

**Freisetzungskinetik des N-terminalen pro-B-Typ  
natriuretischen Peptids im klinischen Myokardinfarktmodell**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Paszko, Agata Katarzyna

aus Breslau (Polen)

Gießen (2018)

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen  
und ihres Fachbereiches Medizin  
Abteilung für Kardiologie  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Christian W. Hamm

1. Gutachter: Prof. Dr. Christoph Liebetrau
2. Gutachter: Prof. Dr. Rainer Schulz

Tag der Disputation: 04.06.2019

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Der akute Myokardinfarkt .....	2
1.1.1	Pathophysiologie .....	2
1.1.2	Klinische Definitionen .....	4
1.1.3	Diagnostik, Risikostratifizierung und Therapie .....	6
1.1.4	Myokardiale Biomarker .....	9
1.2	Natriuretische Peptide.....	10
1.2.1	Synthese, Freisetzung und Wirkung von BNP.....	11
1.2.2	NT-proBNP zur Diagnostik und Risikostratifizierung.....	15
1.3	Fragestellung .....	16
2	Patienten und Methodik .....	17
2.1	Patientenselektion.....	17
2.2	Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie .....	17
2.3	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie .....	19
2.4	Blutentnahmen und Laboranalyse .....	20
2.5	Statistische Analyse.....	21
3	Ergebnisse .....	22
3.1	Basisdaten.....	22
3.2	Untersuchungsergebnisse .....	25
4	Diskussion.....	30
4.1	Diskussion der Ergebnisse.....	31
4.2	Die Ergebnisse im Kontext anderer Studien.....	33
4.2.1	NT-proBNP und BNP .....	34
4.2.2	NT-proBNP in der ACS-Diagnostik .....	35
4.2.3	NT-proBNP zur Risikostratifizierung .....	36

4.3	Schlussfolgerung .....	39
4.4	Limitationen.....	40
5	Zusammenfassung.....	42
6	Summary .....	43
7	Abkürzungsverzeichnis .....	44
8	Abbildungsverzeichnis .....	46
9	Tabellenverzeichnis.....	47
10	Literaturverzeichnis.....	48
11	Publikationsverzeichnis.....	59
12	Ehrenwörtliche Erklärung .....	60
13	Danksagung.....	61

# 1 EINLEITUNG

Der akute Myokardinfarkt (AMI), als kritische Phase einer koronaren Herzkrankheit (KHK), stellt eine der häufigsten Todesursachen in der industrialisierten Welt dar [70][69][34]. Der Diagnostik und der Risikostratifizierung sowie der unverzüglichen Therapie des AMIs kommt deshalb große klinische Bedeutung zu. In der biochemischen Diagnostik des akuten Koronarsyndroms (ACS) sind vor allem die kardialen Troponine I und T zu nennen (cTnI und cTnT) [98][90][80]. Begleitend finden die natriuretischen Peptide (BNP und NT-proBNP) bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen Anwendung und haben seit mittlerweile mehr als einem Jahrzehnt in der Diagnostik und Prognosebestimmung der Linksherzinsuffizienz Eingang in die Klinik gefunden [93][71][100].

Verschiedene pathophysiologische Mechanismen führen zur Freisetzung der natriuretischen Peptide [20]. Grundlagenwissenschaftliche und klinische Daten zeigten, dass die natriuretischen Peptide ebenfalls sensible Marker für die myokardiale Ischämie sind [65][17][38][52]. Eine persistierende myokardiale Ischämie führt zu einer Myokardnekrose, gefolgt von einer transienten oder permanenten myokardialen Dysfunktion. Die Freisetzung der natriuretischen Peptide bei Patienten mit einem AMI ist also sowohl auf eine direkte Freisetzung im Rahmen der Ischämie als auch auf eine vermehrte Wandspannung aufgrund von Volumenexpansion und Druckbelastung des belasteten Ventrikels zurückzuführen. Somit können erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen auf eine subklinisch induzierte Myokardischämie bei Patienten mit KHK hindeuten [66][89]. In diesem Kontext könnte die serielle Messung von NT-proBNP zur Identifizierung von Risikopatienten mit ACS bedeutsam sein [43]. Jedoch ist der beste Zeitpunkt zur Bestimmung der natriuretischen Peptide bisher unklar [59][99]. Angesichts der prognostischen Wertigkeit der natriuretischen Peptide ist die Kenntnis über die Freisetzungskinetik möglicherweise bedeutend, um die Ausgangs- und Verlaufskonzentrationen von Patienten mit AMI besser interpretieren zu können. In der vorliegenden Arbeit wurde ein humanes Infarktmodell genutzt, um die Freisetzungskinetik von NT-proBNP aufzuzeigen.

## **1.1 Der akute Myokardinfarkt**

Kardiovaskuläre Erkrankungen, vor allem die KHK mit ihren Folgen, stellen in Deutschland, wie auch in anderen Industriestaaten, die häufigste Todesursache dar. Diese Entwicklung wird sich in den kommenden Jahren auch auf Schwellenländer ausweiten [12]. Derzeit erleiden jährlich ca. 280.000 Menschen in Deutschland einen AMI [41]. Im Jahr 2012 war die chronische ischämische Herzerkrankung für 8,2% aller Todesfälle verantwortlich, gefolgt vom AMI mit 6%. Beide Krankheitsbilder zusammen führten zum Tod von etwa 124.000 Menschen [103]. Die Angina pectoris (AP) als Leitsymptom der KHK und des AMI war die vierthäufigste Hauptdiagnose vollstationär behandelter männlicher Patienten [104]. Diese epidemiologischen Daten und Fakten unterstreichen die Wichtigkeit und zentrale Bedeutung einer erfolgreichen Risikostratifizierung der Patienten mit AMI im klinischen Alltag.

### **1.1.1 Pathophysiologie**

Die meisten AMI sind Folge einer bestehenden KHK, also der Manifestation der Atherosklerose an großen und mittleren Koronargefäßen, mit Plaqueruptur und einer darauffolgenden thrombotischen Okklusion einer Koronararterie [82][32].

Der Atherosklerose liegt ein komplexer, fibro-proliferativer, entzündlicher Prozess der Gefäßintima zugrunde. Am Anfang dieses Prozesses steht eine Schädigung des Endothels [81]. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypercholesterinämie, Hypertonie, freie Radikale durch Nikotinabusus, Diabetes mellitus, sowie oxidativer Stress können die Endotheldysfunktion induzieren. Als Folge werden biochemische und molekulare Mechanismen zur Reduzierung des Blutflusses und zur Reparatur der Gefäßwand ausgelöst. Dabei kommt es zur Störung endothel-vermittelter Vasodilatation, erhöhter Expression von Adhäsionsmolekülen und der Anlagerung von Thrombozyten [7][23]. Es werden Mediatorsubstanzen freigesetzt, die die Einwanderung und Proliferation von glatten Muskelzellen, Leukozyten und Monozyten in die Intima begünstigen. Monozyten differenzieren zu Makrophagen, die oxidierte Low-Density-Lipoproteine (LDL) aufnehmen und sich zu sogenannten „Schaumzellen“ wandeln, die weiterhin pro-inflammatorische Mediatoren freisetzen. Makroskopisch werden sie als gelbliche Fettstreifen, „fatty streaks“, vor allem an Stellen der Blutflussänderung sichtbar.

Makrophagen und glatte Muskelzellen produzieren auch Komponenten der extrazellulären Matrix wodurch es im weiteren Verlauf zur fibrotischen Umwandlung der Intima kommt. Wiederholte Endothelschädigungen sorgen dafür, dass dieser Vorgang aufrechterhalten wird, aus dem letztlich die Bildung einer lipidreichen Plaque resultiert [81][7][23].

Anfangs führt die Vergrößerung der Plaque nicht direkt zu einer Lumenverkleinerung. Durch positives Remodelling (Glagov-Phänomen) kommt es zu einem Gefäßwachstum mit Umfangvermehrung und damit zur kompensatorischen Zunahme des Lumens. Erst ab einer Plaquegröße von 70-80%, bezogen auf den Gefäßdurchmesser, kann diese nicht mehr kompensiert werden [31].

Die KHK mit hämodynamisch relevanter Stenosierung eines oder mehrerer Koronararterien äußert sich klinisch oft als stabile AP, verläuft aber selten tödlich. Dagegen spielt die Plaqueruptur mit nachfolgender Thrombosebildung eine entscheidende Rolle in der Pathogenese akut lebensbedrohlicher Ereignisse [32]. Erhöhte mechanische Beanspruchung, aber auch andere Veränderungen wie Inflammation oder Hyperkoagulabilität können eine Plaqueerosion bzw. -ruptur hervorrufen, die wiederum die Gerinnungskaskade aktiviert und in einer Thrombusbildung resultiert. Die Zusammensetzung der Plaque ist ausschlaggebender für die Vulnerabilität und Rupturneigung als die Plaquegröße und damit die eigentliche Stenose. Stabile Plaques sind meist kollagenreicher, härter und mit einer dickeren Kappe versehen, während vulnerable oder „high-risk“ Plaques lipid- und makrophagenreicher sind und mit einer dünnen fibrösen Kappe überzogen sind [23][31]. Zwar okkludieren hochgradige Stenosen häufiger, da jedoch leichte und mäßige Stenosen in größerer Anzahl vorkommen und seltener mit Kollateralbildung assoziiert sind, führen diese häufiger zum Verschluss durch Ruptur einer vulnerablen Plaque [33][45]. An komplizierte Plaques angelagerte Thromben können auch immer wieder ausgeschwemmt werden und zu rezidivierenden Mikroembolien führen [31]. Durch die Lumeneinengung des stenosierten Gefäßes wird die Koronarreserve, die Differenz zwischen Ruhe- und Maximaldurchblutung, gesenkt. Wird nun der Sauerstoffverbrauch zum Beispiel bei Belastung erhöht oder ein Koronargefäß durch einen Thrombus akut stenosierte oder gar verschlossen, führt dies zu einer Ischämie des betroffenen Myokardareals mit darauffolgenden Veränderungen des metabolischen Milieus, einer diastolischen und im Verlauf auch einer systolischen Dysfunktion, EKG-

Veränderungen, pectanginösen Beschwerden sowie eventuell zum Myokardinfarkt mit Myokardnekrose und Funktionsverlust [7][27]. Seltener kann eine Myokardischämie durch andere nicht-atherothrombotische Prozesse hervorgerufen werden wie zum Beispiel durch Vasospasmen, koronare Entzündungsvorgänge, Mechanismen, die mit einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs einhergehen (Fieber, Tachykardien, plötzlicher emotionaler Stress, erhöhte Nachlast) sowie durch ein reduziertes Sauerstoffangebot (Anämie, Methämoglobinämie, Hypoxämie) [12][28].

Unter normalen Bedingungen steht die aerobe Energiegewinnung im Vordergrund. Bei akuter Myokardischämie sinkt das Sauerstoffangebot signifikant, die mitochondriale oxidative Phosphorylierung wird innerhalb von Sekunden eingeschränkt, das ATP-Angebot sinkt und die Myokardkontraktilität wird limitiert. Kompensatorisch wird die anaerobe Glykolyse für die ATP-Gewinnung gesteigert, was zur Akkumulation von Wasserstoffionen, Laktat und anderen Metaboliten führt, die eine intrazelluläre Azidose und Inhibierung des energetischen Metabolismus nach sich ziehen. Durch den ATP-Mangel werden ATP-abhängige Ionenpumpen inhibiert, wodurch es zu Elektrolytverschiebungen kommt, die im EKG sichtbar werden können. Als Folge kommt es zur Zellschwellung, Membranpermeabilität, Membran- und Organellenschädigung und Veränderungen der Erregbarkeit. Anfangs können die Veränderungen noch reversibel sein. Im weiteren Verlauf werden Proteasen sowie Lysophospholipide aktiviert, freie Fettsäuren und toxische Sauerstoffradikale freigesetzt, was eine weitere Membran- und Organellenschädigung zur Folge hat und schließlich zum Zelltod durch Nekrose oder Apoptose führt. Der Myokardinfarkt entwickelt sich innerhalb von drei bis vier Stunden als „Wavefront“ vom Subendokard zum Subepikard soweit die Reperfusion nicht gewährleistet wird. Die Nekrose der Kardiomyozyten triggert eine inflammatorische Reaktion mit darauffolgender Heilung und Remodelling [27][15]. Die Prognose wird durch die Infarktgröße bestimmt. Diese ist hauptsächlich abhängig von der Dauer und Ausprägung der Ischämie, der Größe des myokardialen „bed-at-risk“ und vorhandener Kollateralflüsse [15].

### **1.1.2 Klinische Definitionen**

Für die klinische Diagnostik und bestmögliche Therapie ist eine einheitliche Definition essentiell. Über viele Jahre galt die WHO-Definition als Goldstandard, die den



Myokardinfarkt durch zwei von drei Merkmalen charakterisierte: typische Symptome, eindeutige EKG-Veränderungen und Enzymanstiege. Die Entwicklung neuer sensitiver Biomarker und präziser Bildgebungsverfahren sowie der Bedarf einer einheitlicheren Definition haben im Jahr 2000 zur Veröffentlichung eines gemeinsamen Dokuments der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und des American College of Cardiology (ACC) geführt.

Darin wird der Myokardinfarkt als ein lebensbedrohliches Ereignis charakterisiert, das durch die lokale Nekrose von Myokardgewebe als Folge einer anhaltenden Ischämie zur vorübergehenden oder permanenten Myokarddysfunktion führt. Die Ischämie ist gekennzeichnet durch einen reduzierten arteriellen Blutfluss, der zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch führt. Man unterscheidet zwischen akutem und abgelaufenen Infarkt sowie nach Größe. Ein wichtiger Bestandteil der Neudefinition war der typische Anstieg bzw. Abfall biochemischer Nekrosemarker, vorzugsweise des kardialen Troponins (cTn), über die 99. Perzentile einer Kontrollgruppe als Nachweis einer myokardialen Nekrose, wenn dieser im Zusammenhang mit typischer Symptomatik (z.B. AP-Beschwerden) oder charakteristischen EKG-Veränderungen auftrat. Als Marker zweiter Wahl galt die herzspezifische Kreatinkinase (CK-MB). Bedingt durch die hohe Spezifität und Sensitivität dieser Biomarker war es nun möglich auch mikroskopische Zonen von Myokardnekrosen zu erkennen. Auch bildgebende Verfahren (Echokardiographie, Angiographie, SPECT-CT) wurden zur Diagnosefindung hinzugezogen [2]. 2007 wurde ein weiteres Konsensdokument durch ein Expertengremium der ESC/ACC/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) veröffentlicht. Eine relevante Aktualisierung war die Einführung einer klinischen Klassifizierung verschiedener Myokardinfarkttypen (Tabelle 1) [92]. 2012 wurde die dritte allgemeine Definition des Myokardinfarkts veröffentlicht. Die wesentlichen Neuerungen betreffen Patienten mit Myokardinfarkt nach Koronarintervention oder Bypassoperation. Zudem wird nun explizit die Bestimmung des cTn gefordert und es wird detaillierter auf Differentialdiagnosen bei pathologisch erhöhten cTn-Werten eingegangen [90][84]. Die aktuellste vierte allgemeine Definition von 2018 differenziert explizit zwischen myokardialem Infarkt und myokardialer Schädigung, empfiehlt die Nutzung von hochsensitiven (hs) cTn-Assays und unterstützt die Rolle von bildgebenden Verfahren [91].

**Tabelle 1:** Klinische Klassifikation verschiedener Myokardinfarkttypen entsprechend der universellen Klassifikation des Myokardinfarktes

Typ	Definition
1	Spontaner Myokardinfarkt als Folge einer Ischämie aufgrund eines primären koronaren Ereignisses wie Plaqueruptur, -erosion, -fissur bzw. -dissektion
2	Sekundärer Infarkt als Folge einer Ischämie entweder durch erhöhten Sauerstoffbedarf oder vermindertes Angebot wie Koronarspasmus, Koronarembolie, Anämie, Arrhythmien, Hyper-, und Hypotension
3	Plötzlicher Herztod, einschließlich Herzstillstand, in Zusammenhang mit klinischer Symptomatik, typischen EKG-Veränderungen (ST-Hebungen oder Linksschenkelblock) oder Nachweis eines Koronarthrombus (durch Angiographie oder Autopsie) zu einem Zeitpunkt, zu dem eine Bestimmung der Biomarker nicht möglich oder noch kein Anstieg zu erwarten war
4a	Myokardinfarkt im Zusammenhang mit einer Koronarintervention
4b	Myokardinfarkt als Folge einer akuten Stentthrombose (dokumentiert durch Angiographie oder Autopsie)
5	Myokardinfarkt in Assoziation mit einer Bypassoperation

### 1.1.3 Diagnostik, Risikostratifizierung und Therapie

Unter dem Begriff ACS versteht man ein Spektrum von klinisch lebensbedrohlichen Manifestationen, die die instabile AP und den AMI mit Unterteilung in ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) umfassen. Die richtige Zuteilung in eine dieser Gruppen ist ausschlaggebend für die Risikostratifizierung und die zielgerechte therapeutische Behandlung.

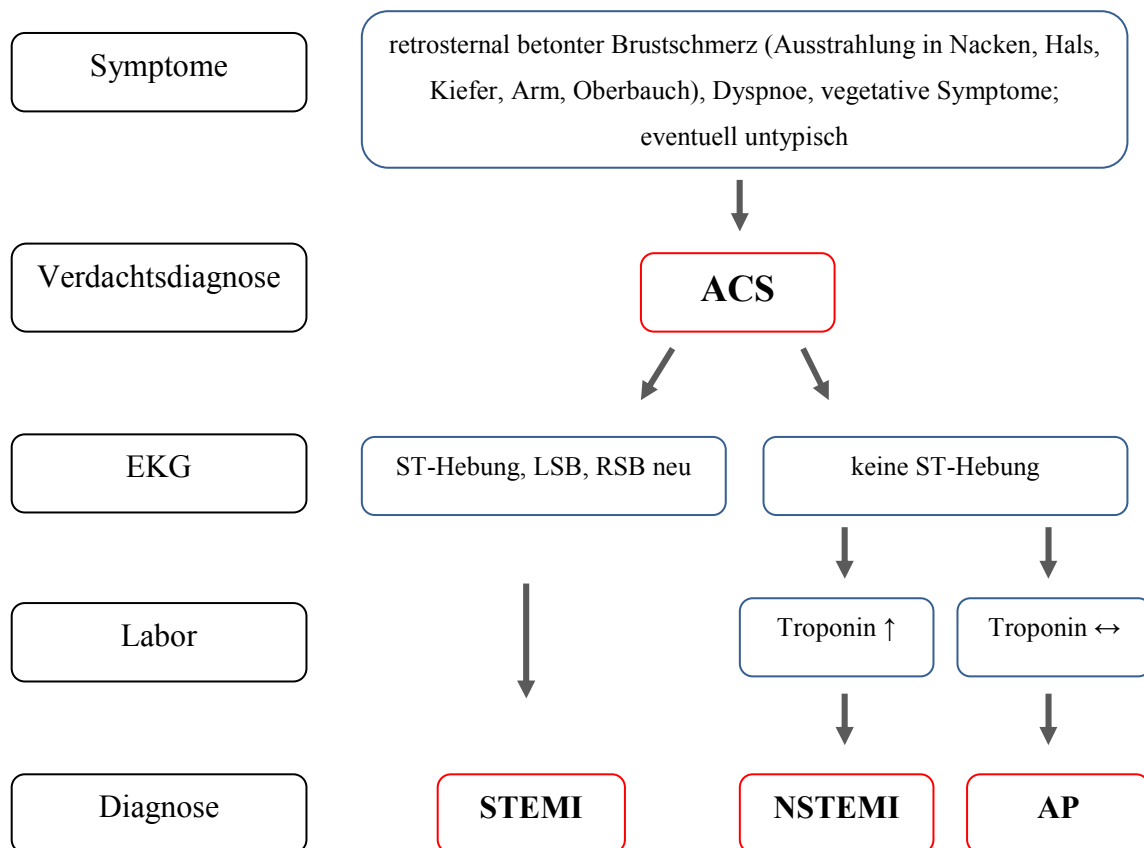
Die Diagnostik stützt sich auf klinischer Symptomatik mit plötzlich auftretendem, länger anhaltendem (>20min), retrosternal betonten Brustschmerz als Leitsymptom, häufig mit Ausstrahlung in Nacken, Hals, Kiefer, Arm oder Oberbauch und eventuell in Verbindung mit Dyspnoe, Schweißausbruch, Übelkeit sowie anderen vegetativen Reaktionen. Die Symptomatik kann jedoch vor allem bei älteren Menschen, Frauen und Patienten mit Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz oder Demenz untypisch sein. Ein klinischer Verdacht auf ACS muss folgendes Vorgehen nach sich ziehen:

Schreiben und Befunden eines 12-Kanal-EKGs innerhalb von 10 Minuten nach medizinischem Erstkontakt, Überwachung des Patienten und Blutentnahme für die Messung myokardialer Nekrosemarker cTnI oder cTnT. Die STEMI-Diagnose stützt sich allein auf das Vorliegen persistierender ST-Hebung (> 20 min) oder eines neu aufgetretenen kompletten Links- (LSB) beziehungsweise Rechtsschenkelblocks (RSB). Ein STEMI entwickelt sich meistens aufgrund der totalen Okklusion einer Koronararterie und ist laut Leitlinien eine Indikation zur sofortigen Reperfusionstherapie vorzugsweise durch perkutane Koronarintervention (PCI) und wenn diese nicht verfügbar ist mittels thrombolytischer Therapie. Da sich ein deutlicher Überlebensvorteil durch die primäre PCI gezeigt hat, darf die Therapie keinesfalls durch Abwarten eines Anstiegs infarktspezifischer Biomarker verzögert werden. Infarktgröße und Prognose hängen von der effektiven Wiedereröffnung des Gefäßes und der Zeit bis zum Wiederherstellen des Blutflusses ab [88].

Ist das EKG unspezifisch, so wird die cTn-Messung zur Differenzierung zwischen NSTEMI und instabiler AP herangezogen. Nach einem ersten Messwert sollte eine weitere Messung innerhalb von drei Stunden erfolgen, bei hs-cTn-Tests bereits nach einer beziehungsweise drei Stunden. Für die NSTEMI Diagnose ist eine cTn-Messung oberhalb der 99. Perzentile sowie ein relevanter Anstieg oder Abfall (20-50% je nach Ausgangskonzentration) in der Folgemessung notwendig [80][1][42].

Patienten mit NSTEMI weisen ein breites Spektrum hinsichtlich Risiko und Prognose auf. Eine Risikostratifizierung ist grundlegend, um die richtige Akut- und Langzeittherapie einzuleiten. Es ist wichtig, die Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko und erhöhtem Risiko weiterer ischämischer Ereignisse zu identifizieren, gleichzeitig aber auch therapiebedingte Komplikationen und unnötige Krankenhausaufenthalte zu vermeiden. Zur Risikostratifizierung wird das klinische Bild, das Ansprechen auf die antianginöse Therapie, das EKG, die Echokardiographie, die Biomarker, ischämische Risikoscores sowie optional eine weitere Bildgebung, herangezogen. Unter den Risikoscores hat sich der GRACE-Score klinisch etabliert. Er schätzt anhand von acht Kriterien die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes, nach sechs Monaten sowie nach einem und nach drei Jahren ab. Primäre Risikokriterien sind ein relevanter cTn-Anstieg und dynamische Veränderungen der ST-Strecke oder P-Welle im EKG. Diabetes mellitus, höheres Alter, Niereninsuffizienz, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion, frühe Postinfarktangina, hämodynamische Instabilität,

Rhythmusstörungen und Anämie sind weitere Risikomerkmale. Bei allen Patienten wird eine antithrombozytäre und antikoagulative Therapie, Analgesie und Herzrhythmuskontrolle eingeleitet. Bei Patienten mit NSTEMI ohne Risikomerkmale ist eine konservative Therapie anzustreben, während Patienten mit erhöhtem Risikoprofil zeitnah einer Koronarangiographie mit Revaskularisation unterzogen werden sollten [80][1][42].



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der ACS Diagnostik

Obwohl die Versorgung von ACS-Patienten in den letzten Jahren stetig modifiziert wurde, ist die Sechs-Monats-Letalität, mit ungefähr 12%, weiterhin beträchtlich [88]. Ziel von zeitgerechter Risikostratifizierung mit nachfolgender Therapie ist einerseits die Senkung der Mortalität, aber auch die Verringerung der Infarktgröße, die Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion und die Vermeidung weiterer vielfältiger Komplikationen eines Infarktes wie strukturelle Komplikationen (Ruptur der freien Myokardwand, Papillarmuskelabriss, Ventrikelseptumdefekt), Perikarderguss, Perikarditis, Herzrhythmusstörungen, Dressler-Syndrom und kardiogener Schock [7].

### 1.1.4 Myokardiale Biomarker

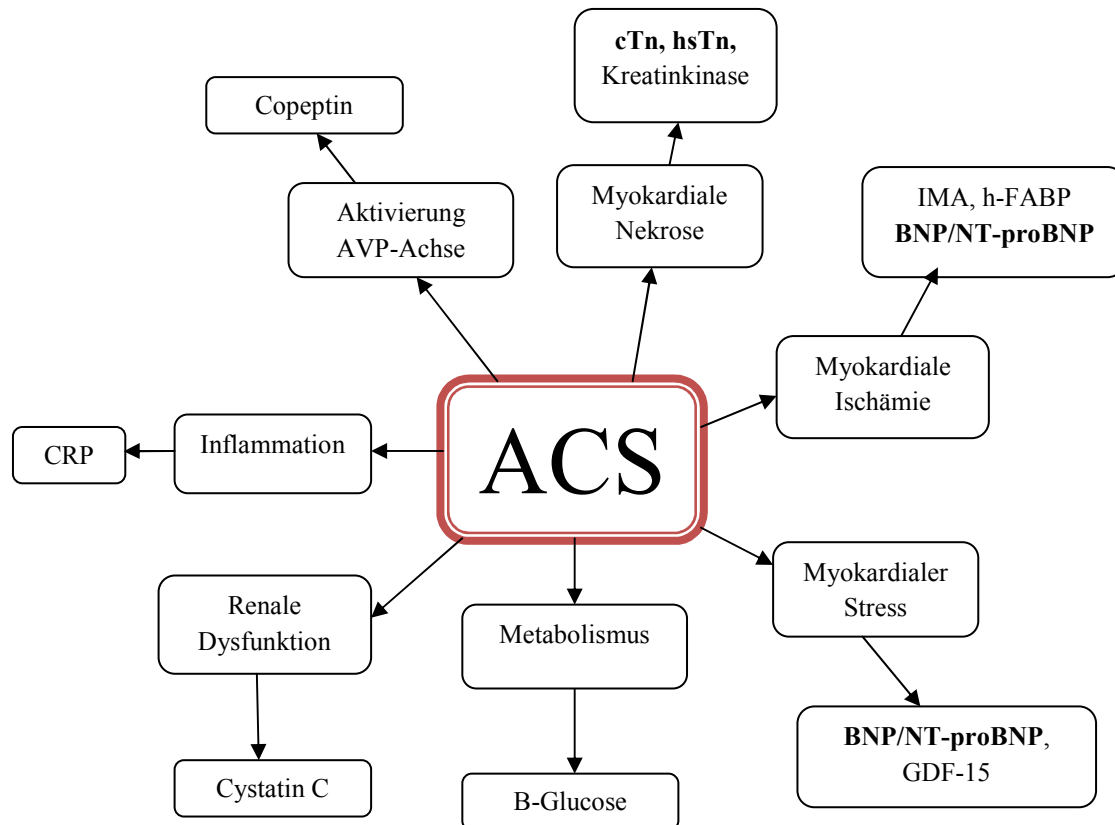
Biomarker sind charakteristische biologische und dynamische Merkmale (Zelle, Genprodukt, bestimmtes Molekül, Enzyme oder Hormon), die quantitativ messbar sind. Sie können auf einen physiologischen oder pathologischen Prozess im Körper hindeuten und damit potentiell Hinweise auf eine Erkrankung und deren Verlauf liefern [77]. Sie spiegeln unterschiedliche Informationen über die Entwicklung einer Erkrankung wider und werden divers eingesetzt für die frühe Risikoeinschätzung, Screening, Diagnostik, Staging, Prognoseeinschätzung sowie Therapiemonitoring [36]. Ein idealer myokardialer Marker zur Infarkt-diagnostik sollte folgende Merkmale aufweisen:

- Myokardspezifität: hohe Konzentrationen im Myokard, aber nicht in anderen Geweben
- Hohe Sensitivität (zur Feststellung geringer Schäden) und Spezifität
- Differenzierung zwischen reversibler und irreversibler Schädigung
- Eignung zur frühen und späten Diagnose
- Eignung zur Wahl und Monitoring der Therapie
- Einschätzung der Infarktgröße und Prognosestratifizierung
- Schnelle Freisetzung und ausreichend langes Verbleiben im Serum für ein angemessenes Diagnostikfenster
- Möglichkeit der schnellen und kostengünstigen quantitativen Messung [58][60].

Bisher gibt es keinen Biomarker, der alle Anforderungen zu 100% erfüllt. Deswegen könnte eine Kombination von verschiedenen Biomarkern nötig sein [60].

cTn weisen viele der oben genannten Merkmale auf und sind somit fest in der Diagnostik des AMI etabliert [77]. Dabei handelt es sich um Proteinkomplexe, die Bestandteil des dünnen Aktinfilaments in Kardiomyozyten sind. Sie bestehen aus drei Untereinheiten: cTnC (Kalzium-bindend), cTnT (Tropomyosin-bindend), cTnI (inhibitorisch) und sind für die Übersetzung eines kalziumgetriggerten, exzitatorischen Signals in eine Kontraktion der Aktin- und Myosinfilamente verantwortlich. Im Rahmen einer Myokardzellnekrose wird cTn ins Blut freigesetzt. Sowohl cTnT als auch cTnI sind myokardspezifisch, nicht aber infarktspezifisch und somit können auch andere kardiale Erkrankungen zu ihrer Erhöhung führen. Neben der zentralen Rolle in der Diagnostik haben sie auch eine prognostische Bedeutung. Allerdings ist mit der

Einführung von hs-cTn-Tests die Spezifität gesunken, so dass die klinische Einschätzung zusätzlich zur Biomarkermessung von großer Bedeutung ist. Um die gesunkene Spezifität der hs-cTn-Tests auszugleichen, wird in den letzten Jahren die sogenannte Multimarker-Strategie vorgeschlagen [49]. Einen festen Platz hat diese Strategie im klinischen Alltag jedoch bisher nicht gewonnen [80][58]. Diverse Pathomechanismen können zur Ausschüttung unterschiedlicher kardialer Marker führen [58]:



**Abbildung 2:** Ausgewählte Pathomechanismen unterschiedlicher kardialer Biomarker  
 AVP: Arginin-Vasopressin; GDF-15: growth-differentiation factor 15; h-FABP: heart fatty-acid-binding protein; IMA: ischemia modified albumin

## 1.2 Natriuretische Peptide

Anfang der 1980er Jahre haben De Bold et al. beobachtet, dass atriale Myozyten, in denen Speichergranula mit ungewisser Funktion schon bekannt waren, einen raschen diuretischen, natriuretischen, vasodilatatorischen und hypotensiven Effekt zeigten, wenn diese in Ratten injiziert wurden. Diese Erkenntnis führte zur Entdeckung des

atrialen natriuretischen Faktors als kardiales Hormon und der endokrinen Funktion des Herzens [14].

Seither wurden mehrere natriuretische Peptide identifiziert und deren Struktur, Wirkmechanismus und Funktion untersucht. Die bisher bedeutendsten natriuretischen Peptide sind das atriale natriuretische Peptid (ANP), das B-Typ natriuretische Peptid (BNP), das C-Typ natriuretische Peptid (CNP) und Urodilatin, die einen ähnlichen Aufbau (mit jeweils einer 17-Aminosäure-Ringstruktur und Disulfidbrücke besitzen), jedoch unterschiedlicher Distribution und Regulation unterliegen [55].

ANP wird hauptsächlich in atrialen Myozyten produziert, gespeichert und zum Beispiel bei erhöhter Wandspannung durch ansteigendes intravaskuläres Volumen freigesetzt, bei Neugeborenen und Patienten mit hypertrophiertem Ventrikel vermehrt auch aus Ventrikelmiozyten. Das CNP dagegen wird vorwiegend im zentralen Nervensystem und in der Hypophyse, aber auch in den Nieren und in den vaskulären Endothelzellen produziert [20][55][26][63]. BNP, auch brain natriuretic peptide, wurde erstmals aus Schweinegehirnen isoliert. Es kommt beim Menschen aber vor allem im Myokard vor. In den letzten Jahren hat sich BNP als aussagekräftiger Biomarker kardialer Funktion entlarvt [40].

### **1.2.1 Synthese, Freisetzung und Wirkung von BNP**

BNP wird in Kardiomyozyten wie auch Fibroblasten der Vorhöfe und Ventrikel exprimiert. Durch seine größere Muskelmasse ist der Ventrikel jedoch Hauptsyntheseort. Im Gegensatz zum ANP, welches in Sekretionsvesikeln gespeichert wird, wird BNP nur in geringerem Umfang gespeichert und vielmehr schubweise synthetisiert und sezerniert [20][63][40][72].

BNP gilt hauptsächlich als Gegenregulator bei erhöhter Wandspannung der Ventrikel durch Volumenüberschuss oder Druckbelastung [40]. Unabhängig davon, können aber auch myokardiale Hypoxie und Ischämie, ebenso neurohumorale Stimuli durch Endothelin-1, Angiotensin II, Vasopressin, adrenerge Agonisten, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, manche Wachstumshormone oder Zytokine zur erhöhten Freisetzung des kardialen Hormons führen [20][63][40][21].

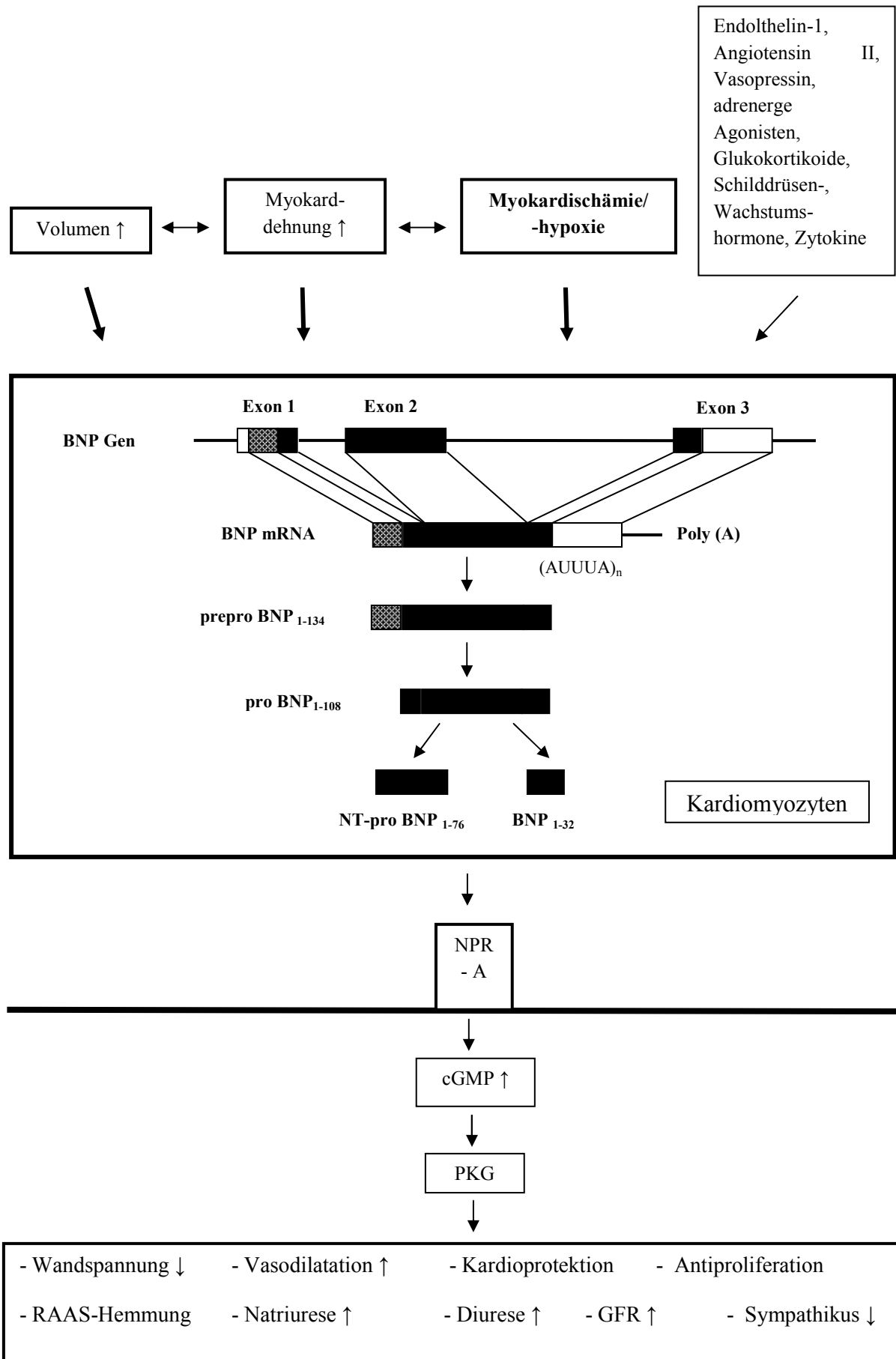
Es wird davon ausgegangen, dass die Regulation der Freisetzung hauptsächlich auf Ebene der Genexpression stattfindet [63]. Nach der Translation entsteht zunächst das Peptid pre-proBNP<sub>1-134</sub>, welches durch Abspaltung einer Aminosäuresequenz zur Entstehung des Prohormons proBNP<sub>1-108</sub> führt. Dieses wird in der Zelle durch proteolytische Enzyme Serin und Furin in das inaktive aminoternale Peptid NT-proBNP<sub>1-76</sub> sowie das biologisch aktive BNP<sub>1-32</sub> gespalten, die in äquimolaren Mengen in den Blutstrom sezerniert werden. Das biologisch aktive BNP enthält einen Peptidring aus 17 Aminosäuren, der durch eine Disulfidbrücke verbunden und für die Bindung an spezifische Rezeptoren und somit für die Entfaltung der Hormonwirkung essenziell ist [63][21]. Es scheinen zum Teil auch nicht-gespaltene, inaktive Prohormone bzw. bereits gespaltene, weniger aktive Formen des BNP im Blutstrom zu zirkulieren [63][72].

Bisher sind drei spezifische Rezeptoren für natriuretische Peptide bekannt. Der natriuretic peptide receptor A (NPR-A) bindet spezifisch ANP und BNP und kommt hauptsächlich in Endothelien großer Gefäße, der Niere und Nebenniere vor, während NPR-B vor allem im Gehirn lokalisiert und für CNP spezifisch ist. Nach Ligandenbindung wird eine intrazelluläre Guanylylzyklase aktiviert, die über zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) und Proteinkinase G (PKG) die Aktivität spezifischer Proteine reguliert [55][63]. Je nach Zielzelle resultiert eine verstärkte Diurese, Natriurese, Vasodilatation, Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und Reduktion des Sympathikustonus. Das Zusammenspiel dieser Faktoren bewirkt die Steigerung der Myokardrelaxierung und die Senkung des Blutdrucks sowie der Vor- und Nachlast des Herzen, was die Verbesserung der kardialen Funktion zur Folge hat. Darüber hinaus hat BNP eine antiproliferative sowie antiinflammative Wirkung, die sich positiv auf das kardiale Remodelling auswirkt [20][55][21].

NPR-C hingegen bindet alle natriuretischen Peptide und fungiert als Clearance-Rezeptor. BNP wird zusätzlich auch über neutrale Endopeptidasen im Blut sowie passive Exkretion gut durchbluteter Organe eliminiert [20][55][63][40]. Dem inaktiven NT-proBNP fehlt der Liganden-vermittelte Abbau, woraus eine längere Halbwertszeit (1 bis 2 Stunden) im Vergleich zum BNP (20 Minuten) sowie höhere Plasmakonzentrationen resultieren [20][40]. Stattdessen wird es zu unterschiedlichem Ausmaß durch gut durchblutete Organe eliminiert: 55-65% durch die Nieren, 20-25% durch die Leber, 10-15% über die Muskulatur und 5-10% über Kopf und Nacken



[93][74]. Natriuretische Peptide werden bei ödematösen Funktionsstörungen sezerniert, die mit Hypervolämie, Salzretention oder Dehnung des Myokards einhergehen, um zur Verbesserung der kardialen Funktion und Hämodynamik beizutragen [93]. Doch trotz sehr hoher BNP- bzw. NT-proBNP-Werte zeigen Patienten mit Herzinsuffizienz physiologische Anzeichen eines BNP-Mangels wie Hypervolämie, Vasokonstriktion, Salzretention. Durch die Zirkulation auch inaktiver BNP-Moleküle, den erhöhten Abbau von aktivem BNP, die Verminderung der Rezeptordichte sowie die Desensibilisierung der Rezeptoren, kann dieses „endokrine Paradox“ erklärt werden [26][21].



**Abbildung 3:** Schematische Darstellung von Synthese, Freisetzung und Wirkung des B-Typ natriuretischen Peptids (modifiziert von Nishikimi et al. 2011)

## 1.2.2 NT-proBNP zur Diagnostik und Risikostratifizierung

In den letzten Jahren wurde NT-proBNP als Marker für diverse kardiovaskuläre Erkrankungen evaluiert. In den Leitlinien zum Management der chronischen Herzinsuffizienz wird er für Diagnostik bzw. Ausschluss und Prognoseabschätzung empfohlen [100]. Niedrige BNP/NT-proBNP-Werte führen zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz, während erhöhte Werte mit der linksventrikulären Dysfunktion und den NYHA-Stadien korrelieren und zur Prognoseabschätzung dienen [93][100]. Im Vergleich haben BNP und NT-proBNP eine ähnliche Sensitivität und Spezifität bei der Evaluation symptomatischer Patienten [64]. Natriuretische Peptide sind keinesfalls spezifisch in Bezug auf die Ursache der kardialen Dysfunktion. Unterschiedliche kardiale und nicht-kardiale Ursachen können für eine Erhöhung des Peptids verantwortlich sein.

**Tabelle 2:** Ausgewählte Ursachen die mit erhöhten natriuretischen Peptiden einhergehen [93][100]

Kardial	Nicht-kardial
Akute oder chronische Links- oder Rechtsherzinsuffizienz	Lungenembolie und starke pulmonale Hypertonie
Akutes Koronarsyndrom	Anämie
Herzklappenerkrankungen	Sepsis
Linksventrikuläre Hypertrophie mit oder ohne arterielle Hypertonie	Fortgeschrittene Leberzirrhose mit Aszites
Vorhofflimmern	Endokrine Störungen
Entzündliche Herzerkrankungen	Niereninsuffizienz
Kardiochirurgische Eingriffe	Hohes Alter
Kardioversion	Schwerwiegende neurologische Störungen

Des Weiteren hat NT-proBNP eine prädiktive Wertigkeit für die kurzfristige wie auch langfristige Morbidität und Mortalität nach AMI. Der prognostische Wert ist unabhängig von myokardialer Dysfunktion, diastolischer Kontraktion oder Wandbewegungsstörungen [5][86]. Zudem korrelieren NT-proBNP-Konzentrationen

mit Infarktgröße, Anzahl der betroffenen Koronararterien sowie linksventrikulärem Remodelling [29][39][87]. Erhöhte NT-proBNP-Werte bei Patienten nach AMI sind größtenteils reversibel, solange sie nicht zur chronischen Herzinsuffizienz führen. In diesem Kontext könnten serielle Messungen des NT-proBNP hilfreich sein, um ACS-Patienten mit erhöhtem Risikoprofil zu identifizieren [43].

### **1.3 Fragestellung**

Der beste Zeitpunkt zur Bestimmung der natriuretischen Peptide in der Peri-Infarktperiode ist bisher unklar [59][99]. Da der genaue Zeitpunkt der einsetzenden myokardialen Ischämie bei AMI nicht genau bestimmt werden kann und Patienten erst mit Verzögerung im Krankenhaus ankommen, ist die Freisetzungskinetik des NT-proBNP bisher nicht genau beschrieben. Demzufolge ist das Ziel dieser Arbeit, den Verlauf der NT-proBNP-Konzentration bei Patienten darzustellen, die sich einer transkoronaren Ablation der Septumhypertrophie (TASH) unterziehen. Die TASH fungiert als Modell eines klinischen AMI, da hierbei der genaue Zeitpunkt der Gefäßokklusion bekannt ist. Des Weiteren sollen diese Ergebnisse der Freisetzungskinetik des hs-cTnT gegenüber gestellt werden. Da die Bestimmung des NT-proBNP Auswirkungen auf die Behandlung und damit Prognose des Patienten haben könnte, würde die genaue Kenntnis der Freisetzungskinetik des NT-proBNP nach AMI aller Voraussicht nach die Interpretation der Werte bei Aufnahme verbessern.

## **2 PATIENTEN UND METHODIK**

### **2.1 Patientenselektion**

Das Patientenkollektiv umfasst 18 konsekutive Patienten mit einer hypertrophen obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM), bei denen im Zeitraum von März 2010 bis Juni 2011 in der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim eine TASH durchgeführt wurde. Die Anamnese, die körperliche Untersuchung, das 12-Kanal-EKG, die Laborwerte, die Echokardiographie und die Koronarangiographie aller Patienten wurden beurteilt. Die Diagnostik und Therapie wurden entsprechend der zu dem Zeitpunkt aktuellen Leitlinie durchgeführt. Von allen an der Studie teilnehmenden Patienten wurde nach ausführlicher Aufklärung eine schriftliche Einverständniserklärung zur Biomarkeranalyse eingeholt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Hessen zugelassen (FF 31/2010).

### **2.2 Hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie**

Die hypertrophe Kardiomyopathie wird als asymmetrische ventrikuläre Hypertrophie ohne adäquate hämodynamische Belastung definiert. Sie ist die häufigste hereditäre kardiale Erkrankung mit sehr variabler klinischer Manifestation. Die meisten Betroffenen weisen keine bis leichte Symptome und eine normale Lebenserwartung auf. Gleichzeitig ist es die häufigste Ursache für einen plötzlichen Herztod bei jungen Erwachsenen, vor allem Sportlern [37].

Abhängig vom Vorliegen einer Einengung im Bereich des linksventrikulären Ausflusstraktes (in Ruhe oder bei Belastung), werden die HOCM und die hypertrophische nichtobstruktive Kardiomyopathie unterschieden [35]. Die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes kann schädigende Auswirkungen wie eine diastolische Dysfunktion, eine myokardiale Ischämie, eine Mitralinsuffizienz, eine reduzierte Auswurfleistung, eine autonome Dysfunktion oder Herzrhythmusstörungen zur Folge haben, die sich klinisch in Form von Dyspnoe und

AP bei Belastung, Schwindel, Palpitationen und gelegentlichen Synkopen manifestieren [37].

Aufgrund typischer Symptome, auffälliger körperlicher Untersuchung (auskultierbares Systolikum bei dynamischer Obstruktion, die häufig mit einer Mitralinsuffizienz assoziiert ist) oder pathologischer EKG-Veränderungen (linksventrikuläre Hypertrophie, linksanteriorer Hemiblock, LSB, ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen, pathologische Q-Zacken) wird der klinische Verdacht einer HOCM gestellt. Die Diagnose wird mittels bildgebender Verfahren bestätigt. Im klinischen Alltag geschieht dies am einfachsten mit Hilfe zweidimensionaler Dopplerechokardiographie anhand folgender Kriterien: asymmetrische septale Hypertrophie  $> 15$  mm, Zug auf die Mitralsegel in Richtung des Interventrikularseptums („systolic anterior movement of the mitral valve, SAM-Phänomen), intraventrikulärer Druckgradient  $\geq 30$  mmHg in Ruhe beziehungsweise  $\geq 50$  mmHg bei Provokation durch Valsalva-Manöver oder Fahrradergometrie [37][62].

Die Behandlung der HOCM muss immer individuell auf den Patienten abgestimmt werden. Ziel ist es, die Symptomatik zu verbessern sowie das Risiko eines plötzlichen Herztodes zu minimieren. Die medikamentöse Therapie beruht auf dem Einsatz von negativ inotropen und bradykardisierenden Substanzen: Betablocker, Kalziumantagonisten. Kann die Symptomatik bei stark erhöhten intraventrikulärem Druckgradienten ( $\geq 50$  mmHg) nach Ausschöpfung der medikamentösen Möglichkeiten nicht ausreichend verbessert werden, stehen invasive Verfahren zur Verfügung. Der am häufigsten durchgeführte chirurgische Eingriff ist die septale Myektomie nach Morrow. In den letzten Jahren hat sich die interventionelle transkoronare Septumablation in Deutschland als Alternative etabliert. Die Implantation eines Zweikammerschrittmachers kann bei Kontraindikationen zur chirurgischen oder interventionellen Versorgung beziehungsweise bei weiteren Schrittmacherindikationen zur Reduktion des intraventrikulären Druckgradienten und zur Symptomverbesserung erwogen werden [37][62][30].

## 2.3 Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

Das Ziel der TASH ist der selektive Verschluss des Septalastes, der das hypertrophierte Septummyokard versorgt [37]. Folgende Kriterien wurden für die Auswahl der Patienten herangezogen: Belastungsdyspnoe NYHA  $\geq 2$ , septale Hypertrophie  $\geq 15$  mm, intraventrikulärer Druckgradient  $\geq 30$  mmHg in Ruhe beziehungsweise  $\geq 50$  mmHg nach Provokation durch Valsalva-Manöver, zugänglicher Septalast und das Fehlen von Mitralklappenveränderungen.

Der Eingriff wurde nach gegenwärtigem Standard bei allen 18 Patienten durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine Analgosedierung mit Morphin und Midazolam. Für den Fall, dass Herzrhythmusstörungen im Sinne von Überleitungsstörungen auftreten sollten, wurde ein passagerer Schrittmacher über die Vena femoralis in den rechten Ventrikel eingeführt. Zunächst wurde über eine Schleuse in der Arteria femoralis ein Pigtail-Katheter im linken Ventrikel und einer in der aufsteigenden Aorta platziert. Dadurch konnte der intraventrikuläre Druckgradient bestimmt werden (vor, während und nach Septalastokklusion). Anschließend wurde mittels Führungsdraht ein „over-the-wire-Ballon“ im Septalast platziert. Der insufflierte Ballon ermöglicht einen selektiven, gesicherten Zugang zum Septalast und verhindert einen Rückfluss des Ethanol in andere Koronarabschnitte.

Die Alkoholinjektion obliteriert das Gefäß und verursacht einen lokalen therapeutischen Myokardinfarkt in seinem Versorgungsbereich. Durch die Nekrose des hypertrophierten Gewebes wird die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes und damit auch der intraventrikuläre Druckgradient verringert oder im Idealfall ganz beseitigt. Im Verlauf kann durch Remodelling und Bildung einer Infarktnarbe der Druckgradient weiter sinken [22].

Postinterventionell erfolgte die Verlegung der Patienten mit einem noch liegenden passageren Schrittmacher für 48 Stunden auf die Intensivstation zur Überwachung der Vitalparameter und der kardialen Funktion.



**Abbildung 4:** Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

A: Darstellung des geeigneten Septalastes, B: selektive Sondierung des Septalastes mittels eines Führungskatheters



**Abbildung 5:** Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie

A: Einbringen des over-the-wire-Ballons, Balloninsufflation und Alkoholinjektion, B: anschließende Obturation des Septalastes

## 2.4 Blutentnahmen und Laboranalyse

Für die Bestimmung der Laborwerte wurden venöse Blutentnahmen über die bereits gelegte Schleuse in kommerziell erhältliche Monovetten der Firma Sarstedt entnommen. Die erste Blutabnahme erfolgte vor der Alkoholinjektion und dann jeweils nach 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 Minuten sowie zwei, 4, 8 und 24 Stunden nach der



Alkoholinjektion, bzw. nach Induktion des Myokardinfarktes. Die Proben wurden fortlaufend gekennzeichnet und unverzüglich weiterverarbeitet. Nach zehn minütiger Zentrifugation bei Raumtemperatur und 3000 U/Minute wurde das Serum in Eppendorf Reaktionsgefäße aliquotiert und bei -80°C bis zur endgültigen Bestimmung eingefroren.

Die mittlere Lagerungsperiode bei -80°C bis zur NT-proBNP Laboranalyse betrug 22,5 Monate (IQR 17,3-28,8 Monate). Um die Messgenauigkeit zu optimieren wurden die Proben erst direkt vor der Messung aufgetaut. Die in vitro Degradation des NT-proBNP wurde nicht gemessen. Die Quantifizierung des NT-proBNP aus dem Serum erfolgte mittels eines vollautomatisierten Elektrochemiluminescence Immunoassays mit monoklonalen Antikörpern. Hierzu diente das Analysegerät Elecsys Analyzer 2010 der Firma Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland. Der Messbereich des Messverfahrens liegt zwischen 5 ng/l und > 35.000 ng/l. Die niedrigste messbare Konzentration bei einem Variationskoeffizienten von 20% für dieses Assay beträgt 50,0 ng/l. Beim unteren Normwert von 150 ng/l liegt der Variationskoeffizient bei < 3%. Der obere Cut-off Wert der Norm liegt bei 300 ng/l.

Auch die Messungen des hs-cTnT erfolgten mittels eines hs-Elektrochemiluminescence Immunoassays mit dem Analysegerät Elecsys Analyzer 2010 der Firma Roche Diagnostics. Die Nachweisgrenze des hs-cTnT-Assays beträgt 3,0 ng/l, mit der 99. Perzentile bei 14,0 ng/l. Die niedrigste messbare Konzentration bei einem Variationskoeffizienten von 10% für dieses Assay beträgt 13,5 ng/l.

## **2.5 Statistische Analyse**

Für die statistische Analyse der Daten wurde die SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Software Version 19.0 benutzt. Alle Werte für kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder, wenn geeignet, als Median mit Interquartilabstand (IQR) angegeben. Kategoriale Variablen sind als Zahlen und Prozentangaben aufgeführt. Die Werte sind nichtparametrisch verteilt und mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test getestet. Kontinuierliche Variablen wurden anhand des Wilcoxon-Paarvergleichstests verglichen. Ein zweiseitiger P-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 3 ERGEBNISSE

### 3.1 Basisdaten

Die klinischen Eigenschaften der Patienten vor Intervention sind in der nachfolgenden Tabelle 3 zusammengefasst. Von den 18 in die Studie aufgenommenen Patienten waren zehn Männer und acht Frauen. Das Durchschnittsalter lag bei  $61,7 \pm 13,1$  Jahren und der mittlere Body-Mass-Index betrug  $29,8 \text{ kg/m}^2$ . Die Erhebung der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte, dass die Hypertension mit zehn Patienten (55%) der häufigste Risikofaktor war. Acht der Patienten (44,4%) gaben an, aktuell zu rauchen. Bei fünf Patienten (27,8%) wurde eine Hypercholesterinämie und bei drei Patienten (16,7%) ein Diabetes mellitus festgestellt. Vier der Patienten (22,2%) gaben eine positive Familienanamnese an. Die Einteilung der Herzinsuffizienz ergab eine durchschnittliche NYHA Klassifikation von  $2,7 \pm 0,5$ . Die Anamnese der AP-Symptomatik ergab eine durchschnittliche CCS Klassifikation von  $1,8 \pm 0,8$ . Die Laboranalyse ergab einen mittleren Kreatininwert von  $67,8 \text{ } \mu\text{mol/l}$  (IQR 65,1-71,3) und eine glomeruläre Filtrationsrate  $92,3$  von  $\text{ml/min/1,73m}^2$  (IQR 80,2-116,5).

Während der TASH wurden im Mittel  $1,7 \pm 0,4$  ml Ethanol injiziert und die mittlere Okklusionszeit betrug  $17,0$  min (IQR 12,5-23,8 min). Bei allen Patienten wurde die TASH einmalig mit der Okklusion nur eines Septalastes durchgeführt.

**Tabelle 3:** Baseline Charakteristika aller Patienten, die einer TASH unterzogen wurden

Variable	(n=18)
Alter (Jahre)	61,7±13,1
Geschlecht	
Männlich	10
Weiblich	8
Body-Mass-Index (kg/m <sup>2</sup> )	29,8±5,7
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)	
Nikotinabusus aktuell	8 (44,4%)
Arterielle Hypertonie	10 (55,6%)
Hypercholesterinämie	5 (27,8%)
Diabetes mellitus	3 (16,7%)
Positive Familienanamnese	4 (22,2%)
NYHA Klasse	2,7±0,5
CCS Klasse	1,8±0,8
Laborparameter	
Kreatinin (µmol/l)	67,8 IQR (65,1-71,3)
Estimierte glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	92,3 IQR (80,2-116,5)

In der folgenden Tabelle 4 sind die echokardiographischen Charakteristika der Patienten vor und nach Durchführung der TASH dargestellt.

**Tabelle 4:** Echokardiographische Charakteristika aller Patienten, die einer TASH unterzogen wurden

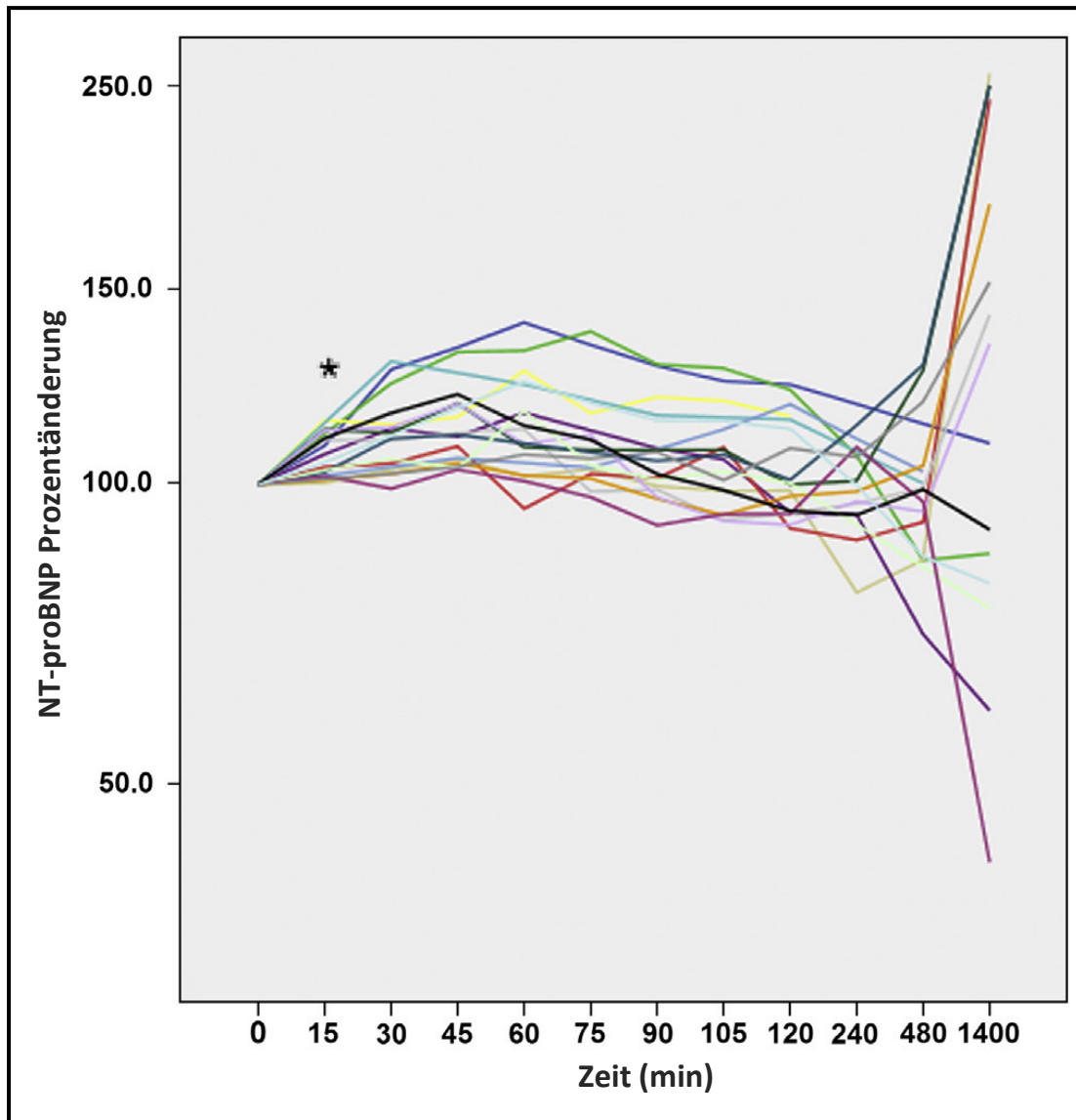
Variable	Vor TASH	Nach TASH	P-Wert
LVEF (%)	62,3±4,9	62,8±7,8	0,48
LVESD (mm)	24,5±5,3	26,9±5,9	0,56
LVEDD (mm)	45,5±5,3	43,0±4,8	0,23
Hinterwand EDD (mm)	15,4±2,5	14,9±3,5	0,48
Septum EDD (mm)	20,3±3,3	18,4±3,8	0,14
Masse (g/m <sup>2</sup> )	402,7±102,5	384,4±96,1	0,19
Intraventrikulärer Druckgradient (mmHg)	60,9±45,3	33,1±35,2	0,004
Intraventrikulärer Druckgradient Valsalva (mmHg)	101,6±54,5	41,6±24,8	0,02

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; EDD = enddiastolischer Durchmesser

Der intraventrikuläre Druckgradient ist nach der Alkoholablation signifikant von 60,9±45,3 mmHg auf 33,1±35,2 mmHg in Ruhe und von 101,6±54,5 mmHg auf 41,6±24,8 mmHg nach Provokationstest mittels Valsalva-Manöver gesunken. Die restlichen echokardiographisch gemessenen Charakteristika haben sich nicht signifikant verändert. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde nur geringfügig von durchschnittlich 62,3±4,9% vor, auf 62,8±7,8% nach der TASH erhöht. Auch der linksventrikuläre endsystolische Durchmesser hat leicht von 24,5±5,3 mm auf 26,9±5,9 mm zugenommen. Die enddiastolischen Durchmesser haben nach Intervention leicht abgenommen: der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels von 45,5±5,3 mm auf 43,0±4,8 mm, der enddiastolische Durchmesser der Hinterwand von 15,4±2,5 mm auf 14,9±3,5 mm und der des Septums von 20,3±3,3 mm auf 18,4±3,8 mm. Die Masse ist im Mittel von 402,7±102,5 (g/m<sup>2</sup>) auf 384,4±96,1 (g/m<sup>2</sup>) gesunken.

## 3.2 Untersuchungsergebnisse

Bei der Baseline-Messung hatten 14 der Patienten (77,8%) bereits erhöhte NT-proBNP-Werte [min-max: 256-8737 ng/l; Median: 926 ng/l (IQR 480 – 2068 ng/l)]. Die Verlaufsmessung der NT-proBNP-Serumkonzentration zeigte bei allen Patienten einen stetigen Anstieg in den ersten 75 Minuten nach der Alkoholinjektion. Die erste signifikante relative Änderung der NT-proBNP-Konzentration im Vergleich zum Ausgangswert war bereits 15 Minuten nach Induktion des AMI zu sehen [Prozentänderung min-max: 102-121%; Median: 979 ng/l (IQR 484 – 2168 ng/l)]. Bei allen 18 Patienten war nach 45 Minuten ein signifikanter Anstieg des NT-proBNP im Vergleich zur Baseline-Konzentration [Prozentänderung min-max: 104-145%; Absolutanstieg min-max: 24-304 ng/l] erkennbar. Ab der 75. Minute begann die NT-proBNP Konzentration wieder abzunehmen und fiel bis zur 8. Stunde nach Infarktinduktion unter die Baseline-Konzentration. Bei elf Patienten (66,1%) zeigte sich ein zweiter NT-proBNP Anstieg 24 Stunden nach der TASH. Abbildung 6 stellt die Prozentänderung des NT-proBNP jedes Patienten im Verlauf des Messzeitraums dar. Tabelle 5 weist die durchschnittlichen NT-proBNP Konzentrationen sowie die Minimum-Maximum-Spannen und Prozentänderung zum jeweiligen Messzeitpunkt auf. Es konnten keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Anstiegsrate festgestellt werden.

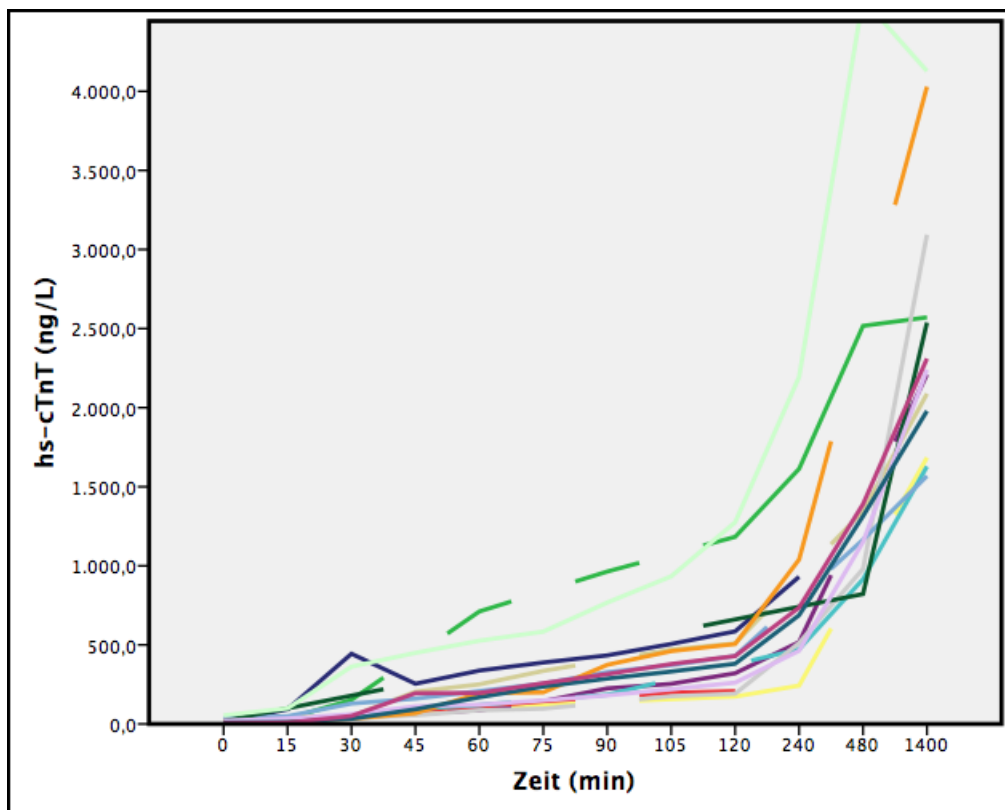


**Abbildung 6:** Prozentänderung der NT-proBNP-Serumkonzentration aller Patienten im Verlauf der Studie. Der Stern kennzeichnet den ersten Zeitpunkt mit einem signifikanten Anstieg ( $P < 0,05$ ) der durchschnittlichen NT-proBNP-Konzentration im Vergleich zur Baseline-Konzentration.

**Tabelle 5:** NT-proBNP-Konzentrationen aller Patienten, die einer TASH unterzogen wurden

Variable	NT-proBNP-Median (IQR) in ng/l	NT-proBNP min-max in %	NT-proBNP min-max in ng/l	P-Wert
Baseline	926 (480 – 2068)	100	256 – 8737	
15 min	979 (484 – 2167)	102 – 121	264– 8904	< 0,001
30 min	976 (512 – 2511)	103 – 140	273 – 8654	< 0,001
45min	993 (525 – 2864)	104 – 145	279 – 9041	< 0,001
60 min	1140 (547 – 2544)	102 – 147	268 – 8806	< 0,001
75 min	1047 (513 – 3534)	98 - 165	272 – 8486	< 0,001
90 min	1038 (515 – 2744)	91 – 173	262 – 7952	0,02
105 min	982 (466 – 2649)	92 – 178	259 – 8158	0,02
2 h	985 (455 – 2521)	90 – 175	256 – 8164	0,07
4 h	736 (409 – 2723)	79 – 147	205 – 9523	0,38
8 h	676 (350 – 2860)	71 – 178	221 – 8399	0,35
24 h	985 (860 – 2748)	42 – 833	281 – 5061	0,02

Die Messungen der cTnT-Konzentration mittels des hochsensitiven Tests zeigten im Vergleich zur Ausgangskonzentration [min-max: 3 – 54 ng/l; Median: 11 ng/l (IQR 6 – 19 ng/l)] einen signifikanten Anstieg bereits 15 Minuten nach Induktion des Infarktes [min-max: 8 – 98 ng/L; Median 21 ng/L (IQR 13 – 40 ng/L); Prozentänderung min-max: 115 – 823%]. Bei sieben Patienten wurde bereits bei der ersten Messung die hs-cTnT-Konzentration oberhalb der 99. Perzentile gemessen. 30 Minuten nach der Intervention waren die Konzentrationen aller Patienten über die 99. Perzentile angestiegen. Die Werte stiegen kontinuierlich während des gesamten Beobachtungszeitraums an. Zu keinem Zeitpunkt kam es zu einem Abfall der hs-cTnT-Konzentration. Die folgende Abbildung 7 zeigt die Konzentrationsänderungen des hs-cTnT aller Patienten. In Tabelle 5 sind die durchschnittlichen hs-cTnT-Konzentrationen und die Minimum-Maximum-Spannen sowie die Prozentänderung zum jeweiligen Messzeitpunkt aufgelistet.



**Abbildung 7:** Hs-cTnT-Konzentrationen (ng/L) aller Patienten, die einer TASH unterzogen wurden



**Tabelle 6:** Hs-cTnT-Konzentrationen aller Patienten, die einer TASH unterzogen wurden

Variable	hs-cTnT-Median (IQR) in ng/l	hs-cTnT min-max in %	hs-cTnT min- max in ng/l	P-Wert
Baseline	11 (6 – 19)	100	3 – 54	
15 min	21 (13 – 40)	115 – 823	8 – 98	0,01
30 min	51 (37 – 147)	210 – 3928	33 – 444	< 0,001
45min	104 (78 – 202)	428 – 6480	55 – 450	< 0,001
60 min	194 (115 – 294)	563 – 6530	87 – 712	< 0,001
75 min	218 (144 – 318)	712 – 8587	97 – 584	< 0,001
90 min	321 (215 – 517)	834 – 10504	181 – 964	< 0,001
105 min	352 (203 – 468)	1038 – 12637	157 – 933	< 0,001
120 min	429 (234 – 548)	1865 – 14313	173 – 1183	< 0,001
240 min	688 (473 – 1040)	2136 – 24533	243 – 1936	< 0,001
480 min	1314 (1033 – 1954)	3247 – 46333	822 – 3221	< 0,001
1400 min	2239 (1832 – 2832)	4370 – 77000	1568 – 4128	< 0,001

## 4 DISKUSSION

Das ACS ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert [70]. Der Diagnostik und der Risikostratifizierung sowie der unverzüglichen Therapie des ACS kommen deshalb große klinische Bedeutung zu. Einerseits ist es wichtig Hochrisikopatienten schnellstmöglich zu identifizieren und unmittelbar zu therapieren, andererseits möchte man unnötige Behandlungen und Hospitalisierungen der Patienten vermeiden. In der klinischen Praxis stellt diese Differenzierung häufig noch eine Herausforderung dar. Zwei Drittel der Patienten, die sich aufgrund von akuter Dyspnoe oder AP-Beschwerden mit Verdacht auf ACS präsentieren, werden mit anderen kardialen oder extrakardialen Erkrankungen diagnostiziert [11]. Vor allem wenn die klinische Symptomatik und die echokardiographischen Veränderungen nicht eindeutig sind, ermöglichen kardiale Biomarker den Nachweis einer Myokardschädigung. Hier sind die cTn fest in der Routinediagnostik etabliert. Sie bilden eine Säule der AMI-Definition [3]. Bisher gibt es keinen Biomarker der in diesem Kontext besser als die cTn ist. In den letzten Jahren wurden hochsensitive Tests entwickelt, die noch niedrigere cTn-Konzentrationen messen und die Diagnostikphase verkürzen können. Durch hs-cTn-Tests ist bereits ein früher Rule-in und Rule-out möglich [68]. Trotz allem gibt es in den ersten Stunden nach Symptombeginn eine diagnostische Lücke, die serielle Messungen nötig macht und dadurch zu Zeitverzögerungen führt. In einer Multimarker-Strategie könnte die Kombination des cTn mit einem weiteren Biomarker eine frühzeitigere Diagnose bzw. einen Ausschluss bereits bei der Aufnahme ermöglichen [94]. cTn sind Nekrosemarker, die erst bei einer Myokardschädigung freigesetzt werden [68]. Wünschenswert wäre ein Marker der einen anderen Pathomechanismus (Ischämie, Inflammation, myokardiale Funktion) signalisiert und einen früheren Anstieg aufweist, noch bevor es zur Nekrose kommt. Neben der Akutdiagnostik spielt auch die frühe Risikostratifizierung und Prognoseeinschätzung eine wichtige Rolle in der Versorgung der Patienten. Die Prognose wird von diversen Faktoren beeinflusst: Plaquezusammensetzung, Ausmaß der KHK, Vorhandensein bereits irreversibler Myozytenschäden, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und hämodynamische Auswirkungen des AMIs [8]. Neben dem klinischen Bild, dem EKG, den ischämischen Risikoscores (z. B. GRACE, TIMI) und kardialer Bildgebung können auch Biomarker

zur Beurteilung herangezogen werden. Hierbei zeigen neben den cTn auch die natriuretischen Peptide zusätzlich zur prognostischen Wertigkeit einen möglichen diagnostischen Nutzen als Ischämie marker [4].

In diesem Zusammenhang ist die Kenntnis der Freisetzungskinetik für die Interpretation der Ausgangs- und Verlaufskonzentrationen von Patienten mit AMI von Bedeutung. Aufgrund unterschiedlich langer Zeitintervalle von Symptombeginn bis zur Krankenhausaufnahme des Patienten ist dies im klinischen Alltag schlecht abbildbar. Aus diesem Grund wurde in einem humanen Infarktmodell, in Form der TASH, NT-proBNP und hs-cTnT gemessen.

## **4.1 Diskussion der Ergebnisse**

Die erhöhten NT-proBNP-Ausgangskonzentrationen der Patienten sind auf die HOCM zurückzuführen. Die durch die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes erhöhte Wandspannung und Druckbelastung des Ventrikels stimuliert die Synthese und die Freisetzung des natriuretischen Peptids [20][63][21]. Wird die Obstruktion des Ausflusstraktes aufgehoben, so verringern sich die Wandspannung sowie die Druckbelastung des Ventrikels und sie fallen als Stimulus für die NT-proBNP-Sekretion weg. In unserer Studie fielen die NT-proBNP-Konzentrationen nach acht Stunden unter die Ausgangskonzentration. Dieser Konzentrationsabfall deutet auf eine erfolgreiche TASH hin.

Die Wandspannung des Ventrikels nimmt schon umgehend nach der Alkoholinjektion ab. Dies sieht man anhand der echokardiographisch gemessenen Reduktion des intraventrikulären Druckgradienten am Ende der TASH-Prozedur. In Anbetracht dessen würde man einen Konzentrationsabfall des NT-proBNPs schon kurz nach Abschluss des Eingriffs erwarten. In unserer Studie zeigten jedoch alle 18 Patienten einen Anstieg der NT-proBNP-Konzentration. Der erste Anstieg wurde bereits nach 15 Minuten gemessen und hat bis zur 75. Minute auch signifikant zugenommen. Der NT-proBNP-Anstieg trotz der herabgesetzten ventrikulären Druckbelastung deutet darauf hin, dass hier die Myokardischämie an sich, unabhängig vom Ventrikeldruck, der primäre Stimulus für die Freisetzung des natriuretischen Peptids ist.

Dem gegenübergestellt wurde die Freisetzungskinetik des hs-cTnT. Hierbei wurde der erste signifikante Anstieg bereits 15 Minuten nach Infarktinduktion gemessen. Zu diesem Zeitpunkt stieg die hs-cTnT-Konzentration bei allen Patienten um mehr als 50% an. 30 Minuten postinterventionell wurden bei allen Patienten Werte über der 99. Perzentile festgestellt. Im Gegensatz zum NT-proBNP kam es beim hs-cTnT zu keinem Zeitpunkt zu einem Abfall der Konzentration. Es war während des gesamten Beobachtungszeitraums ein stetiger Anstieg zu verzeichnen.

Die hämodynamische Reaktion auf die Septumreduktion ist ein dynamischer Prozess und kann monophasisch oder häufig triphasisch verlaufen [35][62][6][102][10]. Der unmittelbare Abfall des intraventrikulären Druckgradienten nach der TASH kann am ehesten durch eine Kontraktilitätsstörung des Septums erklärt werden. Verursacht wird sie durch die Alkohol-induzierte Ischämie, die Nekrose sowie durch myokardiales Stunning und Akinese [62][6][102][10]. In den nachfolgenden ein bis drei Tagen kommt es häufig zu einem erneuten Anstieg des intraventrikulären Druckgradienten um bis zu 50% des Ausgangswertes. Dieser Verlauf könnte einerseits auf die Erholung vom myokardialen Stunning zurückgeführt werden oder andererseits auf ein durch den Myokardinfarkt verursachtes Ödem [35][6][10]. Das muss allerdings nicht auf einen Misserfolg der Therapie hindeuten. In den anschließenden Wochen und Monaten kommt es zur Narbenbildung und zum Remodelling des infarzierten Myokards und im Resultat damit zum Ausdünnen des Septums. Sukzessiv nimmt der intraventrikuläre Druckgradient wieder ab [35][62][6][10]. In unserer Studie kam es bei 11 Patienten nach 24 Stunden zu einem erneuten Anstieg der NT-proBNP-Konzentration. Entsprechend dem Verlauf des intraventrikulären Druckgradienten, kann diese Konzentrationserhöhung mit dem Rückgang des myokardialen Stunnings und der Bildung eines Ödems erklärt werden. Diese Ödembildung muss als Folge der Prozedur intensiviert überwacht werden, um rechtzeitig eine komplette Ausflusstraktobstruktion mit nachfolgendem kardiogenen Schock erkennen und behandeln zu können [10].

Die TASH als Therapie der HOCM wird als erfolgreich angesehen, wenn der intraventrikuläre Druckgradient reduziert, die Symptomatik des Patienten gebessert und die Belastbarkeit gesteigert werden kann [37][35][62]. Die echokardiographisch gemessene Abnahme des Druckgradienten unserer Patienten nach der TASH, in Ruhe sowie nach Provokation durch das Valsalva-Manöver, demonstriert also den Erfolg der Intervention. Aufgrund des Alkohol-induzierten lokalen Infarktes nimmt die

Muskelmasse ab, die Obstruktion wird verringert und dadurch der linksventrikuläre Ausflusstrakt vergrößert. Folge hiervon sind die Abnahme des linksventrikulären Druckgradienten und sekundär die Minderung des SAM-Phänomens und damit der Mitralklappeninsuffizienz [37][62][22]. Es wird mindestens eine Abnahme des Ruhedruckgradienten unter 10 mmHg oder eine 50%ige Abnahme des provozierten Gradienten angestrebt [35][44]. Des Weiteren wird in unterschiedlichem Ausmaß auch der linksventrikuläre enddiastolische Druck und der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt sowie die diastolische Funktion und die Koronardurchblutung verbessert [37][35].

## **4.2 Die Ergebnisse im Kontext anderer Studien**

Natriuretische Peptide sind Hormone, die vor allem aus dem Myokard sezerniert werden und durch ihren natriuretischen, diuretischen, vasodilatatorischen und RAAS-hemmenden Effekt die Vor- und Nachlast des Herzens senken und kardioprotektiv wirken [20][26]. Als Hauptstimulus für deren Freisetzung gilt die Ventrikeldilatation mit einer myokardialen Dehnung aufgrund erhöhter Wandspannung oder eines Volumenüberschusses, was zum Beispiel bei der Herzinsuffizienz der Fall ist [55][40]. Dies ist hilfreich für die Diagnostik bzw. den Ausschluss einer chronischen oder akut dekompensierten Herzinsuffizienz, vor allem bei Patienten mit ungeklärter Dyspnoe sowie für das Therapiemonitoring [100][61]. Es ist bekannt, dass der Anstieg der natriuretischen Peptide mit der NYHA-Klasse, sowie der linksventrikulären systolischen und diastolischen Funktion korreliert [101][46]. Des Weiteren wurde gezeigt, dass BNP bzw. NT-proBNP auch nach einem AMI ansteigt [66]. In einer experimentellen Studie an Schweinen, die eine Ligatur des Ramus interventricularis anterior bekamen, zeigten Goetze et al., dass hierbei nicht die ventrikuläre Dysfunktion als Folge der Myokardischämie, sondern die Ischämie per se zur Erhöhung der BNP-Genexpression, zur Freisetzung von proBNP aus Ventrikelmyozyten und daraus resultierend zu signifikant erhöhten proBNP-Serumkonzentrationen führt [38]. Dies passiert unabhängig von einer mechanischen Dehnung der Kardiomyozyten [65]. In diesem Kontext bestätigt die vorliegende Arbeit die Ergebnisse aus dem Tiermodell in einem klinischen Modell. Einerseits kommt es zu einem Konzentrationsanstieg des NT-proBNP bereits innerhalb der ersten Minuten nach AMI. Andererseits unterstützt es die

Annahme, dass die Ischämie selbst als primärer Stimulus für diese Veränderung verantwortlich ist. Würde nämlich die Kardiomyozytendehnung allein die NT-proBNP-Freisetzung stimulieren, müsste es nach der erfolgreichen TASH und der damit verbundenen reduzierten ventrikulären Druckbelastung direkt zu einem NT-proBNP-Abfall kommen.

Die initialen NT-proBNP-Konzentrationen sind aufgrund der HOCM erhöht. In diesem Kontext korrelieren natriuretische Peptide im Plasma mit dem Ausmaß der symptomatischen Einschränkung und funktionellen Kapazität sowie der linksventrikulären Ausflusstraktobstruktion bei HOCM [25]. Höhere NT-proBNP-Werte wurden sowohl bei HOCM-Patienten als auch bei Patienten mit nicht-obstruktiver Kardiomyopathie gezeigt [75]. Die hämodynamischen Veränderungen bei Patienten mit einer Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes sind vergleichbar mit denen, die eine Aortenklappenstenose aufweisen. Bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose konnte gezeigt werden, dass die NT-proBNP-Konzentration mit dem Schweregrad der Stenose korreliert [96].

#### **4.2.1 NT-proBNP und BNP**

BNP und NT-proBNP werden in äquimolaren Mengen sezerniert. Aufgrund unterschiedlicher Clearance-Mechanismen hat BNP eine Halbwertszeit von 20 Minuten, während das NT-proBNP eine Halbwertszeit von 120 Minuten aufweist [26]. Dadurch akkumuliert das NT-proBNP mehr, weist höhere absolute Anstiege mit weniger Fluktuation auf und ist dadurch länger im Blut nachweisbar. Ob die Messung eines der Marker einen Vorteil gegenüber dem Anderen im klinischen Setting zeigt, wird kontrovers diskutiert. Im Vergleich schienen BNP und NT-proBNP in vielen Studien gleichwertig in ihrer prognostischen Wertigkeit für Mortalität, Herzinsuffizienz, LVEF und weitere kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit stabiler KHK und nach einem AMI [26][78][79]. Die Sensitivität und Spezifität beider Marker war bei der Evaluation von symptomatischen Patienten, die unter einer Herzinsuffizienz litten, vergleichbar [64]. Bei asymptomatischen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion zeigte sich ein Vorteil bei der Messung des NT-proBNP [19]. Eine Kohorten-Studie aus Deutschland verglich den prognostischen Nutzen von erhöhtem BNP und NT-proBNP zur Prognose eines ersten kardiovaskulären Events unter der allgemeinen Bevölkerung. Hier scheint

NT-proBNP dem BNP überlegen zu sein, vor allem bei jüngeren und weiblichen Probanden [48]. Im Kontext des AMI mit unterschiedlich langen Zeitfenstern vom Ereignis des AMI bis zur Krankenhausaufnahme könnten NT-proBNP-Messungen aufgrund der längeren Halbwertszeit und weniger Fluktuation nützlicher und leichter nachzuweisen sein.

Als Leitlinie bei jungen, gesunden Erwachsenen gelten Normwerte von NT-proBNP  $\leq 70$  pg/ml (BNP  $\leq 25$  pg/ml). NT-proBNP ist abhängig von Alter und Geschlecht und ist bei Frauen und älteren Menschen erhöht [26]. Aufgrund des größtenteils renalen Clearance-Mechanismus hat auch die Nierenfunktion Einfluss auf die Werte des Peptids. Bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion wird die NT-proBNP-Clearance noch aufrecht erhalten. Ist die Nierenfunktion stark eingeschränkt (GFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) steigen die NT-proBNP-Werte an [93][74]. Abhängig von der klinischen Pathologie und ihrer Prävalenz sowie dem Zweck (Diagnostik, Prognose, Screening) für den der Marker eingesetzt wird, gelten unterschiedliche Werte als normal und werden andere Cut-Off-Werte benötigt [26]. In einer nicht-akuten Situation wird für die Herzinsuffizienz ein Cut-Off-Wert von 125 pg/ml angewendet. Bei Patienten mit akuter Dyspnoe wurde der Rule-Out-Wert für Herzinsuffizienz von  $< 300$  pg/ml festgelegt [93]. Für die Verwendung bei Patienten mit ACS müssen entsprechende Grenzwerte noch etabliert werden.

#### **4.2.2 NT-proBNP in der ACS-Diagnostik**

Die cTn sind aufgrund ihrer myokardialen Spezifität aus der ACS-Diagnostik nicht wegzudenken. In den letzten Jahren wurden unterschiedliche Biomarker untersucht die im Rahmen einer Multimarker-Strategie zusätzliche Informationen zum cTn beisteuern könnten und idealerweise die Verlaufsmessungen obsolet machen würden und somit ein früheres Rule-In beziehungsweise Rule-Out erlauben würden. BNP-Plasmakonzentrationen steigen proportional zum ischämischen Ausmaß, auch wenn es noch nicht zur Nekrose der Kardiomyozyten gekommen ist [8]. In unserer Studie haben wir gezeigt, dass NT-proBNP bereits 15 Minuten nach dem Infarkt signifikant ansteigt. Dies legt die Überlegung nahe, ob NT-proBNP einen möglichen zusätzlichen Nutzen im diagnostischen Vorgehen bei Verdacht auf Myokardinfarkt haben könnte. Bei einem Verdacht auf belastungsinduzierte myokardiale Ischämie zeigte sich eine erhöhte

diagnostische Genauigkeit für das Vorliegen der Ischämie, wenn man zusätzlich zu klinischen Informationen vor und nach einem Belastungstest auch die BNP-Messung mit einbezog [53]. In einer prospektiven Studie untersuchten Truong et al. den Nutzen einer Messung der natriuretischen Peptide zusätzlich zum cTn im Rahmen der ACS-Diagnostik bei Patienten in der Notaufnahme mit AP-Beschwerden. Hier zeigte sich eine erhöhte Sensitivität bei einer zweifach-negativen Markerstrategie und verbesserten ACS-Reklassifikation. Dies betrifft vor allem die instabile AP. Das Studienkollektiv beinhaltete allerdings nur Patienten mit einem primär negativen konventionellen cTn und ohne ischämische EKG-Veränderungen [94]. In einer weiteren Studie war BNP zwar prognostisch für einen MI, zeigte aber keinen zusätzlichen Nutzen zum cTn [76]. Vor allem in der Ära der hs-cTnT, die in unserem Modell, wie das NT-proBNP, bereits in der ersten Viertelstunde nach dem Infarkt ansteigen, haben die natriuretischen Peptide wahrscheinlich keinen zusätzlichen diagnostischen Nutzen. Des Weiteren ist in der Akutdiagnostik keine Differenzierung zwischen einem ischämischen Anstieg des NT-proBNP und einem Anstieg aufgrund von akuter Herzinsuffizienz, beziehungsweise Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter LVEF möglich.

### **4.2.3 NT-proBNP zur Risikostratifizierung**

Diverse Studien haben gezeigt, dass BNP und NT-proBNP einen prognostischen Wert für die kurzfristige und langfristige Mortalität bei stabiler KHK sowie nach ACS (STEMI, NSTEMI und instabile AP) aufweisen und das unabhängig von ventrikulärer Dysfunktion [5][29][85][51][73][13]. De Lemos und Kollegen demonstrierten, dass eine einzelne BNP-Messung zwischen dem ersten und vierten Tag nach dem Infarkt nicht nur eine prognostische Wertigkeit für die Mortalität nach ACS besitzt. Vielmehr gilt dies auch für eine neu-aufgetretene oder progressive Herzinsuffizienz sowie für ein erneutes Auftreten eines ACS [54]. Auch weitere Studien konnten einen prognostischen Wert des BNP sowie NT-proBNP für kardiovaskuläre Ereignisse und Herzinsuffizienz belegen [5][86][29][78]. Manche Studien zeigten, dass eine weitere Follow-Up-Messung nach einigen Wochen einer einzelnen Messung überlegen war [5]. Eggers et al. belegten, dass NT-proBNP im Vergleich zu cTnI und CRP in der Akutphase, den höchsten Vorhersagewert für Mortalität hatte, während cTnI den höchsten



Vorhersagewert für AMI und den gemeinsamen Endpunkt (Mortalität und AMI) aufweist. Beim Follow-Up in der stabilen Phase (nach 6 Wochen) zeigte NT-proBNP den höchsten Vorhersagewert für Mortalität und AMI sowie den größten zusätzlichen prognostischen Wert im Zusammenspiel mit konventionellen Risikoindikatoren [29]. In einer anderen Studie mit zwei großen Patientenpopulationen aus Deutschland und Argentinien zeigte sich, dass Patienten, die mit Verdacht auf ACS aufgenommen wurden und bei denen zwar ein normales cTnT, aber ein hohes NT-proBNP gemessen wurde, eine genauso hohe oder sogar höhere Mortalität (innerhalb von 6 Monaten), im Vergleich zu Patienten mit einem hohen cTnT bei der Aufnahme, aufwiesen. Demnach ermöglicht NT-proBNP unter Patienten mit einem ACS-Verdacht, aber normalen cTn-Werten, bei einem Cut-off von 500 ng/l, die Erkennung von Patienten mit erhöhtem Mortalitätsrisiko [97]. Eine Studie an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz deutet darauf hin, dass serielle BNP-Messungen einer einzelnen überlegen sind, da die Prognose verbessert wurde, wenn die Werte nach der Therapie fielen [18].

Viele der Studien, die einen zusätzlichen prognostischen Nutzen der natriuretischen Peptide suggerieren, wurden vor dem Einführen der hs-cTn-Messung durchgeführt. Bei der Evaluation von sog. „low-risk“ Patienten mit AP-Beschwerden ungeklärter Ätiologie, mit Hilfe von hs-cTn, konnte weder ein zusätzlicher diagnostischer noch ein prognostischer Nutzen einer NT-proBNP-Messung festgestellt werden [83]. Auch in einigen anderen Studien scheinen die natriuretischen Peptide bisher keinen zusätzlichen prognostischen Nutzen zu den aktuellen Verfahren zu zeigen [68]. Im Gegensatz dazu wurde in einer aktuellen Studie, bei Patienten, die mit einem STEMI diagnostiziert und einer PCI unterzogen wurden, der prognostische Nutzen von Biomarkermessungen (NT-proBNP, hs-cTnT, GDF-15) bei der Aufnahme und der Einschätzung der KHK-Progression gemessen. NT-proBNP und hs-cTnT hatten beide eine prognostische Wertigkeit für den kardiovaskulären Tod, aber nur NT-proBNP war auch mit einem Reinfarkt assoziiert [95].

In den aktuellen ESC-Leitlinien 2015 für das Management des ACS bei Patienten, die sich mit NSTEMI präsentieren, wird zwar die prognostische Wertigkeit der natriuretischen Peptide zusätzlich zur cTn-Messung erwähnt. Da es aber in Kombination mit der empfohlenen GRACE 2.0 Risikokalkulation bisher keinen zusätzlichen therapeutischen und nur einen geringen prognostischen Vorteil zeigt, wird bisher keine Empfehlung zur Routinemessung der natriuretischen Peptide bei ACS-

Patienten ausgesprochen [80]. Im Gegensatz dazu wird in den AHA/ACC-Leitlinien 2014 die Messung von BNP für zusätzliche prognostische Informationen als angemessen eingestuft. Dafür besteht der Evidenzgrad B und der Empfehlungsgrad IIB [4]. Bisher gibt es allerdings keine Empfehlungen zum besten Zeitpunkt einer BNP-Messung.

Ein möglicher zusätzlicher prognostischer Nutzen des NT-proBNP basiert einerseits auf anderen pathophysiologischen Mechanismen, die zur Freisetzung führen sowie auf unterschiedlicher Freisetzungskinetik im Vergleich zum cTnT. Die hs-cTnT-Werte stiegen über den gesamten Messzeitraum von 24 Stunden an. cTn-Erhöhungen können außerdem mehrere Tage, bis hin zu zwei Wochen, nach dem Infarkt beobachtet werden [47]. Im Gegensatz dazu begann das NT-proBNP nach 75 Minuten wieder zu sinken und fiel nach acht Stunden unter die Baseline-Werte. Fallende NT-proBNP-Werte könnten also darauf deuten, dass die Ischämie nicht persistiert und keine linksventrikuläre Funktionseinschränkung besteht. Dies würde auf ein geringeres Komplikationsrisiko hindeuten. Sollte es jedoch zu einem erneuten Anstieg kommen, könnte dies auf ein höheres Risiko für Verlaufsmortalität und/oder Reinfarkt schließen lassen. Persistierende Konzentrationserhöhungen wiederum könnten auf eine Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion deuten, die sich im Zuge des AMI entwickelt. Beides geht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einher und müsste ein anderes Patientenmanagement nach sich ziehen. Unsere Studie zeigt, dass NT-proBNP-Messungen ab acht Stunden nach Infarkt, sinnvoll sein könnten. Weiterhin stellt sich die Frage, ob serielle Messungen einer einzelnen überlegen sein könnten. In der Studie von Morrow et al. zeigte sich, dass normale BNP-Werte vier Monate nach ACS mit einem günstigen Verlauf assoziiert waren, auch wenn sie in der akuten Phase eine Erhöhung aufwiesen [67].

Damit ein Biomarker berechtigt Eingang in den klinischen Alltag findet, muss er eine Hilfe in der Wahl des Therapieregimes darstellen und eine therapeutische Konsequenz nach sich ziehen. Bei einem dynamischen cTn-Anstieg empfehlen die Leitlinien eine zeitnahe invasive Therapiestrategie (innerhalb von 24 Stunden) [80]. Ob Patienten mit einem Anstieg der natriuretischen Peptide auch von einer frühen invasiven Therapie profitieren, ist nicht gesichert. Manche Studien, aber nicht alle, deuten auf ein besseres Outcome der Patienten nach früher Revaskularisation hin [85]. Die therapeutischen Implikationen eines Anstiegs der natriuretischen Peptide sind bisher noch unklar [80]

[86]. Deshalb sollten sich weitere Studien der Fragestellung widmen, ob Patienten mit einem Anstieg dieser Marker von einer frühen Revaskularisierung, beziehungsweise einer intensiven antithrombozytären, antikoagulativen, neurohormonalen Therapie, während Patienten ohne signifikante Veränderung eher von zurückhaltenden Therapiemaßnahmen profitieren.

### **4.3 Schlussfolgerung**

Dies ist die erste Studie, die den Verlauf von NT-proBNP direkt nach dem AMI beschreibt. Sie zeigt, dass NT-proBNP schon sehr früh, 15 Minuten nach stattgefundenem AMI, ansteigt. Dabei bestätigt sie in einem klinischen Modell die Hypothese, dass die Ischämie per se als Freisetzungstimulus für BNP fungiert. Dieser schnelle Konzentrationsanstieg in den ersten 15 Minuten nach dem Infarkt wurde auch bei hs-cTnT und anderen ischämischen Markern wie sFLT-1 (soluble fms-like tyrosine kinase) oder hFABP (heart-type fatty acid binding protein) beobachtet, die sensitiver und spezifischer sind [57][56]. In diesem Zusammenhang weisen die natriuretischen Peptide keinen zusätzlichen Nutzen bei der Diagnostik des AMI auf. Der große Unterschied zur Freisetzungskinetik des hs-cTnT besteht in der Beobachtung, dass NT-proBNP ab der 75. Minute nach dem AMI wieder abfällt und nach acht Stunden wieder seine Baseline-Werte erreicht. Diese Tatsache könnte man sich für die Risikostratifizierung zu Nutze machen, um frühzeitig das richtige Therapiemanagement einzuleiten. Ein erneuter Anstieg des NT-proBNP kann auf einen Reinfarkt hindeuten, während persistierend hohe Werte ein Hinweis für die Ausbildung einer Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Funktionseinschränkung sein kann. Bisher gibt es keine Angaben, wann der beste Zeitpunkt für eine solche Messung ist. Unsere Studie zeigt, dass eine Messung bereits acht Stunden nach dem Infarkt sinnvoll sein kann. Des Weiteren könnte NT-proBNP einen hohen prognostischen Wert für Mortalität haben, da es eine größere Infarktgröße und ein progressives Remodelling reflektiert und dadurch starke myokardiale Einschränkungen anzeigt [29]. Aufgrund einer längeren Halbwertszeit, geringerer Fluktuationen und höherer Anstiege, könnte im Kontext des AMI die Messung von NT-proBNP der des BNP überlegen sein.

## 4.4 Limitationen

Einige Limitationen dieser Studie müssen beachtet werden. Eine KHK wurde bei allen an der Studie teilnehmenden Patienten ausgeschlossen und damit auch das mögliche Phänomen der ischämischen Präkonditionierung. Dabei handelt es sich um kurze Episoden der Minderdurchblutung, die einer länger anhaltenden Ischämie vorausgehen. Durch Verringerung des myokardialen Energieverbrauchs haben sie, trotz längerer Ischämiezeit, einen protektiven Effekt auf das Myokard und resultieren beim AMI in einer geringeren Infarktgröße [15][16]. Das Fehlen dieses Mechanismus in unserem Modell könnte die Ischämie-bedingte Biomarkerfreisetzung beeinflussen. Aufgrund der Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes hatten die Patienten in unserer Studie bereits bei der Ausgangsmessung erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen. Zwar können manche Patienten, die einen AMI erleiden, auch vor dem Ereignis schon erhöhte NT-proBNP-Werte aufweisen, doch bei den meisten Patienten, die sich mit einer stabilen KHK oder einem AMI präsentieren, ist nicht davon auszugehen. Dadurch kann man die absoluten NT-proBNP-Konzentrationsänderungen unserer HOCM-Patienten nach der TASH nicht direkt auf Patienten übertragen, die sich nach dem AMI in der Klinik präsentieren. Dennoch demonstrieren unsere Ergebnisse einen signifikanten NT-proBNP-Anstieg zwischen der 15. und 120. Minute sowie einen signifikanten Abfall danach. Nicht die Absoluten, aber die prozentualen Änderungen, könnten trotzdem auf die klinische Population der Patienten nach dem AMI übertragen werden. Dazu sollten die Konzentrationsänderungen bei einem größeren Patientenkollektiv gemessen werden.

Die Pathophysiologie des ischämisch-arteriosklerotischen Infarktes ist nicht direkt gleichzusetzen mit der des Alkohol-induzierten Infarktes. Durch die Alkoholinjektion und die darauffolgende Obliteration des Septalastes kommt es einerseits zur Ischämie des zu versorgenden Myokards wie beim klinischen AMI. Der injizierte Alkohol wirkt jedoch auch chemisch-toxisch auf das Gefäß und das umliegende Gewebe. Es kann zu Vasospasmen, Thrombusbildung und koagulativer Myokardnekrose führen. Im Unterschied zum spontanen AMI zeigt sich eine Nekrose des Endothels und glatter Muskelzellen, Okklusion des Lumens mit nekrotischen Ablagerungen und „fixiertem“ Blut. Im Verlauf bildet sich eine Narbe wie nach dem AMI [9]. Bei den Patienten die der TASH unterzogen werden, kann man nicht genau unterscheiden, welche

Veränderungen auf die Ischämie und welche auf die Alkoholtoxizität zurückzuführen sind. Diese pathophysiologischen Unterschiede könnten einen Einfluss auf die NT-proBNP-Freisetzung haben. Die Alkoholinjektion könnte außerdem den protektiven Effekt von Kollateralen verhindern [9]. Das könnte zu einer erhöhten NT-proBNP-Freisetzung bei unseren Patienten führen. Trotz mancher Unterschiede, scheint die TASH-Prozedur den klinischen AMI gut zu imitieren. Auch in Tiermodellen wurde eine intrakoronare Alkoholinjektion als Modell für AMI und ischämische Herzinsuffizienz angewendet [50][24].

Obwohl der signifikante NT-proBNP-Anstieg nach erfolgreicher TASH-Prozedur und bei nachgewiesener Abnahme des intraventrikulären Druckgradienten auf die Ischämie als Freisetzungstimulus deutet, können wir in dem Modell nicht nachweisen, dass die Ischämie nicht eine neuroendokrine Kaskade in Gang setzt und dabei freigesetzte endokrine Substanzen zum Anstieg des NT-proBNP führen.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: In der Diagnostik des AMI sind die cTnI und cTnT etabliert. Trotz der hs-cTn-Tests wird für Diagnostik und Prognoseeinschätzung eine Multimarker-Strategie vorgeschlagen. Experimentelle Studien zeigten, dass nicht nur eine erhöhte Ventrikelwandspannung, sondern auch die myokardiale Ischämie zur Freisetzung von natriuretische Peptiden führt. Die serielle Messung von NT-proBNP könnte deshalb zur Identifizierung von Risikopatienten mit ACS bedeutsam sein. Ein humanes Infarktmodell wurde genutzt, um die Freisetzungskinetik von NT-proBNP aufzuzeigen und mit hs-cTn zu vergleichen.

Patienten und Methoden: Es wurden die NT-proBNP-Konzentrationen von 18 Patienten untersucht, die mit einer HOCM diagnostiziert und einer TASH unterzogen wurden. Als Baseline-Wert erfolgte eine erste Blutentnahme vor und dann jeweils nach 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 Minuten sowie zwei, 4, 8 und 24 Stunden nach der Alkoholinjektion.

Ergebnisse: Aufgrund der HOCM hatten 14 der Patienten (77,8%) bereits bei der Baseline-Messung erhöhte NT-proBNP-Werte [min-max: 255,5-8737,0 ng/l; Median: 925,7 ng/l (IQR 480,4 – 2068,0 ng/l)]. Die NT-proBNP-Konzentrationen zeigten einen stetigen Anstieg bis 75 Minuten nach einem AMI, mit dem ersten signifikanten Anstieg nach 15 Minuten [Prozentänderung min-max: 101,9-120,9%; Median: 978,8 ng/l (IQR 483,8 – 2167,9 ng/l)]. Alle Patienten zeigten einen signifikanten Anstieg nach 45 Minuten [Prozentänderung min-max: 103,8-145,3%; Absolutanstieg min-max: 23,5-304,0 ng/l]. Bis zur 8. Stunde fielen die Konzentrationen wieder unter die Baseline-Werte. Das hs-cTnT zeigte einen signifikanten Anstieg bereits nach 15 Minuten und stieg über den gesamten Messzeitraum stetig an.

Schlussfolgerung: Unsere Arbeit bestätigt die Hypothese, dass die Ischämie als Freisetzungstimulus für NT-proBNP fungiert. In der Diagnostikphase des AMI hat NT-proBNP keinen zusätzlichen Nutzen zum hs-cTnT. Den relativ schnellen Abfall des NT-proBNP im Vergleich zum hs-cTnT kann man sich bei der Risikostratifizierung zu Nutze machen. Eine NT-proBNP-Messung kann bereits acht Stunden nach Infarkt sinnvoll sein. Nicht die absoluten, aber die prozentualen NT-proBNP-Änderungen könnten auf die klinische Population der Patienten nach dem AMI übertragen werden.

## 6 SUMMARY

Background: The cardiac troponins T and I (cTnT and cTnI) are well-established in the biochemical diagnostics of acute myocardial infarction (AMI). Despite the introduction of high-sensitivity troponin (hs-cTn) assays, a multimarker approach for the diagnosis and prognosis has been suggested. Experimental studies have shown that not only increased left ventricular wall stress but also myocardial ischemia lead to the release of natriuretic peptides. Serial measurements of NT-proBNP in patients with acute coronary syndrome (ACS) can be used to identify patients at risk. In the present study we used a clinical model of AMI to show the time course of NT-proBNP-release and compared it to hs-TnT.

Patients and methods: We analyzed the release kinetics of NT-proBNP in 18 consecutive patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM) undergoing transcatheter ablation of septal hypertrophy (TASH). Serum samples were collected prior to and at 15, 30, 45, 60, 75, 90, and 105 minutes, and 2, 4, 8 and 24 hours after septal occlusion.

Results: Measurement of serum NT-proBNP revealed a continuous increase in the first 75 minutes in all patients with the first significant percent change compared to baseline value already 15 minutes after induction of AMI [percent change min-max: 101,9-120,9%; median: 978,8 ng/l (IQR 483,8 – 2167,9 ng/l)]. All patients had a significant increase of NT-proBNP at 45 minutes [percent change min-max: 103,8-145,3%; range of absolute increase min-max: 23,5-304,0 ng/l]. NT-proBNP concentrations decreased below baseline value until the 8<sup>th</sup> hour after initiation of AMI. In comparison, hs-cTnT-concentrations also revealed a first significant increase after 15 minutes as compared to baseline and showed a continuous rise throughout the whole measuring period.

Conclusion: Our study supports the hypothesis that myocardial ischemia acts as a stimulus for NT-proBNP release, independent of other myocardial dysfunctions. In the diagnostic phase of ACS NT-proBNP presumably has little additive value. The early decrease of NT-proBNP in comparison to hs-cTnT could be useful in risk stratification. A measurement already eight hours after infarction could be useful. Not the absolute but the percent changes of NT-proBNP can be transferred to patients with AMI.

## 7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACC	American College of Cardiology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AHA	American Heart Association
AMI	Akuter Myokardinfarkt
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AP	Angina pectoris
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
CRP	C-reaktives Peptid
cTn	Kardiales Troponin
cTnI	Kardiales Troponin I
cTnT	Kardiales Troponin T
CK-MB	Herzspezifische Kreatininkinase
ESC	European Society of Cardiology
Hs	hochsensitiv
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
IQR	Interquartilabstand
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-Density-Lipoproteine
LSB	Linksschenkelblock



LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NPR	Natriuretic peptide receptor
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NT-proBNP	N-terminales pro-B-Typ natriuretisches Peptid
PCI	Perkutane Koronarintervention
PKG	Proteinkinase G
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RSB	Rechtsschenkelblock
SD	Standardabweichung
STEMI	ST-Hebungsinfarkt
TASH	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie
WHF	World Heart Federation

## 8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Nr.	Titel	Seite
1	Schematische Darstellung der ACS Diagnostik	8
2	Ausgewählte Pathomechanismen unterschiedlicher kardialer Biomarker	10
3	Schematische Darstellung von Synthese, Freisetzung und Wirkung des B-Typ natriuretischen Peptids (modifiziert von Nishikimi et al. 2011)	14
4	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie A: Darstellung des geeigneten Septalastes, B: selektive Sondierung des Septalastes mittels eines Führungskatheters	20
5	Transkoronare Ablation der Septumhypertrophie A: Einbringen des over-the-wire-Ballons, Balloninsufflation und Alkoholinjektion, B: anschließende Obturation des Septalastes	20
6	Prozentänderung der NT-proBNP-Serumkonzentration aller Patienten im Verlauf der Studie	26
7	Hs-cTnT-Konzentrationen (ng/L) aller Patienten, die einer TASH unterzogen wurden	28

## 9 TABELLENVERZEICHNIS

Nr.	Titel	Seite
1	Klinische Klassifikation verschiedener Myokardinfarkttypen entsprechend der universellen Klassifikation des Myokardinfarktes	6
2	Ausgewählte Ursachen die mit erhöhten natriuretischen Peptiden einhergehen	15
3	Baseline Charakteristika aller Patienten, die einer TASH unterzogen wurden	23
4	Echokardiographische Charakteristika aller Patienten, die einer TASH unterzogen wurden	24
5	NT-proBNP-Konzentrationen aller Patienten, die einer TASH unterzogen wurden	27
6	Hs-cTnT-Konzentrationen aller Patienten, die einer TASH unterzogen wurden	29

## 10 LITERATURVERZEICHNIS

1. Achenbach S, Szardien S, Zeymer U et al (2012) Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. *Der Kardiol* 6:283–301. doi: 10.1007/s12181-012-0436-5
2. Alpert JS, Antman E, Apple F et al (2000) Myocardial Infarction Redefined — A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 36:959–69.
3. Alpert JS, Thygesen K, Jaffe A, White HD (2008) The universal definition of myocardial infarction: a consensus document. *Heart* 94:1335–41. doi: 10.1136/hrt.2008.151233
4. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al (2014) 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. doi: 10.1161/CIR.000000000000134
5. Ang DS, Kong CF, Kao MP, Struthers AD (2009) Serial bedside B-type natriuretic peptide strongly predicts prognosis in acute coronary syndrome independent of echocardiographic abnormalities. *Am Heart J* 158:133–40. doi: 10.1016/j.ahj.2009.04.024
6. Angelini P (2007) The “ 1st Septal Unit ” in Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Texas Hear. Inst.* 34
7. Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber Ch et al (2009) *Duale Reihe Innere Medizin*, 2. Aufl. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart
8. Aspromonte N, Di Fusco S a, Latini R et al (2013) Natriuretic peptides in acute chest pain and acute coronary syndrome: from pathophysiology to clinical and prognostic applications. *Coron Artery Dis* 24:33–9. doi: 10.1097/MCA.0b013e32835b6741
9. Baggish AL, Smith RN, Palacios I et al (2006) Pathological effects of alcohol septal ablation for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart* 92:1773–8.

doi: 10.1136/hrt.2006.092007

10. Basic D, Möllmann H, Haas MA et al (2012) A TASH experience: post-infarction myocardial oedema necessitating the support of ECMO and occurrence of significant mitral regurgitation. *Clin Res Cardiol* 149–153. doi: 10.1007/s00392-011-0396-y
11. Bassan R, Potsch A, Maisel A et al (2005) B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Eur Heart J* 26:234–240. doi: 10.1093/eurheartj/ehi033
12. Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D et al (2007) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes - The Task Force for the Diagnosis and Treatment on Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28:1598–660. doi: 10.1093/eurheartj/ehm161
13. Bjorklund E (2005) Admission N-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interaction with admission troponin T and ST segment resolution for early risk stratification in ST elevation myocardial infarction. *Heart* 92:735–740. doi: 10.1136/hrt.2005.072975
14. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H (2001) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats Reprinted from *Life Sci.* 28: 89–94, 1981. *J Am Soc Nephrol* 403–409.
15. Buja LM (2005) Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Cardiovasc Pathol* 14:170–175. doi: 10.1016/j.carpath.2005.03.006
16. Burke AP, Virmani R (2007) Pathophysiology of Acute Myocardial Infarction. *Med Clin North Am* 91:553–72. doi: 10.1016/j.mcna.2007.03.005
17. Casals G, Ros J, Sionis A et al (2009) Hypoxia induces B-type natriuretic peptide release in cell lines derived from human cardiomyocytes. *AM J Physiol Hear Circ Physiol* 297:550–555. doi: 10.1152/ajpheart.00250.2009.
18. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A et al (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. doi: 10.1016/S0735-1097(00)01157-8
19. Clerico A, Fontana M, Zyw L et al (2007) Comparison of the Diagnostic Accuracy of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and the N-Terminal Part of the Propeptide of BNP Immunoassays in Chronic and Acute Heart Failure: A

- Systematic Review. *Clin Chem* 53:813–22. doi: 10.1373/clinchem.2006.075713
20. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Passino C (2011) Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *AM J Physiol Hear Circ Physiol* 301:12–20. doi: 10.1152/ajpheart.00226.2011.
  21. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M (2006) Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290:H17–H29. doi: 10.1152/ajpheart.00684.2005
  22. Cooper RM, Shahzad A, Stables RH (2015) Intervention in HCM: patient selection, procedural approach and emerging techniques in alcohol septal ablation. *Echo Res Pract* 2:R25–R35. doi: 10.1530/ERP-14-0058
  23. Corti R, Fuster V, Badimon JJ (2003) Pathogenetic Concepts of Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 41:7–14. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02833-4
  24. Crisóstomo V, Maestre J, Maynar M et al (2013) Development of a Closed Chest Model of Chronic Myocardial Infarction in Swine: Magnetic Resonance Imaging and Pathological Evaluation. *ISRN Cardiol* 2013:781762. doi: 10.1155/2013/781762
  25. D’Amato R, Tomberli B, Castelli G et al (2013) Prognostic Value of N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Outpatients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 112:1190–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.06.018
  26. Daniels LB, Maisel AS (2007) Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 50:2357–68. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.021
  27. Di Diego JM, Antzelevitch C (2014) Acute myocardial ischemia: Cellular mechanisms underlying ST segment elevation. *J Electrocardiol* 1–5. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.02.005
  28. Dietz R, Rauch B (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzerkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-Herz-und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 92:501–521. doi: 10.1007/s00392-003-0960-1
  29. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P et al (2009) Prognostic Value of Biomarkers During and After Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 54:357–64. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.056
  30. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA et al (2014) 2014 ESC Guidelines on

- diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 35:2733–2779. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284a
31. Erbel R, Gørges G (2014) Neue Erkenntnisse zur Pathogenese und Ätiologie der koronaren Herzerkrankung. *Dtsch Medizinische Wochenschrift* 139:4–8. doi: 10.1055/s-0033-1359960
  32. Falk E, Nakano M, Bentzon JF et al (2013) Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J* 34:719–28. doi: 10.1093/eurheartj/ehs411
  33. Falk E, Shah PK, Fuster V (1995) Coronary Plaque Disruption. *Circulation* 92:657–671. doi: 10.1161/01.CIR.92.3.657
  34. Ferreira-González I (2014) The Epidemiology of Coronary Heart Disease. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 67:139–144. doi: 10.1016/j.rec.2013.10.002
  35. Fifer MA, Sigwart U (2011) Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: alcohol septal ablation. *Eur Heart J* 32:1059–1064. doi: 10.1093/eurheartj/ehr013
  36. Frangogiannis NG (2012) Biomarkers: hopes and challenges in the path from discovery to clinical practice. *Transl Res* 159:197–204. doi: 10.1016/j.trsl.2012.01.023
  37. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO et al (2011) 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 124:785–831. doi: 10.1161/CIR.0b013e318223e2bd
  38. Goetze JP, Gore A, Møller CH et al (2004) Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB J* 18:1928–30. doi: 10.1096/fj.03-1336fje
  39. HaecK JDE, Verouden NJW, Kuijt WJ et al (2010) Comparison of Usefulness of N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as an Independent Predictor of Cardiac Function Among Admission Cardiac Serum Biomarkers in Patients With Anterior Wall Versus Nonanterior Wall ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 105:1065–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.12.003
  40. Hall C (2005) NT-ProBNP: The Mechanism Behind the Marker. *J Card Fail* 11:S81–S83. doi: 10.1016/j.cardfail.2005.04.019
  41. Hamm CW (2004) Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom (ACS) Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung. *Z Kardiol* 93:324–41. doi: 10.1007/s00392-004-0109-x
  42. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S et al (2011) ESC Guidelines for the

- management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevatio. *Eur Heart J* 32:2999–3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236
43. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V et al (2004) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Dynamic Risk Stratification of Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 110:3206–3212. doi: 10.1161/01.CIR.0000147611.92021.2B
  44. Holmes DR, Valeti US, Nishimura RA (2005) Alcohol Septal Ablation for Hypertrophic Cardiomyopathy: Indications and technique. *Catheter Cardiovasc Interv* 66:375–389. doi: 10.1002/ccd.20500
  45. Huber K, Gulba D, Kaindl F (1997) Acute coronary syndromes and their pathophysiological basis. *Fibrinolysis & Proteolysis* 11:1–9.
  46. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S et al (2006) B-Type Natriuretic Peptide Strongly Reflects Diastolic Wall Stress in Patients With Chronic Heart Failure: Comparison Between Systolic and Diastolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 47:742–748. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.030
  47. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS (2006) Biomarkers in Acute Cardiac Disease The Present and the Future. *J Am Coll Cardiol* 48:1–11. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.056
  48. Kara K, Lehmann N, Neumann T et al (2015) NT-proBNP is superior to BNP for predicting first cardiovascular events in the general population: The Heinz Nixdorf Recall Study. *Int J Cardiol* 183:155–161. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.082
  49. Kehl DW, Iqbal N, Fard A et al (2012) Biomarkers in acute myocardial injury. *Transl Res* 159:252–264. doi: 10.1016/j.trsl.2011.11.002
  50. Kim W, Jeong MH, Sim DS et al (2011) A porcine model of ischemic heart failure produced by intracoronary injection of ethyl alcohol. *Heart Vessels* 26:342–348. doi: 10.1007/s00380-010-0022-3
  51. Kragelund C, Gronning B, Kober L et al (2005) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Stable Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 352:666–675. doi: 10.1056/NEJMoa042330
  52. Kurtul A, Yarlioglu M, Murat SN et al (2016) N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Level is Associated With Severity and Complexity of



- Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Clin Appl Thromb* 22:69–76. doi: 10.1177/1076029614541954
53. Lee G, Sou SM, Twerenbold R et al (2014) B-type Natriuretic Peptide and Clinical Judgment in the Detection of Exercise-induced Myocardial Ischemia. *Am J Med* 127:427–435. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.009
  54. De Lemos J, Morrow D (2001) The Prognostic Value of B-type Natriuretic Peptide in Patients with Acute Coronary Syndromes. *New Engl J Med* 345:1014–21. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.09.007
  55. Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998) Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 339:321–328.
  56. Liebetrau C, Hoffmann J, Dörr O et al (2015) Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Circ Res* 116:867–875. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304653
  57. Liebetrau C, Mollmann H, Nef H et al (2012) Release Kinetics of Cardiac Biomarkers in Patients Undergoing Transcatheter Ablation of Septal Hypertrophy. *Clin Chem* 58:1049–1054. doi: 10.1373/clinchem.2011.178129
  58. Lindahl B (2013) Acute coronary syndrome - the present and future role of biomarkers. *Clin Chem Lab Med* 51:1699–1706. doi: 10.1515/cclm-2013-0074
  59. Lindahl B, Lindbäck J, Jernberg T et al (2005) Serial Analyses of N-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes: A Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC)-II Substudy. *J Am Coll Cardiol* 45:533–41. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.057
  60. Mair J, Apple F (1997) Progress in Myocardial Damage Detection: New Biochemical Markers for Clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci* 34:1–66. doi: 10.3109/10408369709038215
  61. Maisel AS, McCord J, Nowak RM et al (2003) Bedside B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction: Results From the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 41:2010–2017. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00405-4
  62. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK et al (2003) American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 42:1687–1713. doi: 10.1016/S0735-1097(03)00941-0

63. Martinez-Rumayor A, Richards a M, Burnett JC, Januzzi JL (2008) Biology of the Natriuretic Peptides. *Am J Cardiol* 101:3–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.012
64. Masson S, Latini R, Anand IS et al (2006) Direct Comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. *Clin Chem* 52:1528–38. doi: 10.1373/clinchem.2006.069575
65. Möllmann H, Nef HM, Kostin S et al (2010) Ischemia triggers BNP expression in the human myocardium independent from mechanical stress. *Int J Cardiol* 143:289–97. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.03.012
66. Morita E, Yasue H, Yoshimura M et al (1993) Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 88:82–91. doi: 10.1161/01.CIR.88.1.82
67. Morrow DA, Lemos JA, Blazing MA et al (2005) Prognostic Value of Serial B-Type Natriuretic Peptide Testing During Follow-up of Patients With Unstable Coronary Artery Disease. *JAMA J Am Med Assoc* 294:2866–71. doi: 10.1001/jama.294.22.2866
68. Mueller C (2014) Biomarkers and acute coronary syndromes: an update. *Eur Heart J* 35:552–556. doi: 10.1093/eurheartj/ehf530
69. Nichols, R. Luengo-Fernandez, J. Leal, A. Gray, P. Scarborough MR (2012) European cardiovascular disease statistics 2012 Edition. *Br Hear Found*. doi: 978-2-9537898-1-2
70. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M (2014) Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J* 35:2950–2959. doi: 10.1093/eurheartj/ehu299
71. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR et al (2005) Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26:384–416. doi: 10.1093/eurheartj/ehi044
72. Nishikimi T, Kuwahara K, Nakao K (2011) Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides. *J Cardiol* 57:131–140. doi: 10.1016/j.jjcc.2011.01.002
73. Omland T (2002) N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term

- Mortality in Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 106:2913–2918. doi: 10.1161/01.CIR.0000041661.63285.AE
74. Palmer SC, Yandle TG, Nicholls MG et al (2009) Regional clearance of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide from human plasma. *Eur J Heart Fail* 11:832–839. doi: 10.1093/eurjhf/hfp099
  75. Park JR, Choi J-O, Han HJ et al (2011) Degree and distribution of left ventricular hypertrophy as a determining factor for elevated natriuretic peptide levels in patients with hypertrophic cardiomyopathy: insights from cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 28:763–772. doi: 10.1007/s10554-011-9876-4
  76. Pemberton CJ, Frampton CM, Aldous S et al (2016) B-type natriuretic peptide signal peptide (BNPsp) in patients presenting with chest pain. *Clin Biochem* 1–6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.02.015
  77. Puelacher C, Hillinger P, Wagener M, Müller C (2015) Kardiale Biomarker bei Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz. *J für Kardiol* 22:124–128. doi: 10.1007/s00059-014-4136-8
  78. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA et al (2003) B-Type Natriuretic Peptides and Ejection Fraction for Prognosis After Myocardial Infarction. *Circulation* 107:2786–2792. doi: 10.1161/01.CIR.0000070953.76250.B9
  79. Richards M, Nicholls MG, Espiner E a. et al (2006) Comparison of B-Type Natriuretic Peptides for Assessment of Cardiac Function and Prognosis in Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 47:52–60. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.085
  80. Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 1–59. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
  81. Ross R (1995) Cell biology of atherosclerosis. *Annu Rev Physiol* 57:791–804. doi: 10.1146/annurev.ph.57.030195.004043
  82. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F et al (2013) Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. *Hear Lung Circ* 22:399–411. doi: 10.1016/j.hlc.2013.03.001
  83. Sanchis J, Bardají A, Bosch X et al (2013) N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and High-sensitivity Troponin in the Evaluation of Acute Chest Pain of Uncertain Etiology. A PITAGORAS Substudy. *Rev Española Cardiol* 66:532–8.

doi: 10.1016/j.recesp.2012.11.002

84. Schofer N, Hamm C, Katus H a. et al (2014) Kommentar zur dritten allgemeinen Definition des Myokardinfarktes der gemeinschaftlichen ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force. *Der Kardiolog* 8:65–71. doi: 10.1007/s12181-013-0538-8
85. Scirica BM, Kadakia MB, de Lemos JA et al (2013) Association between Natriuretic Peptides and Mortality among Patients Admitted with Myocardial Infarction: A Report from the ACTION Registry(R)-GWTG™. *Clin Chem* 59:1205–14. doi: 10.1373/clinchem.2012.198556
86. Scirica BM, Sabatine MS, Jarolim P et al (2011) Assessment of multiple cardiac biomarkers in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: observations from the MERLIN-TIMI 36 Trial. *Eur Heart J* 32:697–705. doi: 10.1093/eurheartj/ehq468
87. Seo SM, Kim S, Chang K et al (2011) Plasma B-type natriuretic peptide level can predict myocardial tissue perfusion in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 22:405–410.
88. Steg PG, James SK, Atar D et al (2012) ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 33:2569–619. doi: 10.1093/eurheartj/ehs215
89. Szardien S, Nef HM, Möllmann H et al (2010) Transient elevation of NT-pro-BNP as a predictor for myocardial ischemia. *Clin Res Cardiol* 99:857–9. doi: 10.1007/s00392-010-0211-1
90. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al (2012) Third Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 60:1581–98. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.001
91. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al (2018) Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 1–33. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462
92. Thygesen K, Alpert JS, White HD (2007) Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 28:2525–38. doi: 10.1093/eurheartj/ehm355
93. Thygesen K, Mair J, Mueller C et al (2012) Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: A position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 33:2001–2006. doi: 10.1093/eurheartj/ehq509
94. Truong QA, Bayley J, Hoffmann U et al (2012) Multi-marker strategy of

- natriuretic peptide with either conventional or high-sensitivity troponin-T for acute coronary syndrome diagnosis in emergency department patients with chest pain: From the ROMICAT trial. *Am Heart J* 163:972–979.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2012.03.010
95. Velders M, Wallentin L, Becker RC et al (2015) Biomarkers for risk stratification of patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention: Insights from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes trial. *Am Heart J* 169:879–889.e7. doi: 10.1016/j.ahj.2015.02.019
  96. Weber M, Arnold R, Rau M et al (2005) Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 26:1023–1030. doi: 10.1093/eurheartj/ehi236
  97. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL et al (2008) N-terminal B-type Natriuretic Peptide Assessment Provides Incremental Prognostic Information in Patients With Acute Coronary Syndromes and Normal Troponin T Values Upon Admission. *J Am Coll Cardiol* 51:1188–95. doi: 10.1016/j.jacc.2007.11.054
  98. Weber M, Hamm C (2008) Redefinition des Herzinfarkts - Bedeutung von Biomarkern. *Herz* 33:115–21. doi: 10.1007/s00059-008-3103-7
  99. Weber M, Kleine C, Keil E et al (2006) Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol* 95:270–80. doi: 10.1007/s00392-006-0375-x
  100. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al (2013) 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 128:e240–e327. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776
  101. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H et al (1994) Localization and Mechanism of Secretion of B-type Natriuretic Peptide in Comparison With Those of A-Type Natriuretic Peptide in Normal Subjects and Patients With Heart Failure. *Circulation* 90:195–203. doi: 10.1161/01.CIR.90.1.195
  102. Yoerger DM, Picard MH, Palacios IF et al (2006) Time Course of Pressure Gradient Response After First Alcohol Septal Ablation for Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 97:1511–1514. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.12.040
  103. (2012) Todesursachen.

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>.

104. (2012) Krankenhauspatienten.

<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Krankenhaeuser/Tabellen/DiagnosenMaennlich.html>.

## **11 PUBLIKATIONSVERZEICHNIS**

“Release kinetics of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in a clinical model of acute myocardial infarction”, *Clinica Chimica Acta* 2014;429:34-7

## 12 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift



## **13 DANKSAGUNG**

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. med. Christoph Liebetrau für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, vor allem aber für die geduldige und engagierte Betreuung bei der Verarbeitung der Daten, sowie für Feedback, Anregungen und Denkanstöße wie auch Motivation beim Verfassen der Arbeit.

Mein Dank geht auch an die Mitarbeiter der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim und Mitdoktoranden, die an der Gewinnung und Verarbeitung von Daten und Material beteiligt waren.

Ganz besonders danken möchte ich meiner Familie, die mich mit viel Geduld und Verständnis gefördert, unterstützt und motiviert hat und mir stets zur Seite stand.