Mittlere BNP-Werte bei Aufnahme und vor der Entlassung der

Gruppe 1: BNP-Aufn.  $124 \pm 23$  pg/ml, BNP-Entl.  $138 \pm 22$  pg/ml.

Gruppe 2: BNP-Aufn.  $163 \pm 15$  pg/ml, BNP-Entl.  $150 \pm 20$  pg/ml.

Gruppe 3: BNP-Aufn.  $794 \pm 16$  pg/ml, BNP-Entl.  $490 \pm 20$  pg/ml.

Die verlaufsbezogenen BNP-Werte bei den oben genannten Patienten Gruppen wurden mit den BNP-Mittelwerten aller nichtoperierten Patienten verglichen. Der Mittelwert lag hier bei Aufnahme  $332 \pm 60$  pg/ml und vor der Entlassung  $249 \pm 31$  pg/ml.

Es wurden prospektiv die Werte des BNP – Spiegels bei je 104 operierten und nichtoperierten Patienten verglichen. Abbildung 16 zeigt die Mittlere BNP-Werte in der statistisch untersuchten Gruppen.

**Abbildung 16** BNP-Spiegel bei operierten / nichtoperierten Patienten

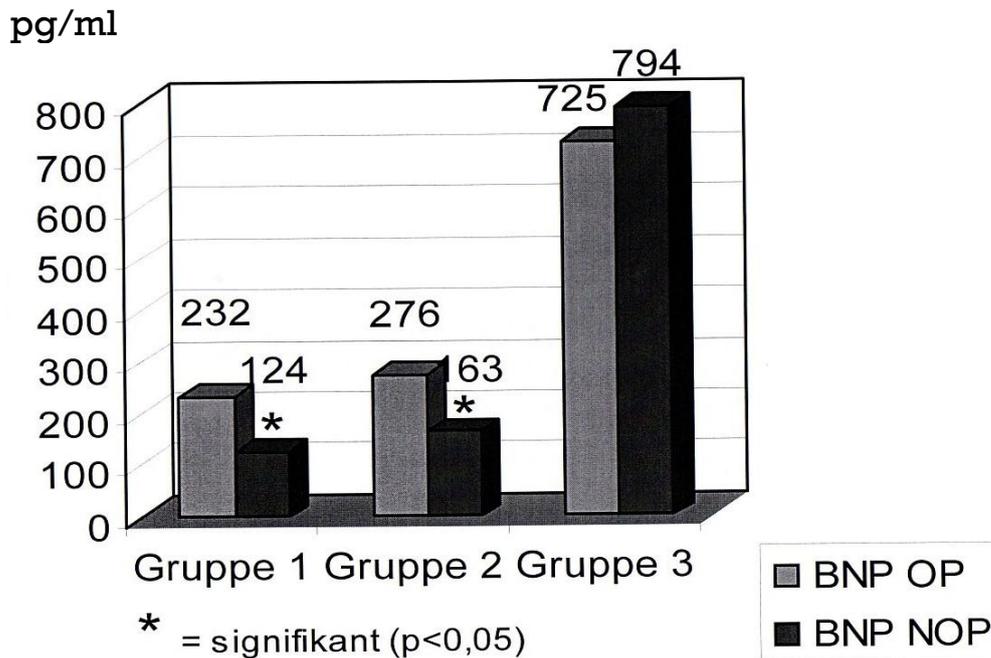


Abbildung 16 stellt die Mittelwerte des BNP-Spiegels in pg /ml bei operierten und nichtoperierten Patienten in drei Gruppen dar. Mittlere BNP-Werte bei Aufnahme der

Gruppe 1: BNP-OP  $232 \pm 29$  pg/ml, BNP-NOP  $124 \pm 21$  pg/ml.

Gruppe 2: BNP-OP  $276 \pm 36$  pg/ml, BNP-NOP  $163 \pm 22$  pg/ml.

Gruppe 3: BNP-OP  $725 \pm 64$  pg/ml, BNP-NOP  $794 \pm 108$  pg/ml.

Bei gesunden Probanden vergleichbaren Alters wurde ein BNP-Cut-off-Wert von 100 pg /ml gefunden. Wir fanden bei operierten Patienten mit normaler LV-Funktion einen Mittelwert von  $232 \pm 29$  pg/ml. Dieser Wert war signifikant höher als der bei nichtoperierten Patienten ( $124 \pm 21$  pg/ml,  $p < 0,05$ ).

## 4.5 Laborparameter

Tabelle 26 gibt das Minimum, das Maximum und den Mittelwert der erhobenen zusätzlichen Laborparameter wieder.

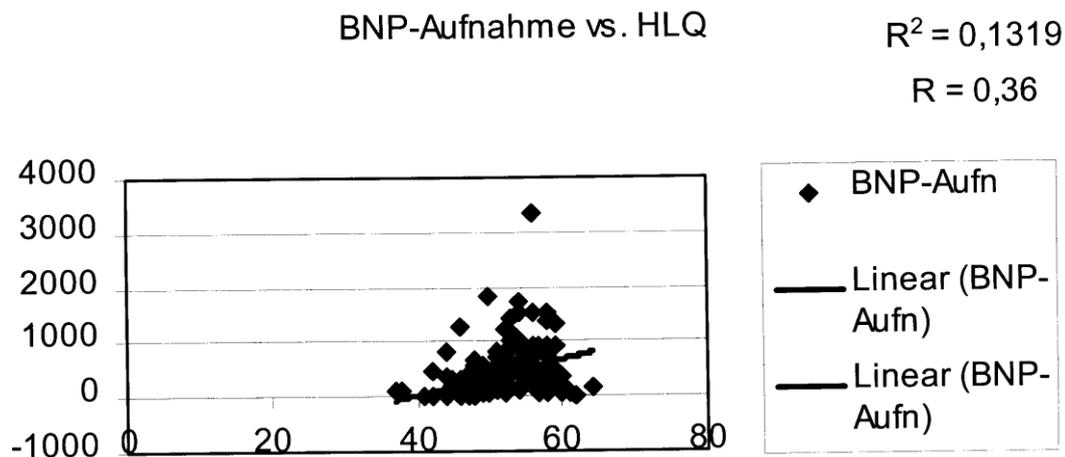
**Tabelle 26** Erhobene sonstige Laborparameter mit Minimum, Maximum, Mittelwert bei Aufnahme

Laborparameter	Minimum	Maximum	Mittelwert
Hämoglobin in g/dl	9,1	16,4	12,4
Hämatokrit in l/l	0,28	0,48	0,32
Kreatinin in mg/dl	0,43	3,24	1,30
Leukocyten in /nl	1,4	82,0	9,5
CRP in mg/dl	0,05	25,0	2,6

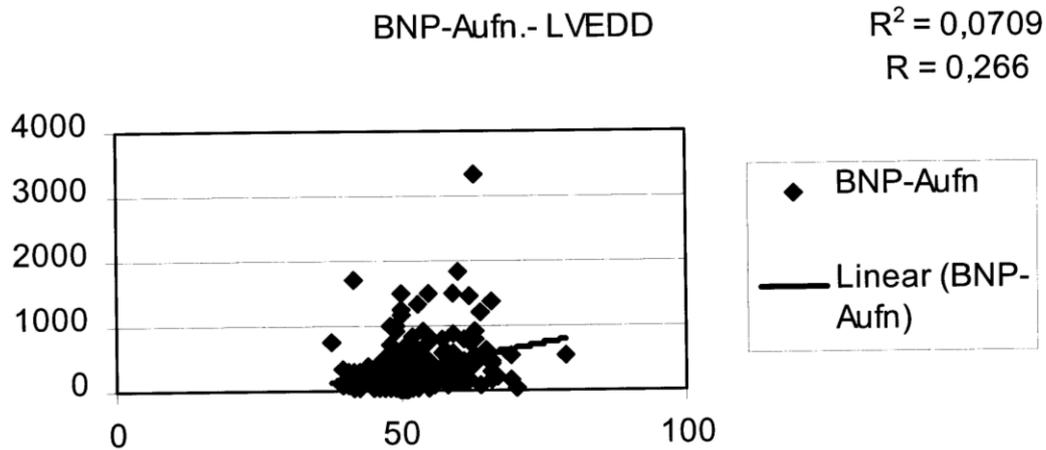
## 4.6 Korrelation der Ergebnisse

Die Zusammenhänge zwischen den BNP-Werten bei der Aufnahme der Patienten und den Herz-Lungen Quotienten, Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser sowie der Ejektionsfraktion in der Gesamtstichprobe sind in den Abbildungen 17, 18 und 19 dargestellt.

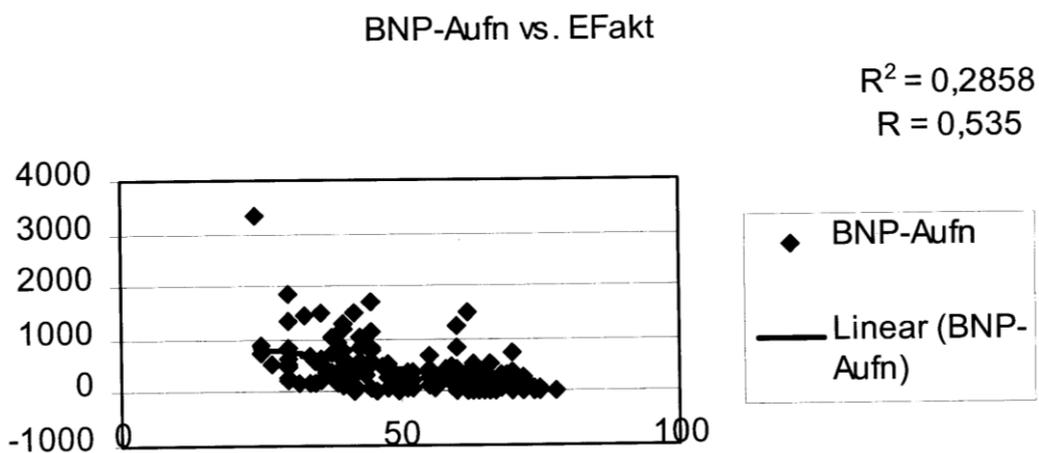
**Abbildung 17** Korrelation der BNP-Werte bei Aufnahme und des Herz-Lungen Quotienten



**Abbildung 18** Korrelation der BNP-Werte bei Aufnahme und linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser



**Abbildung 19** Korrelation der BNP-Werte bei Aufnahme und Ejektionsfraktion



Zwischen den Ergebnissen des HLQ sowie LVEDD und den BNP-Werten konnte in der Gesamtstichprobe kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Lediglich die schwache Korrelation mit LV-EF ( echokardiographisch ) liebt sich nachweisen.

## 5. Diskussion

Die Einführung der Testverfahren für BNP und NT-proBNP war eine der wichtigsten Innovationen der kardialen Labordiagnostik im letzten Jahrzehnt. Durch diese Parameter kann eine Herzinsuffizienz schon in einem frühen Stadium anhand von Laborwerten erkannt werden. Zusätzlich eignen sich diese Parameter auch für die Verlaufskontrolle.

Die Anwendung dieser Surrogatparameter ist, betrachtet man die aktuelle Studienlage, vielfältig. So werden BNP und NT-proBNP als diagnostische Marker, Prognosefaktoren oder zum Monitoring der Therapie eingesetzt.

In der multizentrischen „Breathing Not Properly“- Studie bei der Analyse der prädiktiven Eigenschaften von BNP betrug die Sensivität einer BNP-Plasmakonzentration von mehr als 100 pg/ml zur Diagnose der akuten Herzinsuffizienz 90 %, bei einer Spezifität von 76% ( Maisel, Krishnaswamy, 2002 ).

Aufgrund der sehr hohen Sensitivität und Spezifität des BNP für die Differentialdiagnose der akuten Atemnot bei Herzinsuffizienz wurde der BNP – Test in den USA von der Food and Drug Administration ( FDA ) mit dem Cut-off-Wert 100 pg/ml zugelassen.

Die steigende Lebenserwartung der Bevölkerung führt auch dazu, dass sich zunehmend Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter einer Herzoperation unterziehen. Da bei höherem Alter der herzoperierten Patienten die Herzinsuffizienz in den Mittelpunkt des postoperativen klinischen Bildes rücken kann, ist deren zuverlässige Diagnostik zur adäquaten Behandlung unerlässlich.

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein sinnvoller Einsatz der Bestimmung von natriuretischen Peptiden dargestellt werden und auf mögliche Schwierigkeiten bei der Interpretation der Serumspiegel aufmerksam gemacht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei herzoperierten Patienten im Vergleich zu nicht operierten Patienten die klinischen, echokardiographischen und laborchemischen Parameter der Herzinsuffizienz untersucht.

Wir untersuchten in unserer Studie 309 Patienten, davon waren 205 herzoperierte und 104 nichtoperierte. Unter den 205 herzoperierten Patienten, befanden sich 169 mit

einem angelegten Aorto-Coronare Bypass, 18 Patienten mit einem Aorten- oder Mitralklappenersatz, 15 Patienten mit Aorto-Coronare Bypass und Aorten-oder Mitralklappenersatz, 1 Patient mit einer Aorto-Coronare Bypass und Mitralklappenrekonstruktion, bei 2 Patienten wurde nur Rekonstruktion der Mitralklappe vorgenommen. Bei 104 nichtoperierten Patienten wurde eine PTCA ( Perkutane Transluminale Coronar Angioplastie ) / Stentimplantation durchgeführt, davon wurden bei 3 Patienten nur ein PTCA ( ohne Stent ) vorgenommen.

Bei Aufnahme erfüllten die Einschlusskriterien 208 Patienten, davon 104 Patienten nach PTCA / Stent implantation und 104 nach Bypass Operation. Diese Gruppe mit 208 Patienten wurden in 21 Tagen stationärer Behandlung im Hinblick auf ihren klinischen und paraklinischen Krankheitsverlauf unter leitliniengerechter Pharmakotherapie untersucht.

Prospektiv wurden die Werte des BNP – Spiegel bei je 104 operierten und nichtoperierten Patienten verglichen.

Von 208 Patienten waren 142 Männer, davon 75 operierte und 67 nichtoperierte. Die Anzahl der Frauen lag bei 66, davon 29 operierte und 37 nichtoperierte. Das Mittlere Alter der operierten Patienten lag bei 67 Jahre und der nichtoperierten bei 63 Jahre.

### **Beurteilung der Herzinsuffizienz**

Die Beurteilung des klinischen Schweregrades einer Herzinsuffizienz kann mit Hilfe der NYHA-Klassifikation ( I-IV ), der AHA / ACC-Klassifikation ( A-D ) und dem Framingham HFS ( 0-6 ) verlaufsabhängig vorgenommen werden.

In der Literatur wird am häufigsten die NYHA-Klassifikation eingesetzt. Sie ist – wenngleich nur ein grobes Maß für die Beurteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz - dennoch wenig aufwendig, gut handhabbar und auch in unserer Studie konsistent. In die Klassifikation gehen vor allem die vom Patienten infolge der Erkrankung subjektiv empfundenen Beschwerden bei Ruhe und Belastung ein. Zur präzisen Beurteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz, unabhängig von den subjektiven Angaben der Patienten, nach kardiostrukturellen Gesichtspunkten wurde in unserer Studie die Unterteilung der Patienten nach den klinischen und nichtinvasiven hämodynamischen

Parametern in 3 Gruppen, entsprechend AHA / ACC-Klassifikation durchgeführt. Es zeigte sich hier, dass die asymptomatischen Patienten mit oder ohne LV-Dysfunktion unterscheiden sich nicht signifikant in der Höhe des BNP. In mehreren, früheren Studien ( Lubien 2002, Troughon 2004 ) erlaubte die Bestimmung des BNP keine Diagnose einer LV-Dysfunktion. Auch hier waren die Mittelwerte zwar bei Vorliegen einer LV-Dysfunktion tendenziell, aber nicht signifikant höher. Deutlich signifikant höhere BNP-Werte wurden bei allen Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz ( NYHA II und III bzw. Klasse C nach AHA/ACC gemessen.

Der Framingham-Score nimmt viele klinische Symptome der Herzinsuffizienz in einer aufsummierten Bewertung auf und erreicht damit ein Ordinalskalenniveau ohne etwaige Unterschiede in der Bewertung der einzelnen Scores zu berücksichtigen. Dennoch ist er in Bezug auf die Beurteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz gut validiert ( Mosterd A, 1997 ).

Als diagnostischer Standard der Herzinsuffizienz dient in erster Linie die Echokardiographie. Durch diese Methode wird der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser ( LVEDD ) und die Ejektionsfraktion ( EF ) des linken Ventrikel bestimmt. In unserer Stichprobe ergaben sich keine signifikante Korrelation zwischen BNP-Werten als Maß für die erhöhte linksventrikuläre Wandspannung bei schwacher Korrelation mit LV-EF.

Die Beurteilung einer Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit von Herzinsuffizienzpatienten im Verlauf des Therapieprozesses ist stark von ihrer Motivation und von Einschränkungen ihrer Belastbarkeit infolge von Begleitkrankheiten ( pAVK, COPD, Arthrose ) abhängig. Andererseits stellt das Ausdauertraining chronisch dekomensierter Patienten selbst ein Therapiefaktor dar ( Swedberg K, 2005 ).

### **Einfluss der Herzrhythmusstörung ( Vorhofflimmern ) auf die BNP-Werte**

Unabhängig von der linksventrikulären Funktion finden sich bei Patienten mit der häufigsten Rhythmusstörung ( absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern ) im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus erhöhte BNP-Plasmakonzentrationen. Diese normalisieren sich nach der Rhythmisierung wieder. Die Höhe der BNP-Plasmakonzentration ist möglicherweise ein Indikator für die

Rezidivwahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerns nach erfolgreicher Kardioversion ( Beck-da-Silva L, deBold, 2004 ).

Ein bei unseren Patienten, aufgetretenes Vorhofflimmern ( prä. oder post. ) erhöhte den BNP-Wert auch bei normaler LV-Funktion.

### **Einfluss eines Myokardinfarkts auf die BNP-Werte**

Der BNP-Wert kann nach einem akuten Myokardinfarkt eine wichtige prognostische Informationen liefern, sogar zusätzlich zur LVEF.

Diese Beobachtung wurde auf das gesamte Spektrum des akuten Koronarsyndroms erweitert, ST-Hebungs-Infarkt, Infarkt ohne ST-Hebung, instabile Angina pectoris ( Morrow, DeLemos 2002 ).

Patienten in unserer Studie mit prä- oder perioperativem Herzinfarkt wiesen deutlich höhere BNP-Werte auf als herzoperierte Patienten ohne stattgehabten Herzinfarkt. Herzinsuffizienzpatienten mit einer manifesten koronaren Herzerkrankung hatten höhere BNP-Werte als kardial dekompensierte anderer Genese ( arterieller Hypertonus oder dilatative Kardiomyopathie ). Möglicherweise sind bei Bestehen avitalen Myokardgewebes die verbleibenden funktionstüchtigen Kardiomyozyten im Fall des Zustandekommens einer Herzinsuffizienz zu einer wesentlich stärkeren BNP-Freisetzung gezwungen ( Hirayama, 2001 ).

### **Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die Markerkonzentrationen**

Eine Niereninsuffizienz beeinflusst sowohl BNP als auch NT-proBNP Serumspiegel ( McCullough, 2003 ). Dabei ist die kardiale Sekretion von BNP unabhängig von der glomerulären Filtrationsrate. Die BNP-Serumspiegel steigen jedoch mit zunehmender Reduktion der Kreatininclearance an, was auf die Bedeutung der gestörten renalen Elimination hinweist ( Tsutamato, 2006 ). Ein vergleichbarer Zusammenhang findet sich auch für NT-proBNP bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion ( Anwaruddin, 2006 ). Daher sollten immer nierenfunktionsadaptierte Referenzwerte eingesetzt werden.

Laborchemisch bestimmte Retentionsparameter ( z.B. Kreatininwerterhöhung ) erscheinen zur Beurteilung der Herzinsuffizienztherapieprozesses zu unspezifisch,

da die Ausgangswerte stark von den Lebensgewohnheiten der Patienten ( z.B. Trinkverhalten ) und von Begleitkrankheiten ( z.B. Niereninsuffizienz ) abhängig sind. Sie werden in hohem Maße durch die Diuretikabehandlung beeinflusst und sind nur in diesem Fall zur Therapiekontrolle einzusetzen. Aus diesem Grund haben wir auf eine verlaufsbezogene Beurteilung der Retentionsparameter bei der Analyse unserer Patienten verzichtet.

Zu beachten ist, dass die BNP und NT- proBNP Werte abhängig von Geschlecht, Alter, und der Nierenfunktion des Patienten sind. So kommt es zu einer Zunahme des oberen Referenzbereiches mit dem Alter, bei Frauen und bei Niereninsuffizienz, wo eine Anpassung an die glomeruläre Filtrationsrate erforderlich ist ( Latini, 2002 ).

### **Therapeutische Effekte**

Während der stationären Behandlung erhielten die meisten unserer Patienten ohnehin sowohl Diuretika, Betablocker als auch ACE-Hemmer bzw. AT-1 Antagonisten entsprechend der leitliniengerechten Therapie, so dass nur Dosis- und Applikationsunterschiede zwischen diesen Medikamenten im Therapieverlauf eine Rolle spielen dürften. Die Notwendigkeit zur akuten intravenösen Diuretikatherapie ergab sich aus dem jeweils vorliegenden klinischen Bild. An allen Behandlungstagen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit zur intravenösen Diuretikagabe und der NYHA-Klasseneinteilung nachgewiesen werden.

Parallel zur Besserung der Herzinsuffizienzzeichen und der Belastbarkeit kam es nach Optimierung der herzwirksamen Medikation ( Therapie mit ACE-Hemmer, AT1-Blocker,  $\beta$ -Blocker, Diuretika, Spironolaktone, Herzglykosyde ) und individuell angepasster Bewegungstherapie zu einer Senkung der BNP-Werte am Ende der stationären Rehabilitation. Die Unterschiede waren bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz eindeutiger und signifikant.

Wir verwendeten in dieser Arbeit den ADVIA Centaur BNP-Test der Firma Bayer, weil zu diesem Verfahren zahlreiche Literaturangaben vorliegen, die seine Sensitivität und Spezifität im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik belegen ( Wians Jr F H *et al.*, McCullough, 2003, Mair J, 2001 ). Die Probenstabilität und die

Aussagen zur Präanalytik ( keine Abhängigkeit von circardiären Schwankungen der Blutabnahme und von körperlichen Belastungen des Patienten ) liessen diesen BNP-Test für unser Studie geeignet erscheinen.

Wie in der großen „Breathing Not Properly“-Studie mit 1586 Patienten war ein BNP-Wert um 700 pg /ml für die Diagnose der Herzinsuffizienz beweisend ( Maisel 2001 *et al.*):

$675 \pm 450$  pg /ml ( in der BNP-Studie ), Maisel 2001

Bei unseren Patienten lag der BNP-Wert bei :

$725 \pm 64$  pg /ml operierte Patienten

$794 \pm 108$  pg /ml nichtoperierte Patienten

Der Unterschied des BNP-Wertes war nicht signifikant.

Wir fanden bei operierten Patienten mit normaler LV-Funktion einen Mittelwert von  $232 \pm 29$  pg /ml. Dieser Wert war signifikant höher als der nichtoperierte Patienten (  $124 \pm 21$  pg/ml,  $p < 0,05$  ). Daraus kann geschlussfolgert werden, dass eine Herzoperation an sich allein ohne klinische Herzinsuffizienz zu einer Erhöhung der BNP-Werte führt. Bei Herzoperation mit einer Herz-Lunge-Maschine kommt es bekanntlich zu einer diffusen Organschädigung einschließlich des Myokards, wobei bei Myokardsrevaskularisationen auch eine subklinische Ischämie berücksichtigt werden muss.

Von besonderem Interesse sind Veränderungen der Werte im Hinblick auf Krankheitsverlaufs- und Therapiemonitoring bei Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz kommt es meist unter der Diuretiker-Therapie zu einem schnellen Abfall von BNP. Auch unter chronischer Therapie mit ACE-Hemmern, Betarezeptorenblockern und AT1-Antagonisten konnte eine BNP-Reduktion nachgewiesen werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Betarezeptorenblocker initial zu einem transienten Anstieg von BNP führen. Patienten, die einen stärkeren Abfall von BNP unter beispielsweise mit AT1-Antagonisten aufweisen, haben eine günstigere Prognose ( Anand, 2003 ). Auch in der Hausarztpraxis kann eine BNP-Bestimmung bei einigen Patienten mit unklarer Herzinsuffizienzsymptomatik hilfreich sein. Anhand alleiniger klinischer Zeichen

wird eine richtige Diagnose ( Bestätigung oder Ausschluss einer Herzinsuffizienz ) in etwa 50% gestellt ( Wright, 2003 ). Ein zweiter Hausarztbesuch steigerte dies auf etwa 60% korrekte Diagnosen-durch eine BNP-Bestimmung konnte diese Anzahl auf 70% erhöht werden. Die BNP-Bestimmung führte jedoch im Wesentlichen zu einem korrekten Ausschluss einer Herzinsuffizienz. Dies deutet auf einen klinisch für einige Patienten verwertbaren negativen prädiktiven Wert der natriuretischen Peptide in dieser Situation hin. Bei Patienten, die auf die Herzinsuffizienztherapie ansprechen, sinken die BNP Konzentrationen, jedoch ist wegen der großen Varianz der Werte bei Herzinsuffizienz derzeit ein therapeutisch zu erreichender Gruppen-Zielwert noch nicht klar. Das Konzept der BNP gesteuerten Therapie ist zur Zeit in großen prospektiven klinischen Studien noch nicht ausreichend bewiesen, jedoch sind ansteigende Werte unter Therapie als alarmierendes Signal zu werten.

In der Arbeit von Pfisterer *et al.* 2009, die die BNP-gesteuerte Herzinsuffizienztherapie darstellt wird gezeigt, dass die Lebensqualität der Patienten sich über den 18 monatigen Verlauf hinweg verbesserte und diese ohne weitere Hospitalisation überlebten.

In jedem Fall darf festgestellt werden, dass die Bestimmung von BNP/NT-proBNP als Herzinsuffizienzmarker vor allem bei Patienten mit akuter Atemnot einen deutlichen Informationsgewinn bedeuten.

Die folgenden vier Kernpunkte erscheinen für die Praxis besonders wichtig:

1. BNP und NT-proBNP sind quantitative Herzinsuffizienz-Marker und entsprechend hilfreich in der Diagnose, Risikostratifizierung und Therapieoptimierung der Herzinsuffizienz.
2. Die Herzinsuffizienz-Marker können sowohl in einem Zentrallabor, als auch in handlichen point-of care Messgeräten schnell und einfach bestimmt werden.
3. Die Verwendung der Testverfahren verbessert das Patientenmanagement und reduziert die Behandlungskosten von Patienten mit Atemnot.
4. Die BNP und NT-proBNP Bestimmung ist Bestandteil der aktuellen Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie für die Herzinsuffizienz Diagnostik.

( Mueller Ch, 2008 ).

Bezüglich der diagnostischen Bedeutung bei der chronischen Herzinsuffizienz besitzen insbesondere BNP und NT-proBNP eine hohe diagnostische Sensitivität und Spezifität und sind bei diesem Krankheitsbild als Parameter zur Diagnose, Risikostratifizierung, Verlaufs- und Therapiekontrolle gut geeignet (Maisel, 2002).

## 6. Literaturverzeichnis

1. Anand IS, Fischer LD, Chiang YT, (2003) Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 107: 1278-1283.
2. Anwaruddin S, Lloyd-Jones, (2006) Renal function congestive heart failure and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department Study. *J Am Coll Cardiol* 47: 91-97.
3. Aurigemma GP, Gaasch W., (2004) Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med.* 351: 1097-1105.
4. Beck-da-Silva L, deBold A, Fraser M., (2004) Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol* 20: 1245-1248.
5. Berger R, Maisel A., (2002) The impact of B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 105: 2392-2397.
6. Bowditch H. P., (1871) Über die Eigentümlichkeit der Reizbarkeit, welche die Muskelfasern des Herzens zeigen. *Berl Sächs Ges (Akad) Wiss*, 652-689.
7. Böhm M., Diet F., (1990) Sensitivity of the failing human heart to isoprenaline and milrinone is related to  $\beta$ -adrenoceptor downregulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 12: 726-732.
8. Böhm M., Erdmann E., (1990) Different cardiodepressant potency of various calcium antagonists in human myocardium. *Am J Cardiol* 66: 1039-1041.

9. Böhm M., Morano I., (1991) Contribution of cAMP-Phosphodiesterase inhibition and sensitization of the contractile proteins for calcium to the inotropic effect of pimobendan in the failing human myocardium. *Circ Res* 68: 698-701.
10. Böhm M., Zolk O., (1998) Effects of angiotensin II type 1 receptor blockade and angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiac  $\beta$ -adrenergic signal transduction. *Hypertension* 31: 747-754.
11. Böhm M., (2000) Einleitung und Nosologie der Herzinsuffizienz: 3-9 In: Erdmann, E., (Hrsg.) Herzinsuffizienz, Ursachen, Pathophysiologie und Therapie. 2 Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
12. Böhm M., (2003) Herzinsuffizienz-Ein zunehmendes Problem mit belastender Prognose: 3-8. In Erdmann, E. (Hrsg.) Herzinsuffizienz, Ursachen, Pathophysiologie und Therapie. 3 Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
13. Böhm M., Erdmann E., (2000) Klinik und Symptomatologie der chronischen Herzinsuffizienz. Kapitel 30, In: Erdmann, E., (Hrsg.) Klinische Kardiologie. 5 Auflage, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.
14. Braith R, Welsch M, Feigenbaum M., (1999) Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance training. *J. Am. Col. Cardiol.* 34: 1170-1175.
15. Buckley N. M, Penefsky Z. J, Litwak R. S., (1972) Comparative force-frequency-relationship in human and other mammalian ventricular myocardium. *Pflügers Arch* 332: 259-270.
16. Cabanes L, Richard-Thiriez B, Fulla Y., (2001) Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 120: 2047-2050.

17. Caruana L., (2000) Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “ diastolic heart failure” or from misdiagnosis ? A prospective descriptive study. *BMJ* 321: 215-218.
18. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A., (2001) A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 37: 386-391.
19. Cleland JGF, Khand A, Clark AL., (2001) The heart failure epidemic: exactly how big is it? *European Heart Journal* 22.
20. Clerico A., Caprioli R., Del Ry, S., (2001). Clinical relevance of cardiac natriuretic peptides measured by competitive and non-competitive immunoassay methods in patients with renal failure on chronic hemodialysis. *J Endocrinol. Invest.* 24: 24-30.
21. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, (1992) Controlled trial of physical training in chronic heart failure: Exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. *Circulation* 85: 506-515.
22. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP., (2000) Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide in the treatment of decompensated congestive heart failure. Nesiritide study group. *N Engl J Med* 343: 246-253.
23. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA., (1997) The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 18:208-223.
24. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA. (1997) Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 350: 1349-1353.
25. Cowie MR., (1999) Incidence and etiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 20: 421-428.

26. Dao Q, Krishnaswamy P, Kasanegra R., (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.
27. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N., (1996) Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 78: 284-287.
28. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK., (1996) Comparison of atrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 77: 828-831.
29. Davis M, Espiner E, Richards G., (1994) Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Lancet* 343: 440-444.
30. DeBold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H., (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28: 89-94.
31. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH., (2001) The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 345: 1014-1021.
32. Drexler H, Riede U, Münzel T, (1992) Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 85: 1751-1859.
33. Erdmann E. (2006) Chronische Herzinsuffizienz. In: *Klinische Kardiologie*. 6. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg. 217-238.
34. Erdmann E., (2003) Herzinsuffizienz –Ein zunehmendes Problem mit belastender Prognose. In: Erdmann, E ( Hrsg ) *Herzinsuffizienz, Ursachen, Pathophysiologie und Therapie*. 3. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. 3-8.

35. Erdmann E., Beuckelmann D., Böhm M., (1992) Klinische Gesichtspunkte der medikamentösen Differentialtherapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 81(Suppl 4): 97-103.
36. Franciosa JA, Park M, Levine TB., (1981) Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am. J. Cardiol* 47: 33-39.
37. Haass M., (2005) Biomarker bei Herzinsuffizienz. *Kardiologie up2date* 1:23-40.
38. Hambrecht R, Niebauer J, (1995) Physical training in patients with stable chronic heart failure: Effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscle. *J. Am. Col. Cardiol.* 25: 1239-1249.
39. Hambrecht R, Niebauer J, (1997) Effects of endurance training on mitochondrial ultrastructure und fiber type distribution in skeletal muscle of patients with stable chronic heart failure. *J. Am. Col. Cardiol.* 29: 1067-1073.
40. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C., (1998) Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure, *Circulation* 98: 2709-2715.
41. Hambrecht R, Gielen S, Linke A, (2000) Effects of exercise training on left ventricular funktion and peripheral resistance in patients with chronic heart failure. A randomized trial, *JAMA* 283: 3095-3101.
42. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P. (2002) B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency departament with dyspnea. *Ann Emerg Med* 39: 131-138.
43. Hirayama A, Yamamoto H, Sakata Y., (2001) Usefulness of plasma brain natriuretic peptide after acute myocardial infarction in predicting left ventricular dilatation six months later. *Am J Cardiol* 88: 890-893.

44. Ho KK., (1993 ) The epidemiology of congestive heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22: 6A-13A .
45. Hoppe UC, Erdmann E., (2001) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 90: 218-237.
46. Hoppe UC., (2005) Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 94: 488-509.
47. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG., (1997) Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Clin Endocrinol* 47: 287-296.
48. Hunter JJ, Grace AA, Chien KR. Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure. In: Chien KR. Ed. *Molecular basis of heart disease: a companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders 199: 211-250.
49. Ishij J, Nomura M, Nakamura Y., (2002) Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure. *Am J Cardiol* 89: 691-695.
50. Jourdain P, Jondeau G, Funck, (2007) Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*. 49: 1733-1739.
51. Kannel WB., (2000) Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol* 53: 229-235.
52. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A., (2001) A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 7: 21-26.

53. Klein W, (1999) Gesundheitsökonomische Überlegungen zum Thema Herzinsuffizienz-Kosten der Krankheit. J Kardiolog ; 6: 612-616.
54. Kjaer A, Hesse B., (2001) Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. Clin. Physiol. 21: 661-672.
55. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M., (2001) Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 38 : 1934-1941.
56. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P., (2001) Utility of B-natriuretic peptide in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. Am J Med 111: 274-279.
57. Latini R, Masson S, Anand I., (2002) Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). Circulation 106: 2454-2458.
58. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer R., (1993) Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. Lancet 341: 1105-1109.
59. Levin ER, Gardner DG., (1998) Natriuretic peptides. N.Engl. J Med. 339, 321-328.
60. Levy D. (2002) Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med. 347: 1397-1402.
61. Lloyd-Jones DM (2002) Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham heart study. Circulation 106: 3068-3072.

62. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, (2004) Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients with high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43: 635-641.
63. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, (2002) Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 105: 595-600
64. Luchner A, Hengstenberg C, Loewel H, (2002) N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardiorenal function. *Hypertension* 39: 99-104.
65. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M, (2000) Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 18: 1121-1128.
66. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, (1998) Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 135:825-32.
67. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, (2000) High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 36: 1587-1593.
68. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B., (2001) The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med.* 39: 571-588
69. Maisel AS, Konn J, Krishnaswamy P, (2001) Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 141: 367-374.
70. Maisel A., (2001) *Clinical Laboratory News* 27, No.3.

71. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, (2002) Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347: 161-167.
72. Mancini DM, Coyle E, Coggan A, (1989) Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to <sup>31</sup>-PNMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with chronic heart failure. *Circulation* 80: 1338-1346.
73. Massie BM, Conway M, Yonge R., (1987) Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: Relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 80: 1009-1019.
74. McAlister FA., (2004) Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 141: 381-390.
75. McCullough P, Kuncheria J, Vandana M., (2003) Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med.*
76. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, (1998) Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 351: 9-13.
77. McKee PA, Castelli WD, McNamara PM, (1971) The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 26: 1441-1446.
78. McMurray J.J., Stewart S., (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83: 596-602.
79. Morrow DA, De Lemos JA, (2002) Multimarker approach to risk stratification in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 105: 1760-3.

80. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, (2002) Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 39:202-209.
81. Mosterd A, (1997) The Classification of heart failure in population based research: an assessment of six heart failure scores. *Eur J Epidemiol* 13: 491-502.
82. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, (1993) Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of angiotensin converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 341: 1109-13.
83. Mulieri L. A, Leavitt B. J, Martin J., (1993) Myocardial force-frequency defect in mitral regurgitation heart failure is reversed by forskolin. *Circulation* 88: 2700-2704.
84. Mueller Ch, (2004) Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350: 647-654.
85. Mueller Ch, (2005) Stellenwert des BNP in der Differentialdiagnostik der akuten Atemnot. *Primary Care* 5: 349-350.
86. Mueller Ch, (2008) B-Typ Natriuretisches Peptid. *Schweiz Med Forum* 28-29: 521-523.
87. Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, (1999) Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration :randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy. *Am Heart J* 138 :1126-1132.
88. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, (1998) Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Cardiol* 31: 202-208.

89. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, (2000) Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 102: 865-870.
90. New York Heart Association; aus: Maisel A; B-type natriuretic peptide levels; A potential novel "white-count" for congestive heart failure, (2001) *J Cardiac Failure* 7: 183-193.
91. Nielsen, (2003) Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening of the left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 41: 113-120.
92. Nilsson JC, Groenningen BA, Nielson G., (2002) Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide. *Am Heart J* 143: 696-702.
93. Omland T, Aakvaag A, Vik-Mo H., (1996) Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment. *Heart* 76:232-7.
94. Omland T Askvaag A, Bonargee VVS, (1996) Plasma natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 93 :1963-1969.
95. Omland T, De Lemos JA Morrow DA., (2002) Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 89: 463-465.
96. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA., (1992 ) Effect of captopril on mortality in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Enlargement Trial. *N Engl J Med* 327: 685-691.

97. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, (2009) BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure ( TIME-CHF) randomized trial. JAMA 301: 383-392.
98. Piepoli M, Flather M, Coats AJS., (1998) Overview of studies of exercise training in chronic heart failure: The need for a prospective randomized multicentre European trial. Eur Heart J 19: 830-841.
99. Piot C., Lemaire S., Albat B., (1996) High frequency-induced upregulation of human cardiac calcium currents. Circulation 93: 120-128.
100. Publication Committee for the VMAC Investigators, (2002) Intravenous Nesiritide vs Nitroglycerin for Treatment of Decompensated Congestive Heart Failure. A Randomized Controlled Trial. J Am Med Assoc 287: 1531-1540
101. Redfield MM., (2003) Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 289: 194-202.
102. Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S, (2002) Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol 40: 976-982.
103. Remme WJ, Swedberg K, (2001) Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the ESC. Guidelines for the diagnosis and treatment of CHD. Eur Heart 22: 1527-1560.
104. Richards AM, Doughty R, Nichols MG., (1999) Australia- New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Circulation 99: 786-792.

105. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG., (2001) Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin. Prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 37: 1781-1787.
  
106. Riessen, R., Schmoekel, M., (2004) Herzinsuffizienz : 230-282. In: Mewis, C., Riessen, R., Spyridopoulos I. (Hrsg.) *Kardiologie compact*. 1 Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York.
  
107. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas-Banegas JR, (1997) Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 18: 1771-1779.
  
108. Ross, J., Sonnenblick, E., Taylor, R., (1971) Diastolic geometry and sarcomere lengths in the chronically dilated canine left ventricle. *Circ Res* 28: 49.
  
109. Rothenburger M. (2005) NT-pro BNP als Verlaufsmarker nach aortokoronarer Hochrisiko-Bypassoperation. *Cardio News* 8: 46-47.
  
110. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, (2005) Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 293: 1900-1905.
  
111. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD, (2005) Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 111: 1487-1491.
  
112. Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G, (1992) Regular physical exercise and low-fat diet, Effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 86:1-11.

113. Schwinger R. H. G., Böhm M., Erdmann E., (1992) Effect of the phosphodiesterase inhibitor UK 61260 on human myocardial inotropy and diastolic relaxation. *J Cardiovasc Pharmacol* 19: 966-974.
114. Sodian R, Loebe M, Schmitt C, (2001) Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol* 38:1942-1949.
115. Starling, E. H., (1918) *Linacre lecture on the law of the heart*. Longmans Green & Co, London.
116. Swedberg K, Cleland J, Dargie H., (2005) Task Force for the diagnostic and treatment of chronic heart failure of the European society of cardiology. Guidelines of the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary. *Eur. Heart J* 26: 1115-1140
117. Talwar S, Squire B, Downie PF., (2000) Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction. Correlation with left ventricular systolic dysfunction. *Eur Heart J* 21: 1514-21.
118. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure (1987 ) Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 316: 1429-1435.
119. The SOLVD Investigators, (1992) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 327: 658-691.
120. Tremblay J, Desjardins R, (2002) Biochemistry and physiology of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclases. *Mol. Cell. Biochem.* 230, 31-47.

121. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, (1997) Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 96: 509-516.
122. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, (2006) Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 47: 582-586.
123. Tulevski II, Hirsch A, Sanson BJ., (2001) Increased brain natriuretic peptide as a marker for right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 86: 1193-1196.
124. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG., (2000) Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 355: 1126-1130.
125. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ., (2004) Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic funktion. *Am Coll Cardiol* 43: 416-422.
126. Wei CH, Heublein DM, Perella MA, (1993) Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 88: 1004-1049.
127. Weil J., Schunkert H., (2006) Pathophysiologie der chronischen Herzinsuffizienz. *Clinical Research in Cardiology* 95, Suppl 4: 36-56.
128. Wians Jr F H, (2005) Evaluation of the analytical performance characteristics of the Bayer ACS: 180 B-type natriuretic peptide (BNP) assay. *Clinica Chimica Acta* 353: 147-155
129. Wilkins M, Redondo J, Brown L, (1997) The natriuretic-peptide family. *Lancet* 349: 1307-1310.

130. Wood DA., (2002) Preventing clinical heart failure: the rationale and scientific evidence. *Heart* 88 Suppl. 2: 15-22.
131. Wright SP., (2003) Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 42: 1793-1800.
132. Wu A, (2001) B-Type natriuretic peptide and its clinical utility in patients with heart failure. *Medical Laboratory Observer* 10: 10-14.
133. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, (1996) Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 28: 988-994.
134. Zellner C, Protter AA, Ko E, (1999) Coronary vasodilator effects of BNP; mechanisms of action in coronary conductance resistance arteries. *Am J Physiol* 276: H1049-H1057.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Circulus vitiosus der chronischen Herzinsuffizienz	31
Abbildung 2	Effekte eines Training bei chronischer Herzinsuffizienz	37
Abbildung 3	Algorithmus für die Diagnose Herzinsuffizienz	41
Abbildung 4	Aminosäurenstruktur der ANP und BNP	46
Abbildung 5	Aminosäurenstruktur der CNP	47
Abbildung 6	Synthese des natriuretischen B-Type Peptide modifiziert nach Hunt	49
Abbildung 7	BNP und NT-proBNP vor und nach Dialyse	50
Abbildung 8	Physiologie des BNP	51
Abbildung 9	BNP vs. Ursache der Atemnot modifiziert nach Dao	53
Abbildung 10	BNP vs. NYHA Klassifikation modifiziert nach Maisel	55
Abbildung 11	Zusammenhang der prädiktiven Werte (Sensitivität und Spezifität) in Abhängigkeit von gewählten Cut-off-Konzentration modifiziert nach Maisel	58
Abbildung 12	Flow Chart des Patienteneinschlusses	72
Abbildung 13	Eingeschlossene Patienten	73
Abbildung 14	BNP-Werte im Behandlungsverlauf bei operierten Patienten	97
Abbildung 15	BNP-Werte im Behandlungsverlauf bei nichtoperierten Patienten	98
Abbildung 16	BNP-Spiegel bei operierten / nichtoperierten Patienten	99
Abbildung 17	Korrelation der BNP-Werte bei Aufnahme und des Herz-Lunge Quotienten	100
Abbildung 18	Korrelation der BNP-Werte bei Aufnahme und LVEDD	101
Abbildung 19	Korrelation der BNP-Werte bei Aufnahme und EF	101

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Framingham – Kriterien für die klinische Diagnose einer Herzinsuffizienz	13
Tabelle 2	Inzidenz der Herzinsuffizienz	18
Tabelle 3	Häufigkeit ätiologischer Faktoren bei der Entwicklung der Herzinsuffizienz	19
Tabelle 4	Vergleich des Risikos über die nächsten Jahre oder die gesamte Verbleibende Lebenszeit für eine Herzinsuffizienz	20
Tabelle 5	Daten aus dem MONICA-Register Augsburg für die deutsche Bevölkerung über das relative Risiko des Auftretens einer diastolischen Herzinsuffizienz	20
Tabelle 6	Eckwerte der BNP Bestimmung / Kosten- Effektivität einer Screening Untersuchung mit BNP-Vortestung und Echokardiographie im Falle eines positiven BNP-Ergebnisses in verschiedenen Patientenkollektiven	23
Tabelle 7	Chronische Herzinsuffizienz, wichtige kardiale und extrakardiale Veränderungen (nach Weil, Schunkert, 2006)	27
Tabelle 8	Therapieempfehlung Deutsche Gesellschaft für Kardiologie	35
Tabelle 9	Neurohumorale und immunmodulierende Systeme als Biomarker bei Herzinsuffizienz modifiziert nach Haass	43
Tabelle 10	Vergleich BNP (aktives Hormon) und NT-proBNP (physiologisch inaktiv)	49
Tabelle 11	Mögliche Fehlerquellen bei Bestimmung von kardialen Marker	64
Tabelle 12	Patienten Gesamtkollektiv	71
Tabelle 13	Studienkollektiv	73
Tabelle 14	Standardisierter Herzinsuffizienz Score adaptiert nach Framingham-Kriterien zur Diagnose der Herzinsuffizienz	74
Tabelle 15	Parameter der transthorakalen Echokardiographie	75
Tabelle 16	Untersuchungsparameter	77
Tabelle 17	Mittlere Alter der operierten und nichtoperierten Patienten	79
Tabelle 18	Mittelwert der Zeitspanne zwischen Operation / Intervention und BNP Bestimmung	79

Tabelle 19	Verlaufsanalyse der Untersuchungsparameter bei Patienten nach PTCA / Stentimplantation n=104	80
Tabelle 20	Verlaufsanalyse der Untersuchungsparameter bei Patienten nach Herzoperation n=205	85
Tabelle 21	BNP-Werte bei den statistisch untersuchten Gruppen	94
Tabelle 22	Mittlere BNP-Werte bei Aufnahme der Gruppe 1	95
Tabelle 23	Mittlere BNP-Werte bei Aufnahme der Gruppe 2	95
Tabelle 24	Mittlere BNP-Werte bei Aufnahme der Gruppe 3	96
Tabelle 25	Mittlere BNP-Werte, Ejektionfraktion, Alter in 3 Patienten Gruppen	96
Tabelle 26	Erhobene sonstige Laborparameter mit Minimum, Maximum, Mittelwert bei Aufnahme	100

## **9. Publikation**

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht

M. Dumitriu, R. Goergen, H.X. Wieser ( 2004 ) Einfluß der Herzoperation auf den BNP-Spiegel – Vergleich operierte/ nichtoperierte Patienten während der Frührehabilitation. Herzmedizin 21 Nr.2: 110, 112.

Diese Publikation ist der Arbeit als Sonderdruck beigelegt.

## **10. Danksagung**

Bedanken möchte ich mich bei allen, die diese Doktorarbeit ermöglicht und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Thomas Marth für die theoretische und methodische Betreuung der Arbeit bedanken. Durch seine Kompetenz, konstruktive Kritik und Erfahrung ermöglichte er die Durchführung der Arbeit maßgeblich.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Böhm für die Begutachtung meiner Dissertation.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Marius Dumitriu für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bedanken.

Ganz besonderen Dank schulde ich meiner Familie, die während der Arbeit allzeit den Rücken gestärkt hat.

Herrn Dr. med. Robert Goergen spreche ich meinen Dank aus, für die Hilfe manche statistische Hürde zu nehmen.

Ebenso danke ich den vielen Ärztinnen und Ärzten der kardiologischen Klinik Kues in Bernkastel-Kues für die Mitbetreuung der Patienten.

Den Mitarbeiter aus dem klinischen Labor des Kues-Klinikums danke ich für die Einführung in das Testsystem, dessen Verwendung und der Erklärung des Testablaufes.

Zu besonderem Dank bin ich den Patienten für ihre freundliche Kooperation und ihr Einverständnis mit den Blutabnahmen verpflichtet.

## **11. Lebenslauf**

### **Persönliche Daten :**

Name: Malgorzata Szot-Herges  
Geboren am: 22.02.1963 in Dzierzoniow ( Polen )  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Adresse: Im Mittelweg 23  
54492 Zeltingen-Rachtig

### **Werdegang:**

1970 – 1978 Besuch der Ludwik Warynski Grundschule in Pustkow Wilczkowski  
1978 – 1983 Besuch der Helena Nagorska Medizinischen Lyzeum in Wroclaw  
09.06.1983 Abitur am Medizinischen Lyzeum in Wroclaw  
01.10.1984 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Medizinischen  
Fakultät Schlesischen – Ludwik – Warynski Medizinakademie  
Katowice  
1991 Abschluss des Hochschulstudiums, Diplom der Medizinerin  
1991 – 1992 Ärztin im Praktikum an den Uni – Kliniken Wroclaw  
27.07.2000 Approbation als Ärztin, erteilt durch Landesamt für Soziales,  
Jugend und Versorgung des Landes Rheinland – Pfalz  
1995 – 2006 Tätigkeiten als Assistenzärztin in der Psychosomatik, Orthopädie,  
Kardiologie des REHA – Zentrums Bernkastel – Kues  
2006 – 2009 Tätigkeit als Assistenzärztin in der Abteilung Innere Medizin am St.  
Josef Krankenhaus Zell / Mosel  
26.11.2008 Bestehen der Facharztprüfung für Innere Medizin, Ärztekammer  
Koblenz