

**Diagnostische Wertigkeit von NT-proBNP
in der ambulanten Versorgung**

Inaugural-Dissertation

**zur Erlangung des Grades des Doktors der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

vorgelegt von Rost, Markus

aus Backnang

Gießen 2008

Aus dem Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie

Direktor: Prof. Dr. Dr. N. Katz

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

in Zusammenarbeit mit der Professur für Allgemeinmedizin

Beauftragter: Dr. Th. Karg

Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Gießen

Gutachter: Prof. Dr. Dr. Katz

Gutachter: Prof. Dr. Schlüter

Tag der Disputation: 28. April 2008

Gliederung

1	Abkürzungen.....	4
2	Einleitung	5
2.1	Herzinsuffizienz	5
2.2	Das natriuretische Peptidsystem.....	8
2.3	Einflußgrößen bei der Interpretation der natriuretischen Peptide	13
2.4	Ziel der Studie:.....	15
3	Methodik	16
3.1	Patientenkollektiv.....	16
3.2	Untersuchungsmethoden.....	18
3.3	Blutentnahme.....	20
3.4	Bestimmung der Konzentration Natriuretischer Peptide.....	22
3.5	Statistische Auswertung.....	26
4	Ergebnisse.....	27
4.1	Gesamtkollektiv und Gruppenunterschiede.....	27
4.2	Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde.....	42
4.3	Patienten der kardiologischen Ambulanz	48
4.4	Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie	54
4.5	NT-proBNP im peripher- und im zentralvenösen Blut im Vergleich	59
4.6	Natriuretische Peptide unter Belastung	59
4.7	Korrelation von NT-proBNP mit BNP	68
5	Diskussion	69
5.1	Klinische Relevanz der Studienpopulation	71
5.2	NT-proBNP als Marker der linksventrikulären Funktion	72
5.3	Zusammenhang zwischen NT-proBNP und der NYHA-Klassifikation	74
5.4	Die natriuretischen Peptide als Marker der pulmonalen Hypertonie	75
5.5	Einheitlicher Cut-off-Wert für NT-proBNP?.....	77
5.6	Limitationen der Untersuchung.....	78
5.7	Schlußfolgerung und Ausblick	80
6	Zusammenfassung / Summary	82
7	Literaturverzeichnis.....	86
8	Erklärung	95
9	Befundbogen zur NYHA-Klassifikation	95
10	Danksagungen	96
11	Lebenslauf.....	97

1 Abkürzungen

ACE	angiotensin converting enzyme
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AS	Aminosäure
AT1	Angiotensin II-Rezeptor Typ 1
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic peptide, B-Typ natriuretisches Peptid
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DNP	dendroaspis natriuretc peptide
EF	Auswurfraction (ejection fraction)
EKG	Elektrokardiogramm
HI-Ambulanz	Herzinsuffizienzsprechstunde
HR	Herzfrequenz (heart rate)
HWD	Hinterwanddicke
HZV	Herzzeitvolumen
ICM	chronisch ischämische Kardiomyopathie
KHK	koronare Herzerkrankung
LA	Linker Vorhof
LE	Lungenembolie
LF	Lungenfibrose
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Blutdruck
NPR-A, -B, -C	natriuretischer Peptidrezeptor-Subtyp A, -B, -C
NT-proBNP	Amino-terminales natriuretisches Peptid
PAWP	pulmonalarterieller Verschlußdruck
PH	pulmonale Hypertonie
PH-Ambulanz	Ambulanz für pulmonale Hypertonie
PPH	primäre pulmonale Hypertonie
RAAS	Renin-, Angiotensin-, Aldosteron -System
RV	rechtsventrikulär
SEM	Standardfehler des Mittelwertes
SEPTD	Septumdicke

2 Einleitung

2.1 Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz beschreibt das Unvermögen des Herzens, das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen zu fördern. Sie ist Folge verschiedener Grunderkrankungen, von denen die koronare Herzerkrankung und die arterielle Hypertonie nach Aussage der Framingham-Studie die Hauptursachen sind (Kannel 1999).

2.1.1 Einteilung

Einteilung nach Manifestationsdauer

Eine Herzinsuffizienz kann plötzlich auftreten oder aber am Ende einer langen Entwicklung stehen. Eine akute Herzinsuffizienz wird z.B. bei Flimmerarrhythmie, Asphyxie, Lungenarterienembolie, akutem Koronarverschluß, akuter Myokarditis oder akuter Vergiftung beobachtet. Eine chronische Herzinsuffizienz hingegen entwickelt sich z.B. bei koronarer Herzerkrankung, Klappenvitien, arterieller Hypertonie, chronischer Myokarditis, Myokardfibrose oder anhaltenden Stoffwechselstörungen. Eine akute Herzinsuffizienz kann auch als Exazerbation einer bis dahin latenten chronischen Herzinsuffizienz auftreten.

Einteilung nach Schweregrad

Die Herzinsuffizienz wird in Abhängigkeit des klinischen Schweregrades anhand der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA) in 4 Grade eingeteilt. Grad I beschreibt dabei eine objektiv nachweisbare Herzkrankheit, jedoch ohne Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Grad II ist definiert durch eine leichte Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit bei stärkerer Belastung wie z.B. Treppensteigen über mehrere Etagen. Je nach Grundkrankheit äußern sich die Beschwerden in Dyspnoe, thorakalen Schmerzen oder Palpitationen. Im Grad III finden sich je nach kardialer Grundkrankheit Symptome wie Dyspnoe, Ödemneigung oder Angina pectoris bereits bei leichter körperlicher Belastung, jedoch nicht in Ruhe. Grad IV schließlich beschreibt eine erhebliche kardiale Leistungseinschränkung mit Symptomen in Form von Ödemen, Angina pectoris oder Dyspnoe. Die Symptomatologie umfasst einen weiten Bereich von Ruheinsuffizienz bis zur völligen Inaktivierung. Ist die Diagnose Herzinsuffizienz gestellt, folgt die Frage nach dem Stadium. Hier ist in den US-amerikanischen Leitlinien eine neue Einteilung in die Stadien A bis D nach strukturellen Veränderungen eingeführt worden, die die NYHA-Klassifikation ergänzen soll (Kindermann 2002). Dabei werden Patienten, die keine Symptome, keine strukturellen Veränderungen, aber ein erhöhtes Risiko für eine Herzinsuffizienz haben, dem Stadium A zugeteilt. Stadium B mit ersten strukturellen Veränderungen bei symptomlosen Patienten entspricht der NYHA-Klasse I. Zum Stadium C werden Patienten zugeordnet, die strukturelle Veränderungen und Symptome einer

Herzinsuffizienz haben. In diesem Stadium können die Patienten nach den NYHA-Klassen II bis IV beurteilt werden. Das Stadium D wird als refraktäre Herzinsuffizienz bezeichnet. Im Gegensatz zur NYHA-Klassifikation, in der der Patient sowohl in eine höhere als auch niedrigere Klasse wechseln kann, bleibt er in der neuen Stadien-Einteilung auf der gleichen Stufe oder er verschlechtert sich.

Einteilung nach Kontraktions- und Relaxationsverhalten

Die systolische Herzinsuffizienz beschreibt ein vermindertes Herzzeitvolumen bei Kontraktionsstörung des Myokards mit konsekutiv reduzierter Organperfusion. Als Ursachen kommen alle Erkrankungen infrage, die zu einer myokardialen Kontraktionsstörung führen wie z.B. DCM oder ein ausgedehnter Myokardinfarkt. Daneben geht die diastolische Herzinsuffizienz mit einer verminderten Ventrikeldehnbarkeit einher.

Einteilung nach Lokalisation

Eine Links- oder Rechtsherzinsuffizienz unterscheidet man aufgrund einer eingeschränkten links- oder rechtsventrikulären Pumpfunktion. Eine isolierte Rechtsherzinsuffizienz ist allerdings selten und meist Folge einer Linksherzinsuffizienz mit pulmonaler Kongestion und sekundärer rechtsventrikulärer Belastung (sog. globale Herzinsuffizienz).

Einteilung nach Herzzeitvolumen

Alle Formen einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion bedingen ein erniedrigtes HZV, eine niedrige zentrale gemischtvenöse Sauerstoffsättigung und eine reduzierte Organperfusion, was als Low output failure bezeichnet wird. Bei einem High output failure ist dagegen trotz eines erhöhten HZV die Blutversorgung der Peripherie ungenügend. Ursächlich für dieses relativ zu niedrige HZV ist ein erhöhter Sauerstoffbedarf z.B. bei Anämie, Fieber, thyreotoxer Krise, Herzklappenvitien oder bei arteriovenösen Shunts.

2.1.2 Epidemiologische Aspekte

Die Diagnose Herzinsuffizienz ist weiterhin eine Herausforderung in der hausärztlichen Praxis und stellt einen regelmäßig häufigen Beratungsanlaß in der Allgemeinmedizin dar. Bei 3,4% aller männlichen und 6,3% aller weiblichen Patienten wurde diese Diagnose gestellt, weltweit sind etwa 15 Millionen Menschen von der Krankheit betroffen. Zwischen 1% und 2% aller Erwachsenen, und etwa 6-10% aller Menschen über 65 leiden an einer Herzinsuffizienz. Das Lebensrisiko für einen 40-jährigen Patienten, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, wird mit 20% beziffert. Nach Myokardinfarkt zeigte die VALIANT-Studie sogar eine Inzidenz von Herzinsuffizienz bzw. linksventrikulärer Dysfunktion von 42%

(Finsterer 2004). Die Herzinsuffizienz ist somit eines der größten Gesundheitsprobleme der westlichen Gesellschaft. Die Ausgaben allein für diese Krankheit beträgt in den Industrienationen etwa 2% der gesamten Gesundheitsausgaben (McMurray 2005, Sigurdsson 1996). Herzinsuffizienz stellt eine relevante Diagnose in der hausärztlichen Versorgung dar. Die Symptomatik im Frühstadium ist jedoch häufig uncharakteristisch, so dass die Diagnose Herzinsuffizienz unter Umständen fälschlicherweise gestellt wird, oder im tatsächlichen Krankheitsfall nicht erkannt wird.

2.1.3 Diagnostische Möglichkeiten

Neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung steht vor allem die transthorakale Echokardiographie im Mittelpunkt der Diagnostik. Sie ist der wichtigste nichtinvasive Test zur Objektivierung der ventrikulären Funktion. Die Methode erlaubt die Beurteilung von Kammerdimensionen, systolischer und diastolischer Ventrikelfunktion, Klappenmorphologie, Ventrikelhypertrophie, regionaler Motilität, intrakardialen Thromben und Perikarderkrankungen. Ist der transthorakale Zugang, z.B. aufgrund massiver Adipositas, unzureichend, kann eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden (TEE).

Die Radionuklidventrikulographie zur Beurteilung der Ventrikelfunktion hat in den letzten Jahren gegenüber der Echokardiographie an Bedeutung verloren. Als Vorteile der Methode gelten die hohe Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit, als Nachteile sind hohe Kosten, Strahlenbelastung und schwierige Interpretation bei Rhythmusstörungen zu erwähnen.

Invasive Abklärungen sind meist nicht notwendig zur Diagnose der Herzinsuffizienz, wohl aber zur Abklärung der Ätiologie. Die Koronarangiographie erlaubt den Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit bei Verdacht auf dilatative Kardiomyopathie. Bei Angina pectoris oder dokumentierter Ischämie sollte eine Koronarangiographie insbesondere dann durchgeführt werden, wenn eine Revaskularisation in Betracht gezogen wird. Invasive Messungen der Hämodynamik mittels Rechts- und Linksherzkatheter können in unklaren Situationen zur Beurteilung des Schweregrades und eventuell zur Therapieoptimierung sinnvoll sein. Unerlässlich sind diese Methoden zur Evaluation der Indikation zur Herztransplantation.

In den aktuellen Leitlinien der großen europäischen und amerikanischen kardiologischen Fachgesellschaften werden nun erstmals die natriuretischen Peptide, insbesondere das BNP und das hormoninaktive Spaltprodukt der BNP-Synthese, das NT-proBNP, als biochemische Marker der Herzinsuffizienzdiagnostik vorgeschlagen (Hunt 2001; Remme 2001).

2.2 Das natriuretische Peptidsystem

Das Säugerherz synthetisiert und sezerniert eine Reihe verwandter Peptidhormone, die kardialen natriuretischen Hormone (Stein 1998). Die natriuretischen Peptide sind eine Gruppe von Eiweißen, die sich u.a. in ihrem Synthese- und Sekretionsmuster, ihrer Rezeptorspezifität und ihren Halbwertszeiten unterscheiden. Sie sind durch ihre diuretischen, natriuretischen und gefäßmuskelrelaxierenden Effekte an der Regulation des Flüssigkeitshaushaltes und des Blutdruckes beteiligt. Gleichzeitig interagieren sie komplex mit dem Hormon- und Nervensystem. Die Wirkung in der neurohumoralen Kreislaufregulation beruht in erster Linie auf dem Antagonismus zum Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems (Stein 1998, Levin 1998, Clerico 1999). Die Hauptvertreter der natriuretischen Peptide sind ANP (atrial natriuretic peptide) und BNP (B-type natriuretic peptide). Ihnen verwandt sind die Peptide CNP (C-type natriuretic peptide), Urodilatin und DNP (dendroaspis natriuretic peptide), die jedoch nicht von Kardiomyozyten synthetisiert werden.

Abbildung 2-1 zeigt die Struktur von ANP, BNP und CNP.

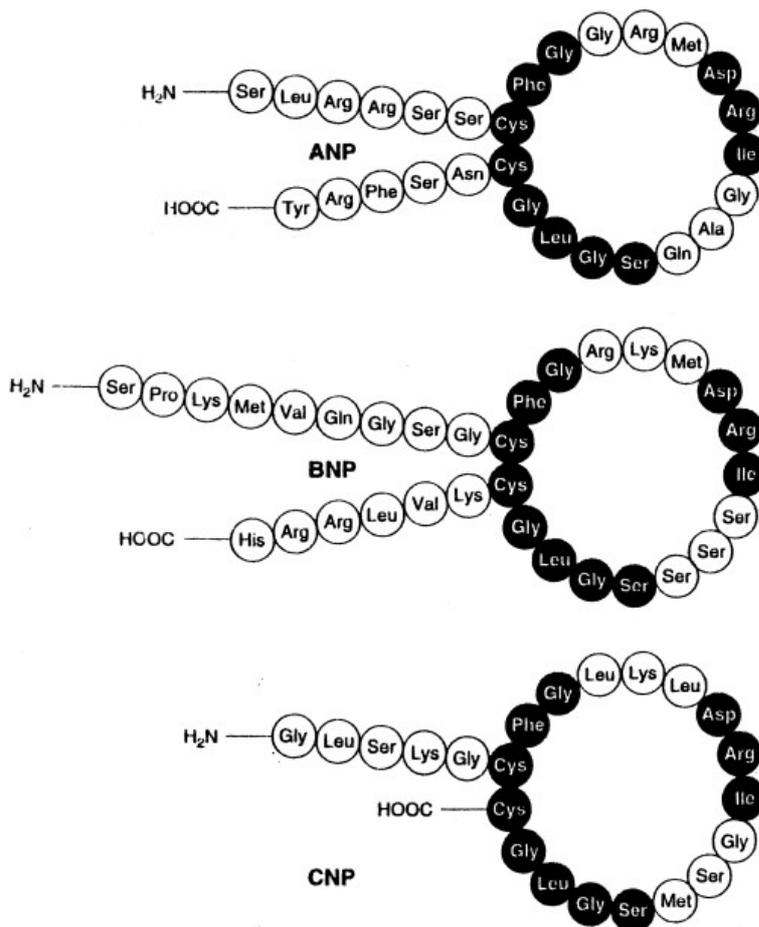


Abbildung 2-1: Struktur von ANP1-28 und BNP1-32 und CNP

Die schwarzen Kreise stellen homologe Aminosäuren der beiden Ringstrukturen dar. Zwischen den beiden Cystein-Molekülen besteht eine Disulfid-Brücke.

2.2.1 Atrial natriuretic peptide, A-Typ natriuretisches Peptid (ANP)

Geschichte

Bereits im Jahre 1956 beschrieb Kisch in elektronenmikroskopischen Untersuchungen membrangebundene Speichervesikel in atrialen Kardiomyozyten und postulierte eine endokrine Funktion des Herzens (Kisch 1956). 1979 konnte de Bold eine Abhängigkeit der Dichte dieser Speichervesikel von Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt feststellen (de Bold 1979), und 1981 gelang es de Bold und Mitarbeitern, bei Ratten durch Infusion eines Extraktes atrialen Gewebes eine ausgeprägte Natriuresis und Blutdrucksenkung zu erzeugen (de Bold 1981). Jene Autoren gaben dem noch unbekanntem Faktor den Namen „atrialer natriuretischer Faktor“ (ANF). 1984 schließlich wurde die chemische Struktur von ANF bzw. ANP identifiziert (Kangawa 1984).

Biochemie

ANP stammt überwiegend aus dem rechten Vorhofmyokard, wo es in Form von proANP mit 126 Aminosäuren vornehmlich in atrialen Granula gespeichert wird (Levin 1998). Beim Erwachsenen wird in den Ventrikeln relativ wenig ANP gebildet. Die linksventrikuläre ANP-mRNA-Konzentration erreicht nur etwa 3 % der atrialen Konzentration (Ogawa 1991). Dagegen ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit ventrikulärer Hypertrophie und dilatativer Kardiomyopathie die ANP-Genexpression deutlich erhöht (Edwards 1988). Im Tierversuch findet man bei Anstiegen von ANP im Plasma herzinsuffizienter Versuchstiere hauptsächlich die kurzkettige Form von ANP (ANP₉₉₋₁₂₆). Dagegen findet sich bei Menschen mit chronischer Herzinsuffizienz eher länger-kettige ANP-Formen, einschließlich β -ANP, einem anti-parallelen Dimer von ANP, welches proportional zum Schweregrad der Herzinsuffizienz ansteigt (Pemberton 1997). β -ANP weist im Vergleich zu ANP jedoch geringere physiologische Aktivität auf (Wei 1993). Raine et al. haben erstmals gezeigt, dass zwischen dem ANP-Plasmaspiegel und der Volumenbelastung des rechten Vorhofs eine positive lineare Korrelation existiert (Raine 1986). Somit stellt eine erhöhte atriale Wandspannung („wall stress“) durch erhöhte extrazelluläre Volumenbelastung einen adäquaten Stimulus von Barorezeptoren und der Freisetzung von ANP dar. Bei der Freisetzung aus den Kardiomyozyten wird zunächst proANP durch eine membrangebundene Endoprotease in das physiologisch aktive ANP₉₉₋₁₂₆ (28 AS) und in das aminoterminal NT-proANP (98 AS) gespalten. ANP und NT-proANP werden dabei äquimolar ins Blut abgegeben. ANP wird an seine Rezeptoren gebunden, intravasal proteolytisch abgebaut oder mit dem Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit liegt bei etwa 3 Minuten. NT-proANP₁₋₉₈ wird beim Abbau in vivo weiter in die Fragmente proANP₁₋₃₀ (long acting natriuretic peptide), proANP₃₁₋₆₇ (gefäßdilatierendes Peptid) und proANP₇₉₋₉₈ (kaliuretisches Peptid) gespalten. Obwohl NT-proANP₁₋₉₈ selbst biologisch inaktiv ist, haben verschiedene Studien gezeigt, daß die Fragmente natriuretische, diuretische und vasodilatorische Eigenschaften

besitzen (Overton 1996; Overton 1996; Mair 2001). Im Falle einer pulmonalen Hypertonie vermittelt ANP eine präkapillar betonte Vasodilatation (Cargill 1995). Für ANP sind zudem sowohl apoptotische als auch antiapoptotische Eigenschaften bekannt (Filippatos 2001).

2.2.2 B-Type natriuretisches Peptid (BNP)

Geschichte

Im September 1987 wurde von Sudoh und Mitarbeitern BNP als ein weiteres natriuretisches Peptid beschrieben. Namensgebend für BNP („brain“ natriuretic peptide) war die Beobachtung, daß es zunächst im Hirngewebe von Schweinen nachgewiesen wurde (Sudoh 1988). Bald darauf gelang der Nachweis höherer Konzentrationen im Myokard (Yasue 1994), was eine Änderung der Nomenklatur in „B-type natriuretic peptide“ zur Folge hatte.

Biochemie

BNP wird im Gegensatz zu ANP hauptsächlich im linken Ventrikel synthetisiert (Ogawa 1991). Zwar konnte die BNP-Synthese auch im rechten Vorhof nachgewiesen werden (Kambayashi 1990), allerdings beträgt die Synthese im Vergleich zu ANP nur etwa 1% (Ogawa 1990). Auch bei BNP ist der Hauptstimulus zur Freisetzung ein Dehnungsreiz (wall stress) im Sinne einer Druck- oder Volumenbelastung des Myokards (Chen 2000). Analog zu ANP entsteht BNP durch proteolytische Spaltung aus prä-proBNP (134 Aminosäuren). Durch Abspaltung eines Signalpeptides entsteht dann die aus 108 Aminosäuren bestehende Hormonvorstufe proBNP (siehe Abbildung 2-2). Die Synthese im Kardiomyozyten wird durch Wanddehnung und neurohormonale Stimuli (z.B. Noradrenalin) reguliert (Nakagawa 1995). Während der Sekretion wird proBNP durch die membrangebundene Endoprotease in das physiologisch aktive BNP (32 Aminosäuren, Molekulargewicht 3,5 kD) und in das inaktive aminotermine Peptid NT-proBNP (76 Aminosäuren, Molekulargewicht 8,5 kD) gespalten (McCullogh; Hunt 1997), sodaß beide Peptide äquimolar ins Blut gelangen. Die Halbwertszeit beider Spaltprodukte ist aber deutlich unterschiedlich. Während BNP schon nach ca. 20 Minuten zur Hälfte eliminiert worden ist, verbleibt das hormon-inaktive Spaltprodukt NT-proBNP mit einer HWZ von ca. 120 Minuten sehr viel länger im Blut.

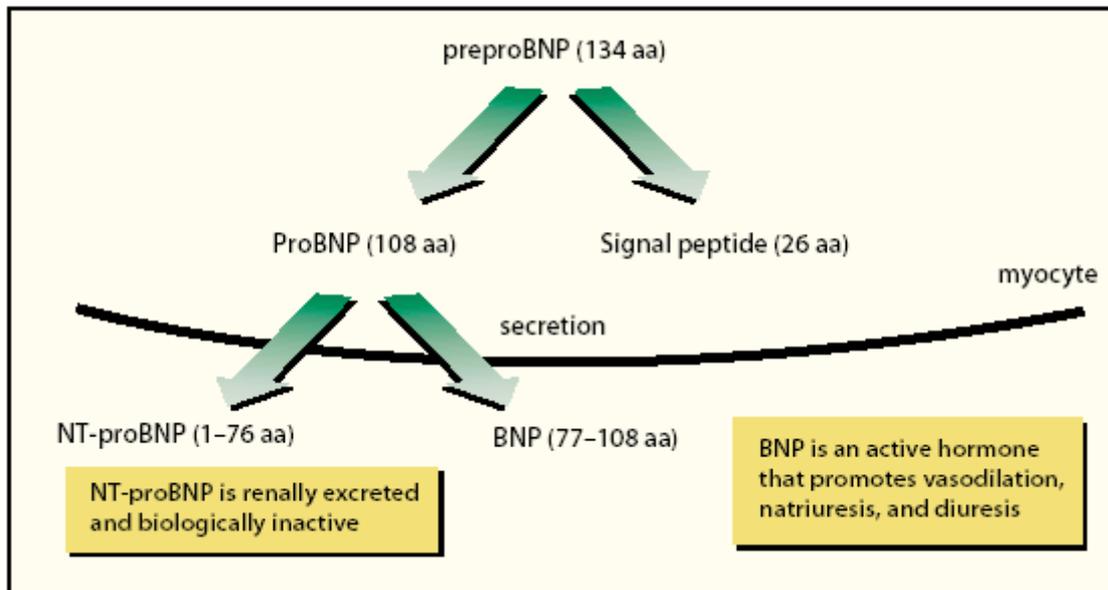


Abbildung 2-2: Freisetzung von BNP und NT-proBNP

(aus: McCullough et al: Reviews in Cardiovascular Medicine Vol. 4 No 2, 2003)

In vorangegangenen Studien an gesunden und herzinsuffizienten Patienten konnte eine Korrelation zwischen dem BNP-Spiegel im Plasma und Beurteilungskriterien für die linksventrikuläre Funktion, wie dem linksventrikulär-enddiastolischen Druck (Hammerer-Lercher 2001), dem pulmonalkapillärem Verschlussdruck (Kazanegra 2001) und der Ejektionsfraktion (Maeda 1998) nachgewiesen werden. Es zeigte sich, daß erhöhte Plasmaspiegel von BNP bzw. NT-proBNP als Folge der linksventrikulären Dysfunktion schon sehr früh nachweisbar sind, meist sogar schon vor Beginn der Symptome einer Herzinsuffizienz (Lerman 1993; Cowie 1997).

Zur Zeit wird konträr darüber diskutiert, ob zwischen BNP und NT-proBNP ein signifikanter Unterschied bezüglich der Aussagekraft zur Identifizierung einer linksventrikulären Dysfunktion besteht (Pfister 2004).

2.2.3 C-Type natriuretisches Peptid (CNP)

Als drittes Peptid aus der Familie der natriuretischen Peptide wurde CNP (C-type natriuretic peptide) identifiziert, zunächst ebenso wie BNP im Gehirn von Schweinen (Sudoh 1990). CNP wird vor allem im Gefäßendothel synthetisiert. Es besitzt parakrine und autokrine Wirkungsweise und ist an der Regulation des Gefäßtonus beteiligt, besitzt jedoch keine natriuretische Funktion (Mair 2001) wie ANP und BNP.

2.2.4 Urodilatin

Die Urodilatinsynthese und -sekretion ist vor allem in den Nieren lokalisiert (Schulz-Knappe 1988). Es ist als parakriner Faktor an der lokalen Regulation des Flüssigkeitsvolumens und der Elektrolytausscheidung beteiligt, indem es die Wasser- und

Natrium-Reabsorption in den Sammelrohren reguliert (Mair 2001). Es wird an renale Rezeptoren gebunden oder über den Urin ausgeschieden.

2.2.5 DNP

DNP (dendroaspis natriuretic peptide), verdankt seinen Namen der Grünen Mamba (dendroaspis angusticeps), aus deren Gift es zunächst isoliert wurde (Schweitz 1992). Nach dem aktuellen Stand der Forschung ist DNP – wie auch ANP und BNP – unter anderem an der Regulation des Blutvolumens (Lee 2004) beteiligt und vermag Apoptose in Kardiomyozyten zu induzieren (Ha 2005). Außerdem weist DNP auch eine Funktion in der Regulation der Kolon-Motilität auf (Kim 2004).

2.2.6 Natriuretische-Peptid-Rezeptoren (NPR)

Vermittelt wird die Wirkung der natriuretischen Peptide über spezifische Rezeptoren, den „natriuretic peptides receptors“ (NPR). Bislang konnten drei verschiedene Rezeptoren identifiziert werden, die alphabetisch NPR-A, NPR-B und NPR-C genannt werden (Mair 2001).

NPR-A und NPR-B sind Transmembranproteine und gehören zur Familie der Rezeptor-Guanylcyclasen (V.d. Akker 2000). Die Bindung an den Rezeptoren induziert eine Steigerung der intrazellulären Produktion von zyklischem Guanosin-3',5'-Monophosphat (cGMP), welches als second messenger der natriuretischen Peptide eine Signalkaskade in Gang setzt (Chinkers 1989).

NPR-A ist der im Endothel der großen Blutgefäße am häufigsten vorkommende NP-Rezeptor; er weist die größte Affinität zu ANP auf. Die Affinität von BNP an den NPR-A ist etwa 10-fach niedriger. Die Stimulation des Rezeptors vermittelt über cGMP gefäßrelaxierende und in der Niere natriuretische Funktionen; er vermindert andererseits die Aldosteron-Synthese (Mair 2001).

NPR-B ist vor allem an Gliazellen lokalisiert, findet sich aber auch an den glatten Gefäßmuskelzellen. NPR-B bindet CNP mit der höchsten Affinität.

NPR-C ist der am häufigsten vorkommende NR-Rezeptor, welcher hauptsächlich im Endothel der Nieren und den Gefäßen lokalisiert ist. Ihm wird die funktionelle Bedeutung eines Clearance-Rezeptors zugeschrieben. NPR-C interagiert spezifisch mit den natriuretischen Peptiden in der Reihenfolge ANP > CNP > BNP (Matsukawa 1999). Nach Bindung der Hormone folgt die Endozytose und intrazelluläre Hydrolyse durch die membranständige neutrale Endopeptidase EC 3.4.24.11 (Hirata 1985), welche die Ringstruktur der natriuretischen Peptide öffnet. Die Spaltprodukte sind dann inaktiv. Die höchste Substrataffinität zur neutralen Endopeptidase weist dabei das CNP auf, welches daher am schnellsten gespalten wird. Durch die unterschiedlichen Rezeptoraffinitäten der natriuretischen Peptide zum NPR-C und den unterschiedlichen Substrataffinitäten zur neutralen Endopeptidase erklären sich deren unterschiedliche Halbwertszeit. Diese

beträgt für CNP 2,6 Minuten (Hunt 1994), für ANP 3,1 Minuten (Yandle 1986) und für BNP 22 Minuten (Holmes 1993). Abbildung 1-3 zeigt zusammenfassend die Stimulation, Freisetzung und Clearance der natriuretischen Peptide.

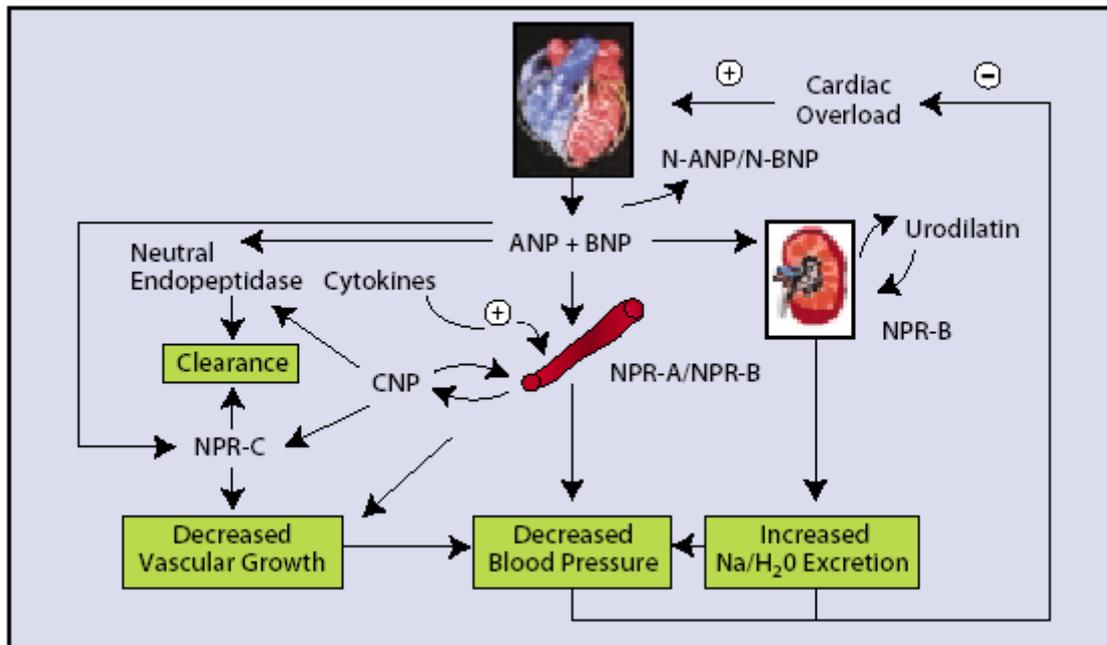


Abbildung 2-3: Stimulation, Freisetzung und Clearance der natriuretischen Peptide (N-ANP=NTproANP, N-BNP=NT-proBNP, NPR=natriuretic peptide receptor. (aus: McCulloch: Rev Cardiovasc Med 2003; 4(4): 13-19)

2.3 Einflußgrößen bei der Interpretation der Serum-/Plasmawerte von natriuretischen Peptiden

Die Interpretation der BNP- und NT-proBNP-Werte im Serum- bzw. Plasma von Patienten wird durch mehrere, im folgenden erwähnten Faktoren, beeinflusst.

2.3.1 Kardiale Einflußgrößen:

BNP und NT-proBNP entstammen hauptsächlich dem Myokard und werden auf Volumenüberladung und Druckbelastung in die Zirkulation freigesetzt (s.o.). So kann eine ventrikuläre Hypertrophie, wie sie z.B. bei der hypertensiven Herzerkrankung vorkommt, die Werte der natriuretischen Peptide erhöhen (Yamamoto 1996; Kohno, 1996). Weitere kardiale Einflußgrößen stellen ein akutes Koronarsyndrom, entzündliche Herzerkrankungen wie z.B. eine Myokarditis, sowie Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder -flattern dar (Übersicht bei Pfister 2003).

2.3.2 Extrakardiale Einflußgrößen:

Die natriuretischen Peptide können auch bei extrakardialen, hypervolämischen Erkrankungen, wie Leber- und Niereninsuffizienz, erhöht sein. Auch bei Patienten mit M.

Cushing, M. Conn sowie bei verschiedenen pulmonalen Erkrankungen konnten erhöhte Plasmawerte gemessen werden (Pfister 2004).

Bei Lungenerkrankungen wie der schweren chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung (COPD), bei Patienten mit Bronchial-Karzinom, Lungenembolie oder bei idiopathischer pulmonaler Hypertonie, kann eine Erhöhung der Plasmaspiegel natriuretischer Peptide infolge einer Rechtsherzbelastung mit Cor pulmonale nachgewiesen werden (Nagaya 1998; Morrison 2002).

Willis et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen der NT-proBNP-Konzentration und erniedrigten Hämoglobin-Werten (Willis 2005). So hatten Patienten mit Anämie dreimal so häufig NT-proBNP-Werte oberhalb den vom Hersteller empfohlenen diagnostischen Cutt-off-Konzentrationen.

Des Weiteren wurden bei Patienten mit Subarachnoidalblutung erhöhte Werte natriuretischer Peptide gefunden, möglicherweise bedingt durch Freisetzung des zerebral gebildeten BNP im Rahmen von Zelluntergängen (Berendes 2001).

2.3.3 Individuelle patientenbezogene Einflußgrößen:

Es existiert eine Abhängigkeit von Alter und Geschlecht. So steigen die Spiegel mit zunehmendem Alter an, und Frauen weisen höhere Konzentrationen als Männer auf. (Maisei 2001; Redfield 2002). Als Ursache der in höherem Alter steigenden BNP bzw. NT-proBNP-Werte wurde sowohl die physiologischerweise reduzierte Nierenfunktion als auch die zunehmende Steifigkeit des Ventrikelyokards im Alter beschrieben (Pfister 2003). BNP wird im Vergleich zu NT-proBNP jedoch nicht so sehr durch Alter und Nierenfunktion beeinflusst. NT-proBNP wird hauptsächlich renal ausgeschieden, während BNP durch die neutrale Endopeptidase und Clearance-Rezeptoren abgebaut wird (McCullough 2003). Die im Vergleich zu BNP im Alter relativ höheren NT-proBNP-Plasmaspiegel könnten somit durch die in höherem Alter physiologischerweise reduzierte Nierenfunktion bedingt sein.

2.3.4 Pharmakologische Einflußgrößen:

Die Markerkonzentration unterliegt auch pharmakologischen Einflüssen. Während mit ACE-Hemmern oder AT-II-Rezeptor-Antagonisten vorbehandelte Patienten erniedrigte Werte aufweisen, kann die alleinige Betablocker-Therapie zu einem Anstieg führen. (Latini 2002; v.d. Meiracker 2003). Ein Grund dafür könnte in der Downregulation des natriuretischen NP-C-Rezeptors in der Lunge liegen (Latini 2002).

Die Markerkonzentrationen sollten deswegen nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bild und unter Einbeziehung weiterer Befunde beurteilt werden.

2.4 Ziel der Studie:

Ziel der Arbeit war es, die diagnostische Wertigkeit von NT-proBNP bei Patienten aus drei spezialisierten Ambulanzen zu ermitteln, deren gemeinsames Symptom eine chronische Dyspnoe darstellte. Im weiteren sollten so Erkenntnisse für die diagnostische Wertigkeit von NT-proBNP in der Primärversorgung gewonnen werden.

Der Fokus dieser Arbeit lag auf dem NT-proBNP, da dieses im Vergleich mit den anderen natriuretischen Peptiden über eine längere Halbwertszeit verfügt, sowie eine bessere Stabilität gegenüber dem proteolytischen Abbau in vivo und in vitro aufweist. NT-proBNP ist seit 2002 als vollautomatisch bestimmbarer Serum-/Plasmamarker meßbar, entsprechende Meßverfahren für BNP folgten erst 2004. Ein weiterer Vorteil von NT-proBNP besteht darin, daß es sowohl im Serum als auch im Plasma, dem Standarduntersuchungsmaß, meßbar ist, so daß keine Extraprobe nur für NT-proBNP abgenommen werden mußte.

Bei Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie sollte zudem das Verhalten der natriuretischen Peptide ANP, BNP und NT-proBNP während einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Spiroergometrie ermittelt werden.

3 Methodik

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Untersuchtes Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 16. Oktober 2001 bis zum 18. Juli 2003 wurden insgesamt 84 Patienten in diese Studie aufgenommen. Das Gesamtkollektiv bestand aus 50 Männern und 34 Frauen im Alter zwischen 25 und 91 Jahren. Im Bezug auf die ambulante Aufnahme und ärztliche Versorgung wurde das Kollektiv in drei Subkollektive unterteilt:

- die Herzinsuffizienzprechstunde der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Gießen (Leiter: Prof. Voss)
- die Kardiologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Gießen (Leiter: Prof. Stroeder) und niedergelassener Arztpraxen in der Umgebung Gießens rekrutiert.
- die Ambulanz für Pulmonale Hypertonie der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Gießen (Leiter: PD Dr. Olschewski)

Die im Rahmen der Anamnese und Inspektion ermittelten antropometrischen Daten der Patienten sind im Ergebnisteil dieser Arbeit dargestellt (Tabelle 4-1).

3.1.2 Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde

In diesem Kollektiv waren insgesamt 19 Patienten enthalten, die sich zwischen dem 16.10.2001 und dem 01.07.2002 zu einer Erst- bzw. Kontrolluntersuchung im Rahmen ihrer Vorbereitung auf eine Herztransplantation bei bereits diagnostizierter chronischer Herzinsuffizienz vorstellten.

3.1.3. Patienten der Kardiologischen Ambulanz

In die Gruppe Patienten der Kardiologischen Ambulanz wurden zwischen dem 14.11.2001 und 04.07.2002 insgesamt 28 Patienten aufgenommen. Dabei handelt es sich zum einen um Patienten, die sich direkt in der Kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums in Gießen vorgestellt hatten (n = 14), zum anderen um solche Patienten, die zunächst wegen Dyspnoe bei ihrem Hausarzt vorstellig wurden (n = 14). Sofern sich hier ein Verdacht auf eine Dyspnoe kardialen Ursprungs ergab, wurden weitere Untersuchungen (vor allem eine Herz-Echokardiographie) angeordnet.

3.1.3 Patienten der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie

Zwischen dem 08.03.2002 und dem 18.07.2003 wurden insgesamt 37 Patienten untersucht, die sich in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie wegen einer Dyspnoe vorgestellt hatten. Von diesen unterzogen sich 33 einer Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Spiroergometrie.

Folgende Grunderkrankungen waren bekannt:

- primäre Pulmonale Hypertonie (n=13)
- Pulmonale Hypertonie auf dem Boden rezidivierender Lungenembolien (n=7),
- Lungenfibrose (n=4)
- COPD (n=3)
- Dilatative Kardiomyopathie (n=1)
- ischämische Herzerkrankung (n=1)
- Z.n. Herztransplantation (n=1)
- Ebstein-Anomalie (n=1).
- Dyspnoe unklarer Genese (n=6)

Das Subkollektiv der Patienten der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie ließ sich weiter aufteilen in drei weitere Gruppen:

Patienten ohne Pulmonale Hypertonie

Von den untersuchten Patienten wurden solche als „ohne Pulmonale Hypertonie“ eingestuft, bei denen folgende Einschlußkriterien erfüllt waren:

- mittlerer pulmonalarterieller Druck in Ruhe < 25 mmHg und
- mittlerer pulmonalarterieller Druck unter Maximalbelastung < 28 mmHg

Patienten mit latenter Pulmonaler Hypertonie

In die Gruppe „latente Pulmonale Hypertonie“ wurden solche Patienten aufgenommen, die diese Kriterien erfüllten:

- mittlerer pulmonalarterieller Druck in Ruhe < 25 mmHg und
- mittlerer pulmonalarterieller Druck unter Maximalbelastung > 28 mmHg

Patienten mit manifester Pulmonaler Hypertonie

Der Gruppe „manifeste Pulmonale Hypertonie“ wurden Patienten zugewiesen, die über nachstehende Eigenschaften verfügten:

- mittlerer pulmonalarterieller Druck in Ruhe > 25 mmHg

3.2 Untersuchungsmethoden

Am Untersuchungstag wurden folgende Maßnahmen bei den Patienten durchgeführt:

3.2.1. Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese erfolgte zur Erfassung der subjektiven Symptome und zur Ermittlung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz. Die Beurteilung und Zuordnung des Schweregrades erfolgte nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA). Der Befundbogen zur Ermittlung des NYHA-Stadiums ist als Anhang dieser Dissertation beigefügt. Die körperliche Untersuchung der Patienten erfolgte zur Erfassung von Zeichen einer Herzinsuffizienz. Waren bereits schon aktuelle Untersuchungsbefunde aus einer ärztlichen Untersuchung des Patienten vorhanden, so wurden die erhobenen Daten miteinbezogen.

3.2.2. Transthorakale Echokardiographie

Die Patienten der Herztransplantationssprechstunde und der Kardiologischen Ambulanz wurden am Tage der Erfassung in der Kardiologischen Ambulanz echokardiographisch untersucht (Hewlett Packard hp sonos 5500). Die Patienten, die bei niedergelassenen Allgemeinmedizinerinnen rekrutiert worden waren, wurden zur echokardiographischen Untersuchung entweder an das Universitätsklinikum oder in die Internistische Gemeinschaftspraxis „Balsersches Stift Gießen“ (Drs. Pfaff, Weppner et al.) überwiesen. Bei den Patienten der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie war eine echokardiographische Untersuchung innerhalb der zurückliegenden 3 Monate durchgeführt worden. Mittels der Echokardiographie wurden, falls die Schallbedingungen es zuließen, folgende Parameter erhoben:

- linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF)
- linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)
- linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD)
- Septumdicke (SEPTD)
- Hinterwanddicke (HWD)
- linksatrialer Durchmesser (LA)

3.2.3. Rechtsherzkatheter mit spiroergometrischer Belastungsuntersuchung

Bei den Patienten der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie wurde zusätzlich eine Spiroergometrie auf einem Fahrradergometer in halbliegender Position durchgeführt. Das Belastungsprotokoll bestand aus einer zehnminütigen Ruhephase im Anschluß an eine erfolgreiche Positionierung des Einschwemmkatheters in der Pulmonalarterie, einer Belastungsphase und einer achtminütigen Erholungsphase. Die Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Spiroergometrie war bei allen Patienten klinisch

indiziert, um den Schweregrad der pulmonalen Hypertonie festzustellen. Sie diente der Überprüfung des Druck- und Widerstandverhaltens der Lungengefäße unter einer definierten fahrradergometrischen Belastungsuntersuchung. Die Patienten wurden vor jeder Katheteruntersuchung über Ablauf und Risiken aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis ab. Standen die Patienten unter einer antikoagulativen Therapie mit Marcumar® wurde diese mindestens 4 Tage vor der Untersuchung abgesetzt. Am Tage der Untersuchung stellten sich die Patienten in der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie vor. Dort wurde zunächst eine Lungenfunktionsuntersuchung mit Blutgasanalyse durchgeführt. Vor Einführen des Katheters wurden die Patienten mittels Brustwandelektroden an ein EKG-Gerät angeschlossen. Daraufhin wurde über eine mit Hilfe der Seldinger-Technik in die Vena jugularis eingeführte Schleuse der Größe 5F (Intradyn®, Braun, Melsungen) ein Edwards Swan-Ganz-Katheter (Corodyn® P1, Braun Melsungen) in den Stamm der A. pulmonalis vorgeschoben und an den Überwachungsmonitor angeschlossen. Damit war es möglich, mit Hilfe der „online“-Registrierung des pulmonalen Druckes (PAP) und der Bestimmung des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes („Wedge“-Druck, PAWP) den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) zu berechnen. Nach Anbringen eines Finger-Clips zur „online“-Registrierung der kapillären Sauerstoffsättigung (SaO₂), einer Oberarmmanschette zur Messung des systemischen Blutdruckes, Kalibrierung und Hyperämisierung eines Ohrläppchens mit Finalgon® extra stark Salbe folgte eine Ruhephase zur Erholung und Entspannung des Patienten. Danach wurden die hämodynamischen Basiswerte aufgenommen und aus dem Katheter sowie aus dem Ohrläppchen Blutproben abgenommen. Den Patienten wurde dann das Mundstück für die spirometrischen Messung gegeben. Während der Belastung wurde alle 2 Minuten die Belastungsstufe um 30 Watt erhöht, beginnend mit 30 Watt. Die Patienten wurden dabei angehalten, eine konstante Geschwindigkeit von 50 bis 60 Pedal-Umdrehungen pro Minute zu halten. Alle 2 Minuten fand eine automatische Blutdruckmessung statt. Ein 12-Kanal-EKG wurde kontinuierlich abgeleitet, um Herzrhythmus- und ST-Strecken-Veränderungen zu registrieren. In allen Phasen der Untersuchung fand eine rechnergestützte Analyse von Atemfrequenz, Atemzugvolumen, Sauerstoffverbrauch und Kohlendioxid-Produktion statt. Als Abbruchgründe galten periphere Erschöpfung, Dyspnoe, Angina pectoris, ischämietypische EKG-Veränderungen, höhergradige Rhythmusstörungen, Erreichen der maximalen Herzfrequenz oder (bei Defibrillator-Trägern) Annäherung an die Tachykardie-Erkennung des implantierten Defibrillators. Die Patienten signalisierten ihre subjektive Maximalbelastung durch Heben einer Hand. Direkt nach diesem Handzeichen wurden wiederum die hämodynamischen Parameter aufgenommen und eine kapilläre und pulmonalarterielle Blutgasanalyse durchgeführt.

3.3 Blutentnahme

3.3.1 Patienten der Herzinsuffizienzambulanz

Bei diesen Patienten, die sich seit mind. 30 Minuten in körperlicher Ruhe befanden, wurde Blut zur Bestimmung der Natriuretischen Peptide aus einer Kubitalvene abgenommen. Kapilläres Blut wurde über ein zuvor mit Finalgon® extra stark Salbe hyperämisiertes Ohrläppchen gewonnen.

Für die Bestimmung von BNP wurde ein 2,7 ml Kalium-EDTA Entnahmegefäß (Sarstaedt Hämatologie Monovette) verwendet. Für die Messung von NT-proBNP wurde ein 7,5 ml Lithium-Heparinat Entnahmegefäß (Sarstaedt Plasma Monovette) verwendet. Für die Analytik zusätzlicher Routineparameter im Zentrallabor wurde das restliche EDTA- bzw. Heparinplasma verwendet.

Nach der Abnahme wurde das Blut durch mehrmaliges Schwenken der Blutentnahmegefäße vorsichtig gemischt und sofort auf Eis gelegt. Maximal eine Stunde nach der Abnahme wurden die Blutproben bei 3000 Umdrehungen pro Minute und 4 °C für zehn Minuten zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde anschließend in Polyethylen-Cups pipettiert und bis zur Messung bei mindestens –20 °C eingefroren.

Die kapilläre Blutgasanalyse wurde im Notfalllabor der Medizinischen Klinik I an einem Blutgasanalysator (Radiometer 600) durchgeführt.

3.3.2 Patienten der Kardiologischen Ambulanz

Bei Patienten, die in der Kardiologischen Ambulanz des Medizinischen Klinik I aufgenommen wurden, wurde analog den Patienten in der Herzinsuffizienzsprechstunde verfahren (siehe 3.3.1).

Bei Patienten niedergelassener Arztpraxen, die diesem Kollektiv zugeordnet wurden, wurde venöses Blut aus der Kubitalvene gewonnen. Die Blutentnahmegefäße für die Analytik von BNP (Kalium-EDTA) und NT-proBNP (Lithium-Heparinat) wurden nach der Abnahme sofort bei + 4°C zwischengelagert und spätestens nach 2 Stunden in Eiswasser gelegt und abgeholt. Danach wurde diese wie oben schon beschrieben weiterverarbeitet.

3.3.3 Patienten der Ambulanz für Pulmonale Hypertonie

Bei diesen Patienten wurde zu drei definierten Zeitpunkten (siehe unten) Blut über einen zentralvenösen Katheter für die Bestimmung der Natriuretischen Peptide und für die Analyse der pulmonalarteriellen Blutgase entnommen. Zusätzlich wurde Blut aus einem mit Finalgon® hyperämisierten Ohrläppchen für die kapilläre Blutgasanalyse abgenommen.

Für die Bestimmung von ANP und BNP wurden in Eis vorgekühlte 3,0 ml Kalium-EDTA Monovetten mit 150 µl Aprotinin mit 1000 KIU / ml (Trasylol®, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) zur Hemmung der Metallo-Endopeptidasen versetzt.

Für die Bestimmung von NT-proBNP wurden in Eis vorgekühlte 7,5 ml Lithium-Heparinat Monovetten verwendet.

Nach der Abnahme wurde das Blut durch mehrmaliges Schwenken der Blutentnahmegefäße vorsichtig gemischt und sofort auf Eis gelegt. Maximal eine Stunde nach der Abnahme wurden die Blutproben bei 3000 Umdrehungen pro Minute und 4 °C für zehn Minuten zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde anschließend in Polyethylen-Cups pipettiert und bis zur Messung bei mindestens –20 °C eingefroren.

Bei 25 Patienten wurde zusätzlich über einen peripheren Zugang mit einer Venenverweilkanüle zu den gleichen Zeitpunkten Blut gewonnen.

3.3.4 Blutabnahme in Ruhe

Die Blutabnahme in Ruhe wurde bei den Patienten nach erfolgreicher Platzierung des Rechtsherzkatheters und einer anschließenden Ruhephase von 10 Minuten durchgeführt.

3.3.5 Blutabnahme nach Maximalbelastung

90 Sekunden nach Maximalbelastung wurde mit der Gewinnung von Blutproben zur Untersuchung der Natriuretischen Peptide begonnen. Die komplette Blutabnahme war somit drei Minuten nach Erreichen der Maximalbelastung beendet. Bei der Blutabnahme wurde zuerst das für die Bestimmung für ANP und BNP vorgesehene EDTA-Röhrchen befüllt.

Die Abnahme der Blutproben für die Bestimmung der Natriuretischen Peptide wurde nicht direkt bei der Maximalbelastung gestartet, weil die in Vesikeln der Myokardzellen gespeicherten Natriuretischen Peptide zunächst freigesetzt werden müssen und so eine gewisse Zeit vergeht, bis die eigentliche Spitzenkonzentrationen in der Zirkulation gemessen werden können (vgl. Friedl 1999)

3.3.6 Blutabnahme nach Erholung

Die letzte Blutabnahme fand 8 Minuten nach der Maximalbelastung in der oben beschriebenen Prozedur statt.

Um zu prüfen, ob nach verlängerter Ruhephase noch ein weiterer Anstieg (zweites Maximum) der Konzentration an Natriuretischen Peptiden eintritt, wurde bei 5 Patienten nochmals nach 30 Minuten eine weitere Blutabnahme über den peripheren Zugang durchgeführt.

3.4 Bestimmung der Konzentration Natriuretischer Peptide

3.4.1. Bestimmung von ANP

Testprinzip

Für die Bestimmung von ANP steht zur Zeit noch kein vollautomatisches Testsystem zur Verfügung. Daher erfolgte die Bestimmung von ANP noch mittels eines Radioimmunoassays (Shionoria ANP-Kit, Firma Shionogi & Co, Ltd, Osaka, Japan). Bei diesem Immunoassay handelt es sich um ein nichtkompetitives Festphasen – Sandwich – Immunoassay. Dabei werden zwei monoklonale Antikörper gegen zwei verschiedene Regionen des ANP- Moleküls eingesetzt. Der erste monoklonale Antikörper ist an die feste Phase (Mikrobeads) gebunden, der zweite monoklonale Antikörper ist mit Jod-125 radioaktiv markiert und dient als Tracer. Eine vorgeschaltete Extraktion von ANP aus dem Patientenplasma war laut Testhersteller nicht notwendig.

Leistungsmerkmale des Tests

Laut Testhersteller zeigt der ANP-Test eine Kreuzreaktivität von 100% für Alpha-ANP und 74,5% für Beta-ANP. Bei verdünnten Proben erreicht der ANP-Test-Kit eine prozentuale Wiederfindungsrate von 90-112% für ANP. Die analytische Sensitivität, die niedrigste messbare Konzentration, die von Null unterschieden werden kann, beträgt laut Hersteller 2,5 pg ANP /ml.

Referenzwerte	<i>Männer</i> (n=109)	<i>Frauen</i> (n=107)
ANP [pg/ml]		
Alter < 50 Jahre	13 ± 7	16 ± 10
Alter > 50 Jahre	21 ± 11	23 ± 13

Tabelle 3-1: ANP-Referenzwerte
(aus : Clerico A. et al. Clin.Chem.Lab.Med. 2002, 40; 371-377)

3.4.2. Bestimmung von BNP

Testprinzip

Die Bestimmung von BNP erfolgte mittels eines vollautomatisierten , nichtkompetitiven Zwei-Schritt-Sandwich Immunoassays mit direkter Chemilumineszenz-Messung (ADVIA Centaur®, Bayer HealthCare , Terrytown, USA). Hierbei werden zwei monoklonale Antikörper verwendet. Der erste Antikörper, ein mit Akridiniumester markiertes monoklonales Anti-humanes-BNP F(ab')₂ Fragment der Maus, bindet spezifisch an die Ringstruktur von BNP-32 (Abbildung 3-1). Der zweite Antikörper ist ein biotinylierter monoklonaler Antikörper von der Maus, der spezifisch an den C-terminalen Teil von BNP-32 bindet. Dieser Antikörper ist über Streptavidin an beschichteten Magnetpartikeln gekoppelt. Nach mehrmaligen Waschzyklen werden die nichtgekoppelten

Akridiniumester-markierten Antikörper ausgewaschen. Durch Zugabe und Reaktion von Säure mit dem Akridiniumester kommt zur Entwicklung von Chemilumineszenz, die durch die nachfolgende Zugabe von Base wieder gestoppt wird. Zwischen der BNP Menge in der Patientenprobe und der vom System gemessenen Chemilumineszenz besteht eine direkte proportionale Beziehung. Die BNP-Ergebnisse werden anhand der Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2 – Punkt Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

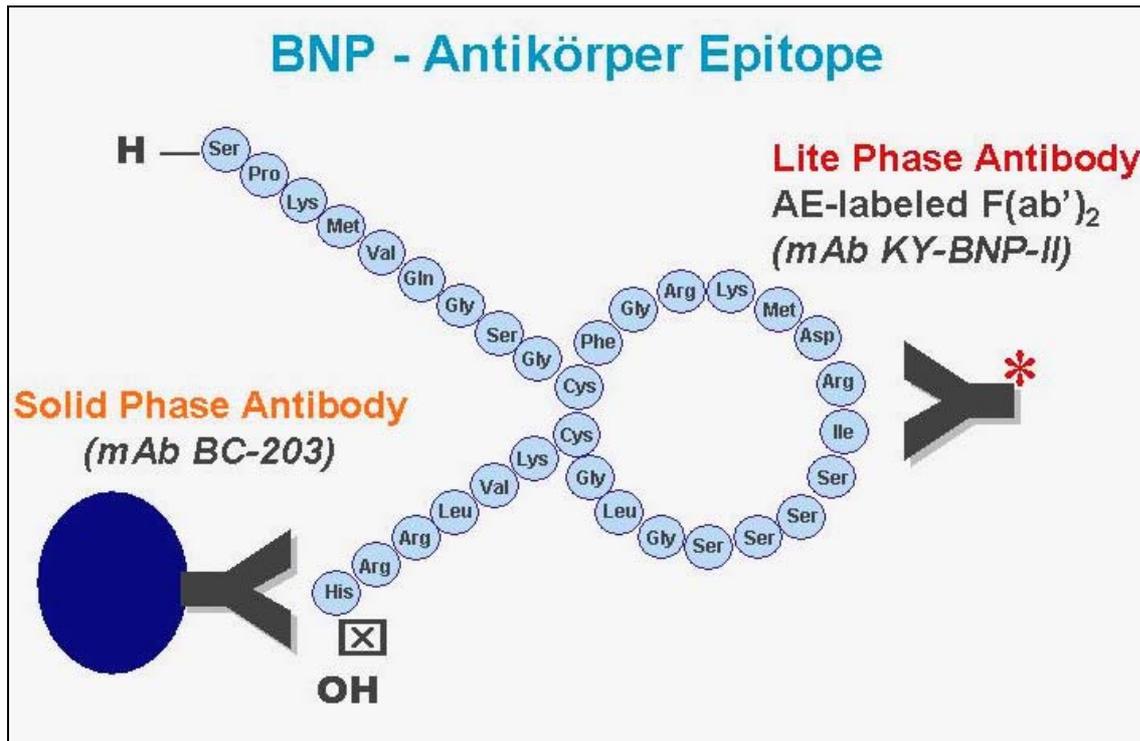


Abbildung 3-1: Antikörperbindung im ADVIA Centaur BNP Assay (Fa.Bayer Healthcare)

Leistungsmerkmale des BNP Tests

Laut Testhersteller zeigt der ADVIA Centaur BNP-Assay nicht messbare Kreuzreaktivität zu Alpha-ANP, NT-proBNP (1-21), NT-proBNP (1-46), NT-proBNP (1-76), NT-proBNP (22-46), NT-proBNP (47-76), CNP (7-28), DNP, VNP, Adrenomodullin, Aldosteron, Angiotensin I, II und III, Arg-Vasopressin, Renin und Urodilatin.

Der Messbereich erstreckt sich bis zu einer Konzentration von 5.000 pg/ml (1445 pmol/l) und hat als Nachweisgrenze (analytische Sensitivität) 2,0 pg/ml (0,58 pmol/l). Die funktionelle Sensitivität wurde mit 2,5 pg/ml festgelegt. Sie ist die Konzentration an BNP, die mit einem Interassay Variationskoeffizienten von 20% reproduzierbar gemessen wird. Die Präzision der Methode beträgt im Intraassay 2,5% bei 48,5 pg/ml und im Interassay 2,1 % bei 48,5 pg/ml. Die Wiederfindungsrate bei verdünnten Proben liegt bei diesem Test zwischen 87% und 106%, im Mittel 97%.

Zur Überwachung der Systemleistung und Ermittlung von Abweichungen wurden pro Arbeitstag mindestens zwei Qualitätsproben mit unterschiedlicher Konzentration des Analyten gemessen.

Referenzwerte BNP [pg/ml]	Männer Median	95. Perz.	n	Frauen Median	95. Perz.	n
Alter < 45 Jahre	5,9	29,4	129	10,4	35,9	188
Alter 45-54 Jahre	7,6	32,8	140	14,8	56,7	151
Alter 55-64 Jahre	11,9	38,8	223	19,4	75,5	180
Alter 64-74 Jahre	17,8	67,6	188	25,7	72,9	177
Alter > 75 Jahre	26,1	121	56	54,3	167	89
Gesamt	11,3	54,3	736	18,5	86,1	785

Tabelle 3-2: BNP Referenzwerte (ADVIA Centaur Methodendatenblätter, Fa. Bayer Healthcare)

3.4.3. Bestimmung von NT-proBNP

Testprinzip

Die Bestimmung von NT-proBNP erfolgte vollautomatisch am Elecsys® 2010, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim.

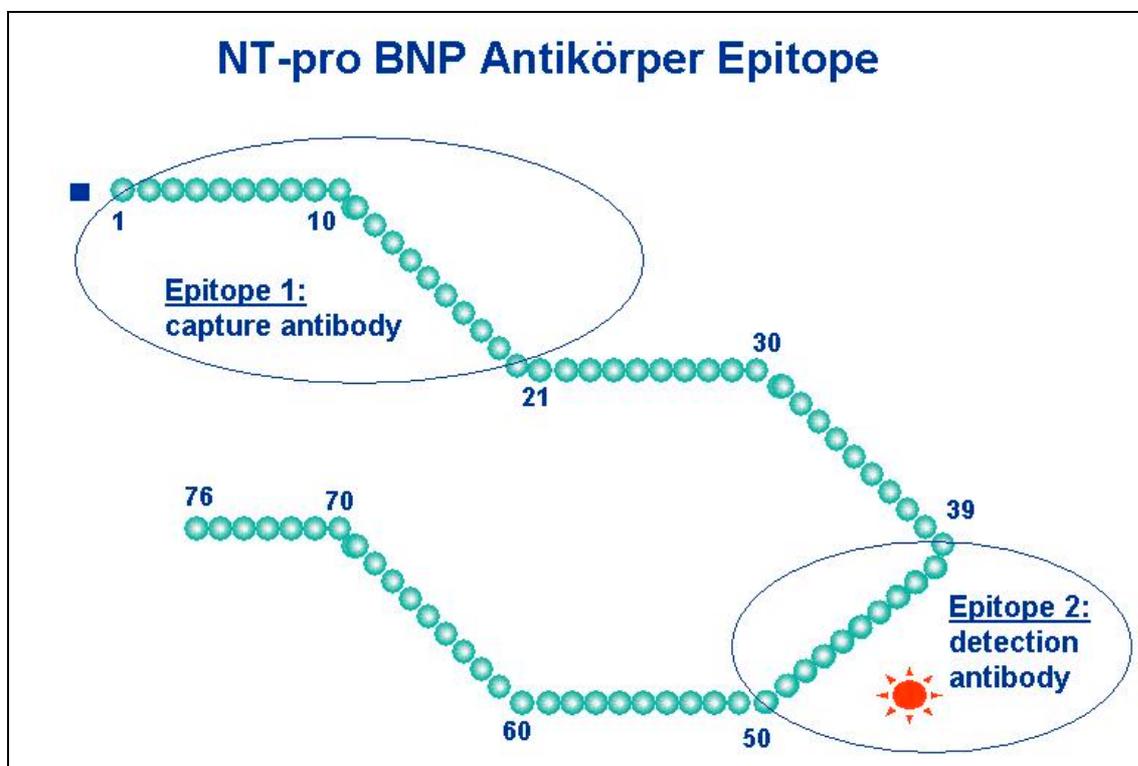


Abbildung 3-2: Antikörperbindung im Elecsys 2010 NT-pro BNP Assay (Fa. Roche Diagnostics)

Hierbei bilden ein Antigen (NT-proBNP) zusammen mit einem biotinylierten polyklonalen NT-proBNP spezifischen Antikörper und ein mit einem Ruthenium – Komplex markierten spezifischen polyklonalen NT-proBNP Antikörper ein Sandwich – Komplex (Abbildung 3-2). Nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex über Biotin – Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenz Emission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand der Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2–Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert. Die Lichtstärke verhält sich proportional zum Antigengehalt der Probe.

Leistungsmerkmale des NT-proBNP Tests

Nach Angabe des Herstellers weist der Elecsys proBNP Test keine signifikante Kreuzreaktion zu ANP, NT-proBNP (1-30), NT-proBNP (31-67), NT-proBNP (79-98), BNP-32, CNP-22, Adrenomedullin, Aldosteron, Angiotensin I, II und III, Endothelin, Renin, Urodilatin und Arg-Vasopressin auf.

Die analytische Sensitivität beträgt 5 pg/ml (entsprechend 0,6 pmol/l) bei einem Meßbereich bis 35.000 pg/ml (4130 pmol/l). Die funktionale Sensitivität des Testes nach Herstellerangaben beträgt < 50 pg/ml bzw. 5.9 pmol/l. Die funktionelle Sensitivität ist die Konzentration, die mit einem Interassay Variationskoeffizienten von 20% reproduzierbar gemessen wird. Die Präzision der Methode beträgt im Intraassay 2,7% bei 175 pg/ml und im Interassay 3,2% bei 175 pg/ml. Die Wiederfindungsrate bei verdünnten Proben liegt bei diesem Test zwischen 80% und 100%, im Mittel bei etwa 90%. Zur Überwachung der Systemleistung und Ermittlung von Abweichungen wurden pro Arbeitstag mindestens zwei Qualitätsproben mit unterschiedlicher Konzentration des Analyten gemessen.

Referenzwerte NT-proBNP [pg/ml]	Männer Median	95. Perz.	n	Frauen Median	95. Perz.	n
Alter < 45 Jahre	20,0	62,9	815	37,1	116	508
Alter 45-54 Jahre	21,6	83,9	278	55,4	169	130
Alter 55-64 Jahre	36,7	161	259	79,6	247	139
Alter 64-74 Jahre	83,9	241	61	85,2	285	41
Alter > 75 Jahre	151	486	13	191	738	20
Gesamt	20,0	113	1426	47,8	177	838

Tabelle 3-3: NT-proBNP Referenzwerte (Elecsys/Cobas Methodendatenblätter, Fa. Roche Diagnostics)

3.5. Statistische Auswertung

Zunächst erfolgte die reine Deskription der gewonnenen Daten. Da die Meßwerte der Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide im untersuchten Kollektiv nicht normalverteilt waren, sind die geometrischen Mittelwerte ohne Fehlerindikatoren angegeben, soweit nicht anders angeführt. Der geometrische Mittelwert ist die n-te Wurzel aus dem Produkt der Meßwerte. Für normalverteilte Parameter wurde der arithmetische Mittelwert verwendet, sowie die Standardabweichung als Fehlerindikator, falls nicht anders angegeben.

Unterschiede zwischen zwei verschiedenen Patientengruppen wurden mit Hilfe des U-Test-Verfahrens nach Mann und Whitney durchgeführt, bei abhängigen Stichproben wurde der Wilcoxon-Test angewandt. Als signifikant galten hier Werte von $p < 0,05$.

Im Anschluß daran stellte sich die Frage nach der Korrelation einzelner Parameter untereinander. Aufgrund der fehlenden Normalverteilung wurde zu diesem Zweck der Spearman'sche Korrelationskoeffizient verwendet.

Die statistische Beratung und Überprüfung eigener Berechnungen erfolgte durch das Institut für medizinische Informatik des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen, eigene Berechnungen wurden mit Hilfe der Software WinSTAT® erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv und Gruppenunterschiede

4.1.1 Anthropometrische Daten

Tabelle 4-1 zeigt die anthropometrischen Daten der untersuchten Patienten. Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug $57,9 \pm 13,7$ Jahre, wobei alle Gruppen bezüglich des Alters signifikant unterschiedlich waren. Die Geschlechtsverteilung zeigte bei den Patienten der Herzinsuffizienzsprechstunde und der kardiologischen Ambulanz ein deutliches Überwiegen männlicher Patienten, wohingegen sich bei den Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie eine Verteilung zugunsten des weiblichen Geschlechtes vorlag.

Die Patienten der kardiologischen Ambulanz hatten gegenüber den beiden anderen Gruppen ein signifikant höheres Körpergewicht und einen signifikant höheren Body-Mass-Index. Bezüglich der Körpergröße ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen.

	<i>Alle Patienten</i>	<i>HI-Ambulanz</i>	<i>kard. Ambulanz</i>	<i>PH-Ambulanz</i>
Anzahl [n]	84	19	28	37
Alter [Jahre]	$57,9 \pm 13,6$	$50,9 \pm 8,8$	$65,5 \pm 13,4$	$55,8 \pm 13,3$
Größe [cm]	173 ± 9	177 ± 9	173 ± 6	172 ± 10
Gewicht [kg]	$82,4 \pm 14,4$	$92,1 \pm 13,1$	$81,1 \pm 11,2$	$78,1 \pm 14,7$
BMI [kg/m^2]	$27,4 \pm 4,0$	$29,6 \pm 4,0$	$27,0 \pm 3,6$	$26,6 \pm 4,0$
Geschlecht [♂/♀]	50 / 34	14 / 5	23 / 5	13 / 24

Tabelle 4-1: anthropometrische Daten der Patienten in dieser Studie im Gesamtkollektiv und in den 3 Subkollektiven

4.1.2 Klinische Diagnosen

In Tabelle 4-2 sind die klinischen Diagnosen der Patienten zusammengestellt.

Bei den Patienten der Herzinsuffizienzsprechstunde war die dilatative Kardiomyopathie (DCM) die häufigste Hauptdiagnose (63%), während die Patienten der kardiologischen Ambulanz in 61% der Fälle primär unter einer koronaren Herzerkrankung (KHK) litten. 73% der Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie hatten eine pulmonale Hypertonie (PH) als Hauptdiagnose, davon etwa die Hälfte (48%) eine primäre pulmonale Hypertonie (PPH).

<i>Diagnose</i>	<i>Alle Patienten</i>	<i>HI-Ambulanz</i>	<i>kard. Ambulanz</i>	<i>PH-Ambulanz</i>
DCM [n]	14	12	1	1
ICM [n]	7	6		1
KHK [n]	17		17	
Z.n. HTX [n]	4		3	1
PPH [n]	13			13
PH bei Z.n. LE [n]	7			7
PH bei COPD [n]	3			3
PH bei LF [n]	4			4
Sonstige [n]	11	1	7	7

Tabelle 4-2: Hauptdiagnosen der Patienten in dieser Studie im Gesamtkollektiv und in den 3 Subkollektiven

4.1.3 NT-proBNP- und BNP-Plasmaspiegel

Insgesamt wurden bei 84 Patienten die NT-proBNP – Konzentrationen im Heparinplasma bestimmt. Bei 36 Patienten der Herzinsuffizienzsprechstunde und der Ambulanz für pulmonale Hypertonie wurden zusätzlich noch die BNP – Konzentrationen im EDTA-Plasma gemessen.

Der geometrische Mittelwert der NT-proBNP – Plasmaspiegel aller Patienten lag in Ruhe bei 306 pg/ml (n=84). Der mittlere BNP – Plasmaspiegel war in Ruhe mit 54 pg/ml (n=36) deutlich niedriger. Bei den Patienten, von denen sowohl der NT-proBNP – als auch der BNP – Wert gemessen wurde, lag der mittlere NT-proBNP – Plasmaspiegel in Ruhe bei 338 pg/ml (n=36). Tabelle 4-3 zeigt die Meßergebnisse von BNP und NT-proBNP aller Patienten im Überblick. Die hohen Standardabweichungen erklären sich durch die große Streuung der Meßergebnisse, obgleich 73,5% der Patienten ein NT-proBNP – Plasmaspiegel von unter 1000 pg/ml aufwiesen, bzw. 58,3% einen BNP-Spiegel von unter 100 pg/ml, was die Abbildungen 4-1 und 4-2 veranschaulichen.

Deskriptive Statistik	NT-proBNP	BNP
n	84	36
Geometrischer Mittelwert [pg/ml]	306	54
Arithmetischer Mittelwert [pg/ml]	879	151
Std.Fehler des MW [pg/ml]	144	32
Standardabweichung [pg/ml]	1318	191
Spannweite [pg/ml]	7347	644
Minimum [pg/ml]	14	1,93
Maximum [pg/ml]	7361	646
Median [pg/ml]	249	49
75. Perzentil [pg/ml]	1217	203
90. Perzentil [pg/ml]	3154	472
95. Perzentil [pg/ml]	3903	637

Tabelle 4-3: BNP- und NT-proBNP-Plasmaspiegel des Gesamtkollektives im deskriptiven Überblick

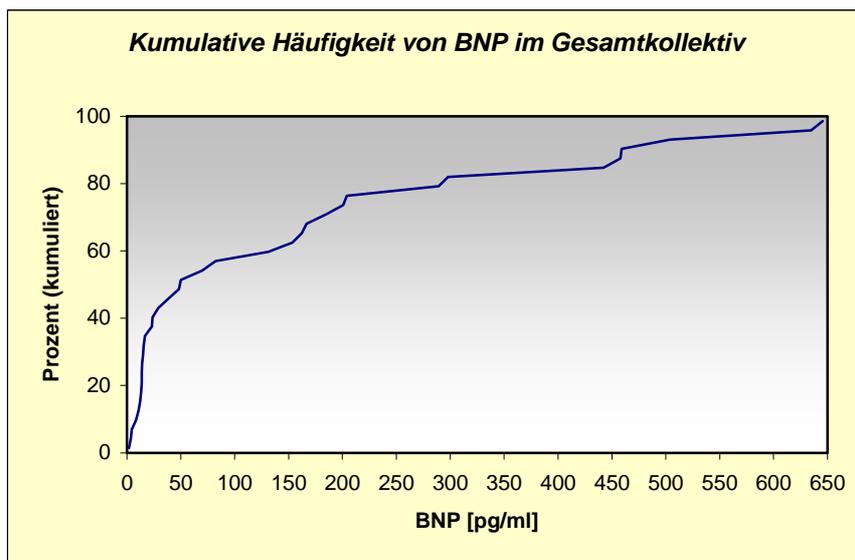


Abbildung 4-1: Kumulative Häufigkeit der BNP-Meßwerte

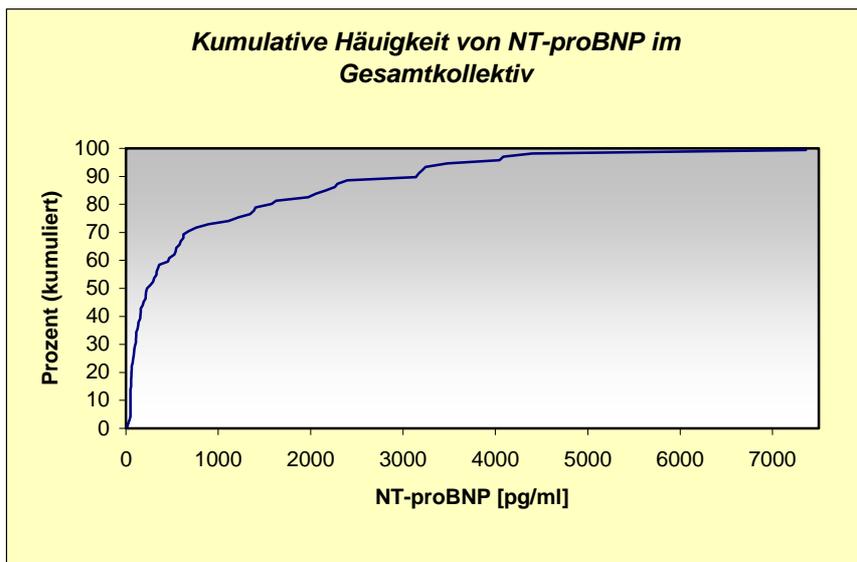


Abbildung 4-2: Kumulative Häufigkeit der NT-proBNP-Meßwerte

4.1.4 NT-proBNP – Plasmaspiegel der 3 Subkollektive

Abbildung 4-3 zeigt die mittleren NT-proBNP – Plasmaspiegel aller Patienten der drei Gruppen. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten der PH-Ambulanz und den beiden anderen Gruppen. Die Patienten der PH-Ambulanz wiesen signifikant niedrigere Werte für NT-proBNP gegenüber Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde ($p=0,01$) und Patienten der kardiologischen Ambulanz ($p=0,001$) auf. Zwischen Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde und der kardiologischen Ambulanz gab es hingegen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,99$).

Deskriptive Statistik	HI-	kard.	PH-
NT-proBNP	Ambulanz	Ambulanz	Ambulanz
n	19	28	37
Geometrischer Mittelwert [pg/ml]	498	507	162
Arithmetischer Mittelwert [pg/ml]	1198	1200	472
Std.Fehler des MW [pg/ml]	292	313	150
Standardabweichung [pg/ml]	1275	1658	910
Minimum [pg/ml]	39	14	50
Maximum [pg/ml]	3481	7361	4087
Median [pg/ml]	623	587	108
75. Perzentil [pg/ml]	2289	1613	463
90. Perzentil [pg/ml]	3206	4080	1603
95. Perzentil [pg/ml]	3481	6029	3327

Tabelle 4-4: Deskriptive Statistik der NT-proBNP-Plasmaspiegel in den 3 Subkollektiven

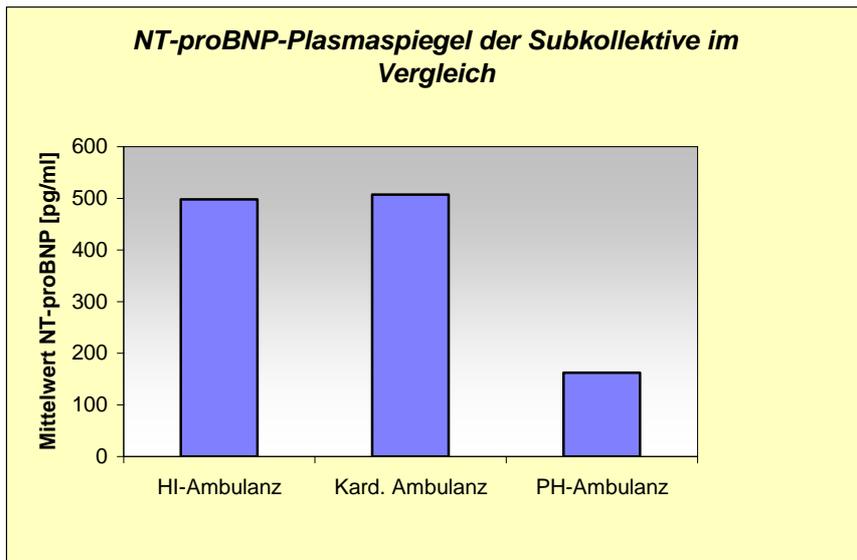


Abbildung 4-3: NT-proBNP-Plasmaspiegel der 3 Subkollektive im Vergleich

4.1.5 Schweregrad der Herzinsuffizienz

Bei insgesamt 81 Patienten wurde der Krankheitsstatus nach den NYHA-Kriterien bewertet. Die Verteilung der NYHA-Stadien zeigt Tabelle 4-5. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede der NYHA-Stadien ($p=0,37$). Wie zu erkennen ist, wurden in dem untersuchten Patientengut keine Patienten der NYHA-Klasse IV gefunden.

	Alle Patienten	HI-Ambulanz	Kard. Ambulanz	PH-Ambulanz
NYHA I [n]	12 (14,8%)	1 (5,3%)	4 (16%)	7 (18,9%)
NYHA II [n]	32 (39,5%)	9 (47,4%)	12 (48%)	11 (29,7%)
NYHA III [n]	37 (47,7%)	9 (47,4%)	9 (36%)	19 (51,4%)
Mittelwert [n]	2,3	2,4	2,2	2,3
Std. Abw. [n]	0,7	0,6	0,7	0,8

Tabelle 4-5: NYHA-Stadien des Gesamtkollektivs und der 3 Subkollektive

Korreliert man das NYHA-Stadium mit der NT-proBNP – Plasmakonzentration, so ergibt sich für das Gesamtkollektiv das in Abbildung 4-4 dargestellte Bild.

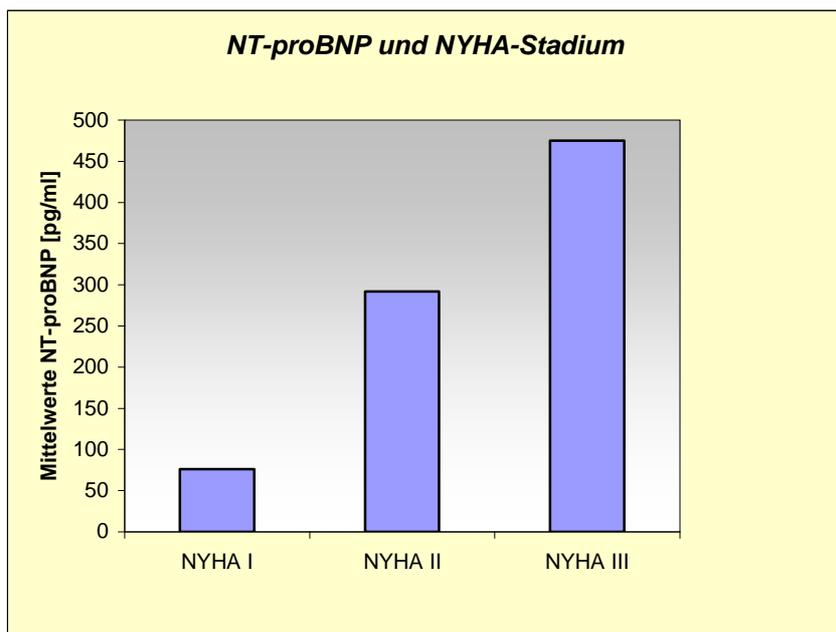


Abbildung 4-4: NT-proBNP-Plasmaspiegel der NYHA-Klassen I, II und III

Tabelle 4-6 beschreibt die Verteilung NT-proBNP Meßergebnisse der einzelnen NYHA-Stadien. Wie zu erkennen ist, sind die NT-proBNP-Plasmakonzentration nur zwischen den NYHA-Stadien I und II signifikant unterschiedlich. Zwischen dem NYHA-Stadium II und dem NYHA-Stadium III ergab sich zwar ein positiver Trend, jedoch war der Unterschied mit $p=0,198$ nicht signifikant.

Deskriptive Statistik: NT-proBNP	NYHA I	NYHA II	NYHA III
n	12	32	37
Geometrische Mittelwert [pg/ml]	76	292	475
Arithmetische Mittelwert [pg/ml]	116	591	1316
Std.Fehler des MW [pg/ml]	44	137	268
Standardabweichung [pg/ml]	151	774	3442
Minimum [pg/ml]	14	39	24
Maximum [pg/ml]	580	3481	7361
Median [pg/ml]	70	314	623
75. Perzentil [pg/ml]	108	616	2275
90. Perzentil [pg/ml]	454	1869	3402
95. Perzentil [pg/ml]	-	2555	4414

Tabelle 4-6: Deskriptive Statistik der NT-proBNP-Plasmaspiegel der Patienten mit NYHA-Stadium I, II und III

4.1.6 Echokardiographische Untersuchungsergebnisse

Bei allen Patienten wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Hierbei wurde linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF, n=73), linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD, n=47), linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD, n=71), sowie Hinterwanddicke (HWD, n=41) und Septumdicke (SEPTD, n=47) und der Durchmesser des linken Vorhofes (LA, n=69) bestimmt. In Tabelle 4-7 sind die Daten für das Gesamtkollektiv und die 3 Subkollektive dargestellt.

	Alle Patienten	HI-Ambulanz	kard. Ambulanz	PH-Ambulanz
LVEF [%]	49,4 ± 18,4	30,2 ± 14,4	49,5 ± 16,4	62,4 ± 9,1
LVESD [mm]	44,9 ± 14,8	57,9 ± 12,0	41,0 ± 11,8	33,7 ± 7,8
LVEDD [mm]	55,1 ± 12,5	67,6 ± 10,1	54,1 ± 8,2	47,2 ± 10,3
HWD [mm]	9,9 ± 1,6	9,8 ± 1,8	9,8 ± 1,6	10,1 ± 1,5
SEPTD [mm]	10,1 ± 2,3	9,1 ± 2,2	10,7 ± 2,0	10,6 ± 2,4
LA [mm]	46,1 ± 10,0	48,9 ± 7,7	48,6 ± 12,9	41,4 ± 6,0

Tabelle 4-7: Echokardiographische Werte des Gesamtkollektives und der 3 Subkollektive

Die drei Subkollektive unterschieden sich alle jeweils signifikant in ihrer linksventrikulären Auswurffraktion ($p < 0,001$, Abbildung 4-5), sowie in ihrem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser, wobei hier die Signifikanz der Unterschiede zwischen den Patienten der kardiologischen Ambulanz und der Ambulanz für pulmonale Hypertonie nicht so stark ausgeprägt war ($p = 0,04$) wie zwischen diesen und den Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde ($p < 0,001$, Abbildung 4-6). Bezüglich des linksventrikulären endsystolischen Durchmessers unterschieden sich die Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde signifikant von denen der anderen Gruppen ($p < 0,001$). Zwischen Patienten der kardiologischen Ambulanz und der Ambulanz für pulmonale Hypertonie wurde kein Signifikanzniveau erreicht ($p = 0,199$, Abbildung 4-7).

Beim Durchmesser des linken Vorhofes bestand zwischen dem Kollektiv der Herzinsuffizienzprechstunde und der kardiologischen Ambulanz kein signifikanter Unterschied ($p = 0,99$). Die Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie hatten jedoch signifikant kleinere linke Vorhöfe als die der anderen zwei Gruppen ($p = 0,040$ (HI) bzw. $p = 0,033$ (kard. Amb), Abbildung 4-8).

In bezug auf die Hinterwand- und die Septumdicke gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Abbildungen 4-9 und 4-10).

Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und linksventrikulärer Auswurffraktion waren die genannten Unterschiede zwischen den drei Kollektiven jedoch nicht mehr signifikant ($p = 0,5$).

Im Folgenden sind die Ergebnisse der echokardiographischen Untersuchung im Gruppenvergleich graphisch dargestellt.

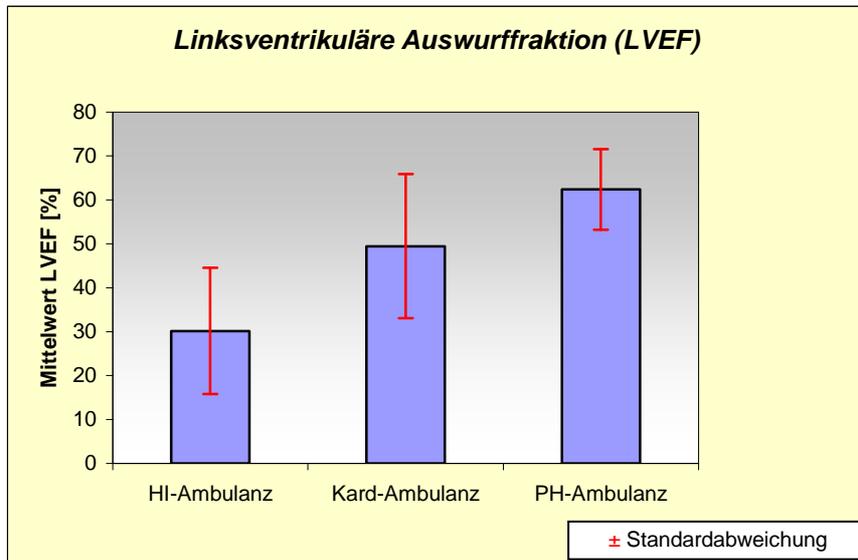


Abbildung 4-5: Linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) der Patienten der 3 Subkollektive

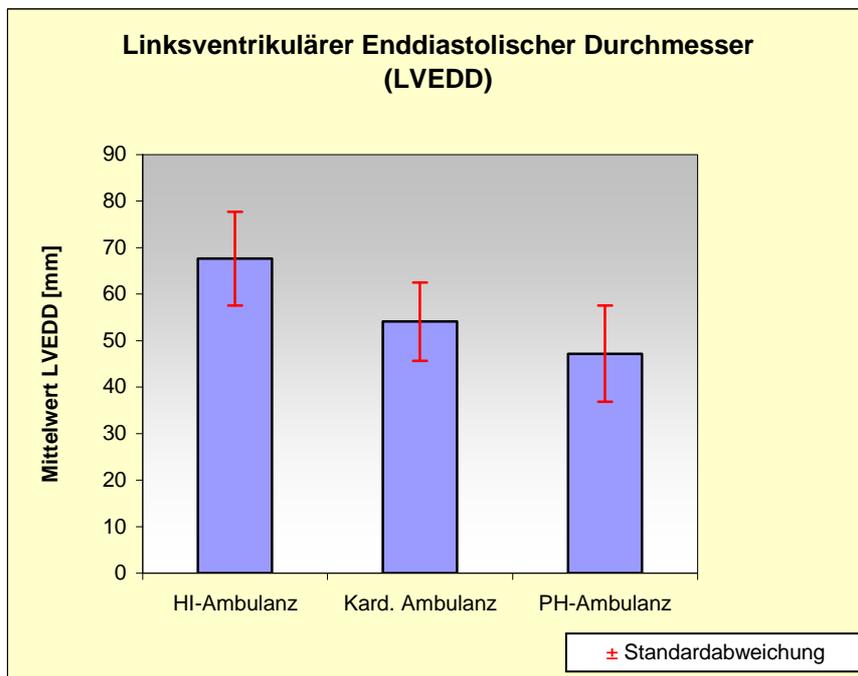


Abbildung 4-6: Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) der Patienten der 3 Subkollektive

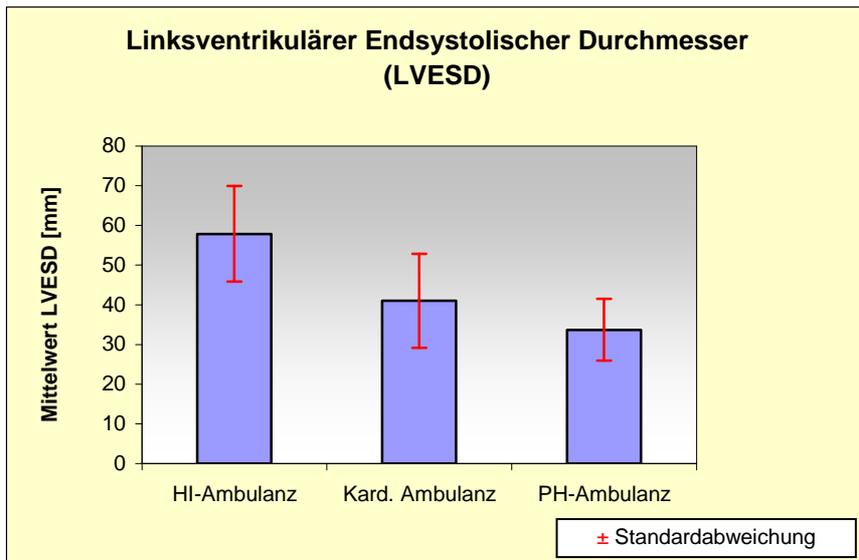


Abbildung 4-7: Linksventrikulärer Endsystolischer Durchmesser (LVESD) der Patienten der 3 Subkollektive

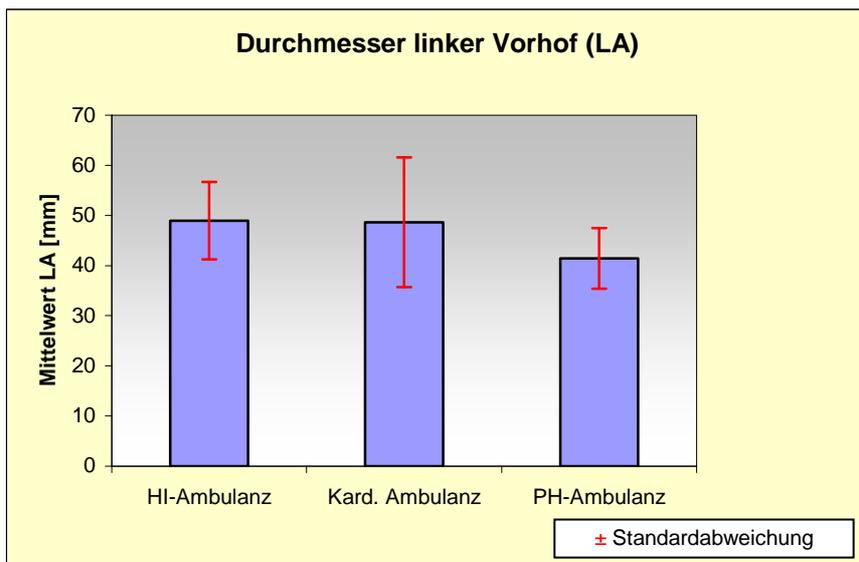


Abbildung 4-8: Durchmesser linker Vorhof (LA) der Patienten der 3 Subkollektive

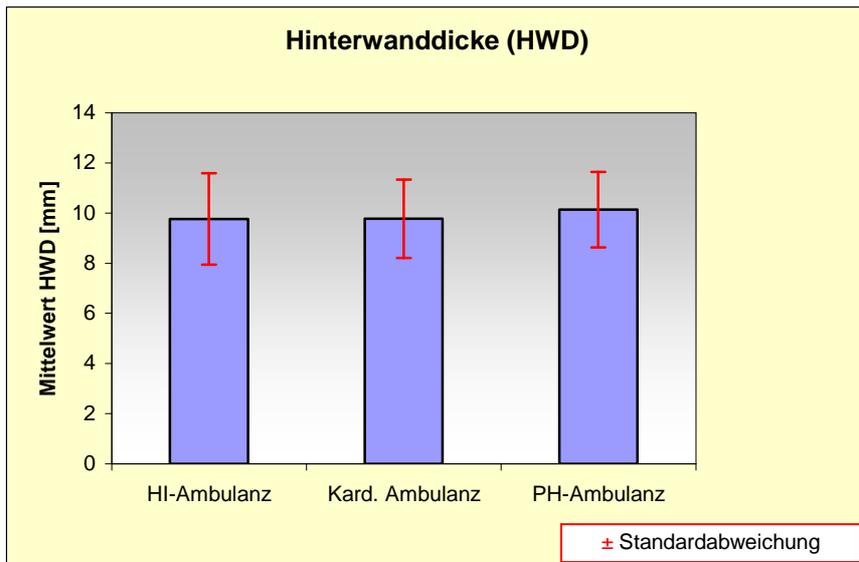


Abbildung 4-9: Hinterwanddicke (HWD) der Patienten der 3 Subkollektive

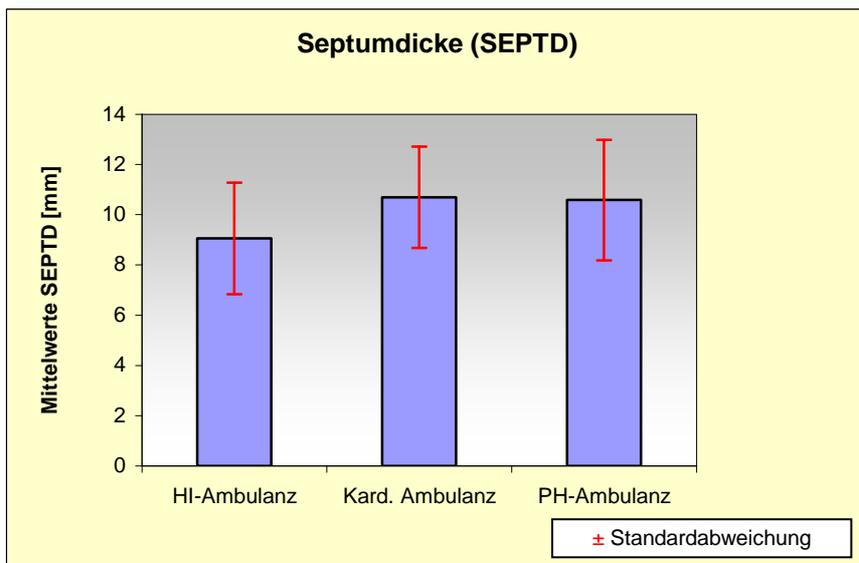


Abbildung 4-10: Septumdicke (SPTD) der Patienten der 3 Subkollektive

4.1.7 Medikation

Zum Zeitpunkt der ambulanten Aufnahme wurde die aktuelle herzspezifische Medikation erfragt. Wie aus Tabelle 4-8 hervorgeht, wurden Angiotensin-Conversionsenzym-Inhibitoren (ACE), Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARB), Betarezeptorenblocker (Beta), Spironolakton (Spiro), Diuretika außer Spironolaktion (Diu), Nitrate (Nit), Digitalisglykoside (Digi) appliziert.

	Alle Patienten	HI-Ambulanz	Kard. Ambulanz	PH-Ambulanz
n	66	16	17	33
ACE	33 (50%)	11 (69%)	14 (82%)	8 (24%)
ARB	8 (12%)	3 (19%)	0	5 (15%)
Beta	31 (67%)	15 (94%)	13 (76%)	3 (9%)
Spiro	22 (33%)	13 (81%)	2 (12%)	7 (21%)
Diu	29 (44%)	12 (75%)	8 (47%)	9 (27%)
Nit	11 (17%)	4 (25%)	4 (24%)	3 (9%)
Digi	14 (21%)	7 (44%)	4 (24%)	3 (9%)

Tabelle 4-8: Übersicht über die Medikation des Gesamtkollektives und der 3 Subkollektive

Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie nahmen weniger häufig ACE-Hemmer und Betablocker ein. Im Vergleich mit Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde wurden zusätzlich weniger Spironolakton, Diuretika und Digitalis-Glykoside gegeben. Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde hatten gegenüber Patienten der kardiologischen Ambulanz häufiger Medikation mit Spironolakton.

4.1.8 Korrelation NT-proBNP und echokardiographische Parameter

Die linksventrikuläre Auswurffraktion wies mit einem Korrelationskoeffizienten von $c = -0,514$ ($p < 0,001$) eine signifikante Korrelation mit den NT-proBNP-Werten (Abbildung 4-11) auf. Die Korrelation mit dem Durchmesser des linken Vorhofes war zwar ebenfalls signifikant ($p < 0,001$), jedoch etwas schwächer ($c = 0,483$, Abbildung 4-12). Der linksventrikuläre enddiastolische wie endsystolische Durchmesser waren schwächer signifikant ($p = 0,03$, $c = 0,26$, Abbildung 4-13 bzw. $p = 0,01$, $c = 0,36$, Abbildung 4-14). Keine Korrelation im Gesamtkollektiv konnte hingegen zwischen NT-proBNP und der Septum- bzw. Hinterwanddicke ermittelt werden (Abbildungen 4-15 und 4-16).

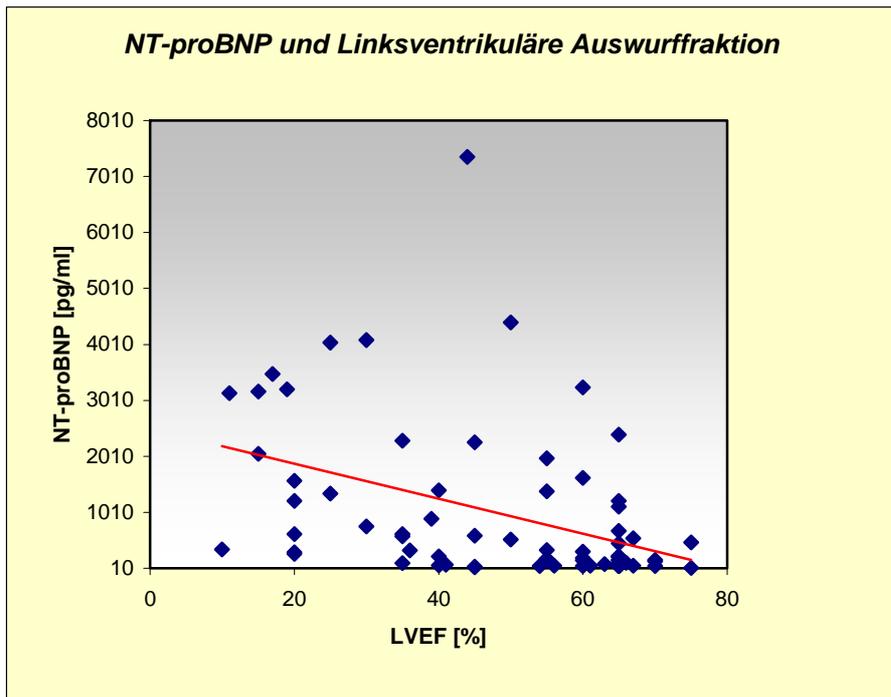


Abbildung 4-11: Korrelation NT-proBNP vs. LVEF
 $n=73$, $c=-0,514$, $p<0,0001$

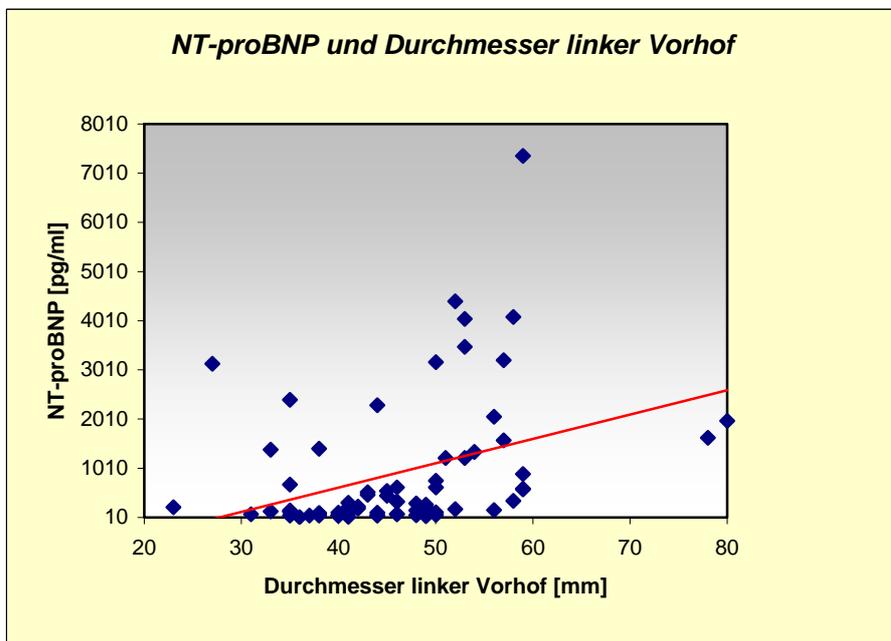


Abbildung 4-12: Korrelation NT-proBNP vs. Durchmesser linker Vorhof $n=69$, $c=0,483$,
 $p<0,001$

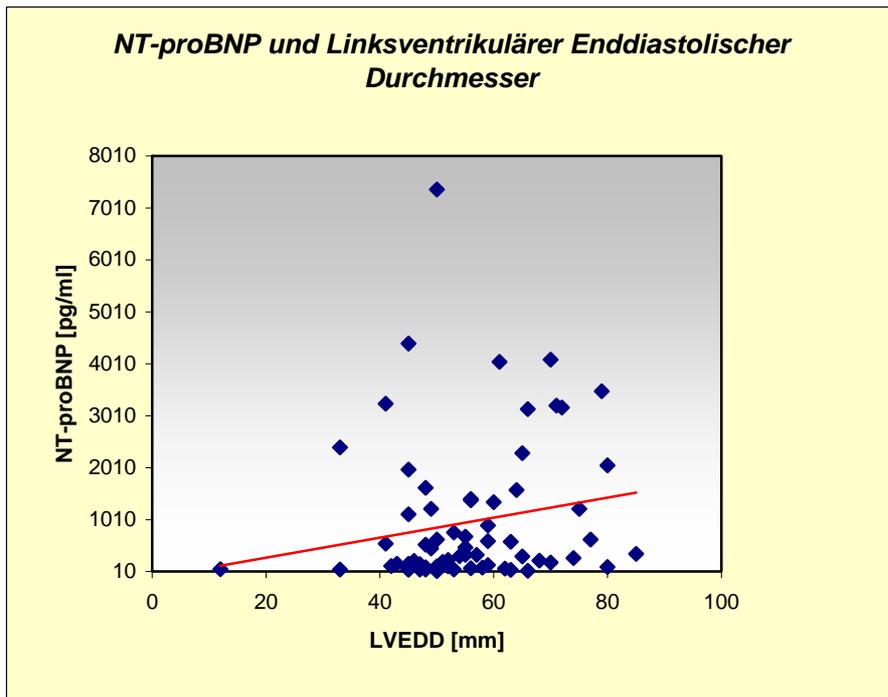


Abbildung 4-13: Korrelation NT-proBNP vs. LVEDD n=71, c=0,262, p=0,027

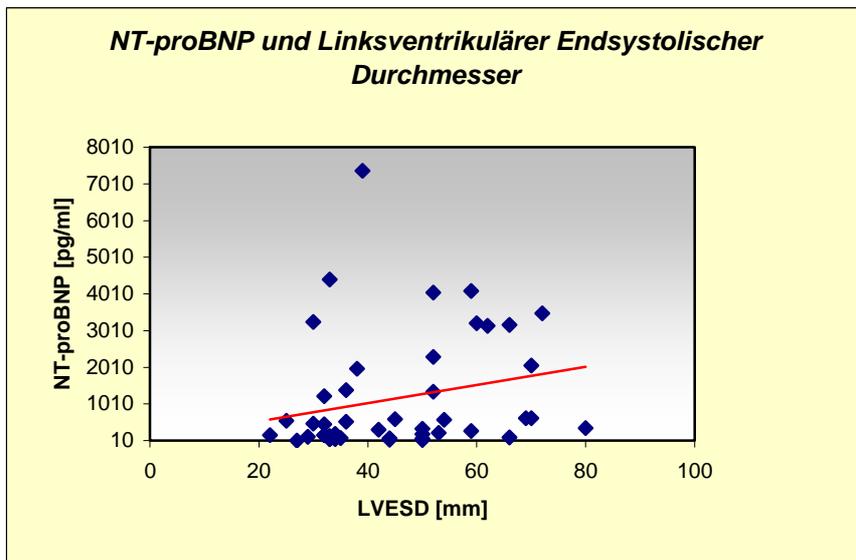


Abbildung 4-14: Korrelation NT-proBNP vs. LVESD n=47, c=0,359, p=0,013

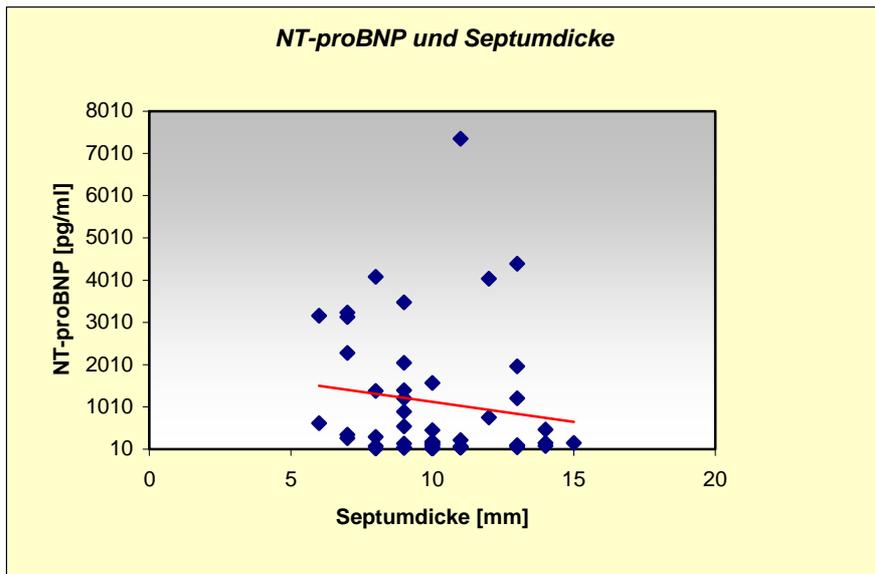


Abbildung 4-15: Korrelation NT-proBNP vs. Septumdicke $n=47$, $c=-0,228$, $p=0,124$

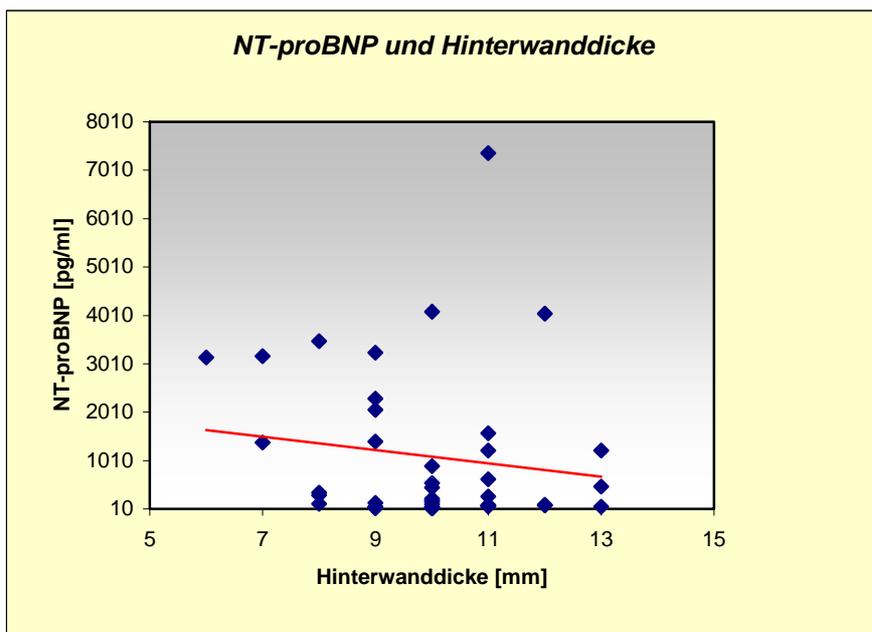


Abbildung 4-16: Korrelation NT-proBNP vs. Hinterwanddicke $n=41$, $c=-0,124$, $p=0,442$

In Abbildung 4-17 wurde die linksventrikuläre Pumpfunktion der Patienten in drei Gruppen unterteilt (EF < 41% (stark eingeschränkt), EF 41-64% (mäßig eingeschränkt), EF >64% (normal)); die Gruppen wurden in bezug auf den NT-proBNP-Spiegel verglichen. Die mittleren NT-proBNP-Spiegel bei Patienten mit einer linksventrikulären Auswurfraction von 40% oder weniger lagen im Mittel bei 889 pg/ml ($n=24$), bei Patienten mit einer mäßig eingeschränkten Pumpfunktion bei 313 pg/ml ($n=22$) und bei Patienten mit normaler LVEF im Mittel bei 137 pg/ml. Patienten mit einer stark eingeschränkten LVEF hatten signifikant höhere NT-proBNP-Werte als Patienten mit einer mäßig eingeschränkten Pumpfunktion ($p=0,031$). Hingegen gab es zwischen

Patienten mit einer mäßig eingeschränkten und einer normalen linksventrikulären Pumpfunktion keinen signifikanten Unterschied ($p=0,18$) bezüglich der NT-proBNP-Spiegel.

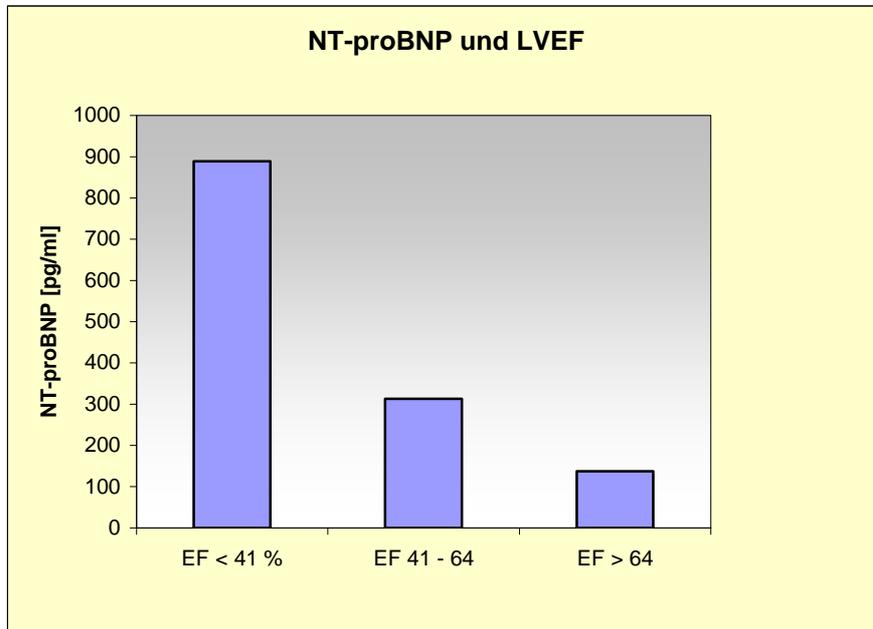


Abbildung 4-17: NT-proBNP in Abhängigkeit des Schweregrades der Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion

Abbildung 4-18 zeigt die mittleren NT-proBNP-Spiegel bei Patienten mit einer LVEF von kleiner oder gleich 55% (684 pg/ml, $n=37$) bzw. größer 55% (155 pg/ml, $n=30$). Der Unterschied war signifikant ($p<0,0001$).

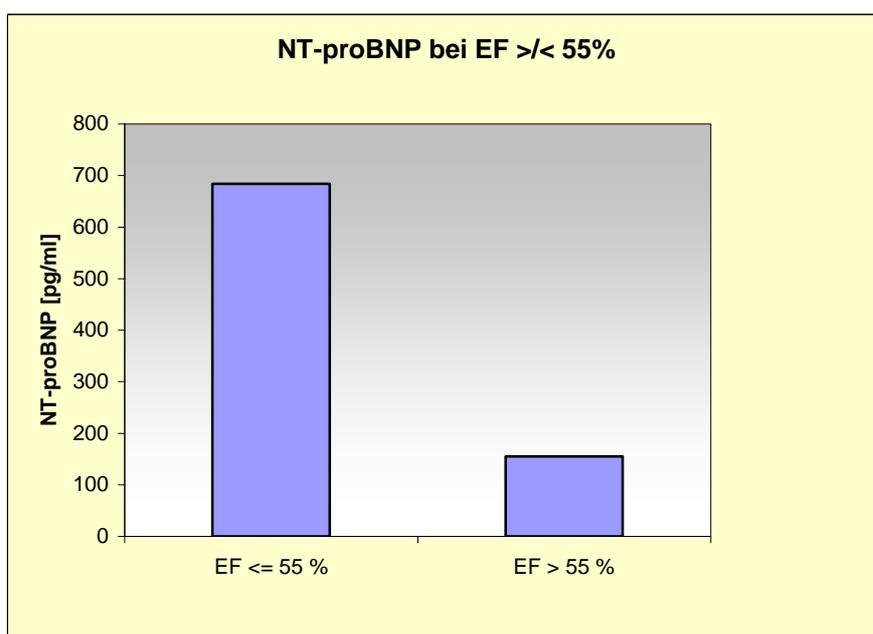


Abbildung 4-18: NT-proBNP bei Patienten mit einer EF > bzw. < 55 %

4.2 Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde

Die Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde waren mit 51 Jahren \pm 8,8 (n = 19) deutlich jünger als die Patienten des Gesamtkollektivs und der anderen Vergleichsgruppen. 14 Patienten waren männlich, 5 weiblich. Die mittleren NT-proBNP – Plasmaspiegel lagen bei 498 pg/ml (n = 19, Tabelle 4-4). Die mittleren BNP – Plasmaspiegel waren in dieser Gruppe 150 pg/ml (n = 14).

4.2.1 Korrelation NT-proBNP mit Alter und Geschlecht

Abbildung 4-19 veranschaulicht die Verteilung von NT-proBNP auf das Alter der Patienten, wobei nach dem Geschlecht gruppiert wurde. Ein Trend zu höheren NT-proBNP-Plasmaspiegeln bei höherem Lebensalter ist aus Abbildung 4-19 augenscheinlich zu vermuten, wenngleich nur eine schwache rechnerische lineare Korrelation besteht ($c=0,21$). Einschränkend ist hinzuzufügen, daß die Punktwolke jedoch durch einen Extremwert verzerrt wird. Die weiblichen Patienten waren mit 54 ± 2 (n=5) Jahren zwar älter als die männlichen, die ein mittleres Alter von 50 ± 3 (n=14) Jahren aufwiesen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,38$). Im Mittel hatten die weiblichen Patienten wesentlich höhere NT-proBNP-Werte als die männlichen (1315 pg/ml vs. 352 pg/ml), jedoch waren diese Unterschiede ebenfalls nicht signifikant ($p=0,19$).

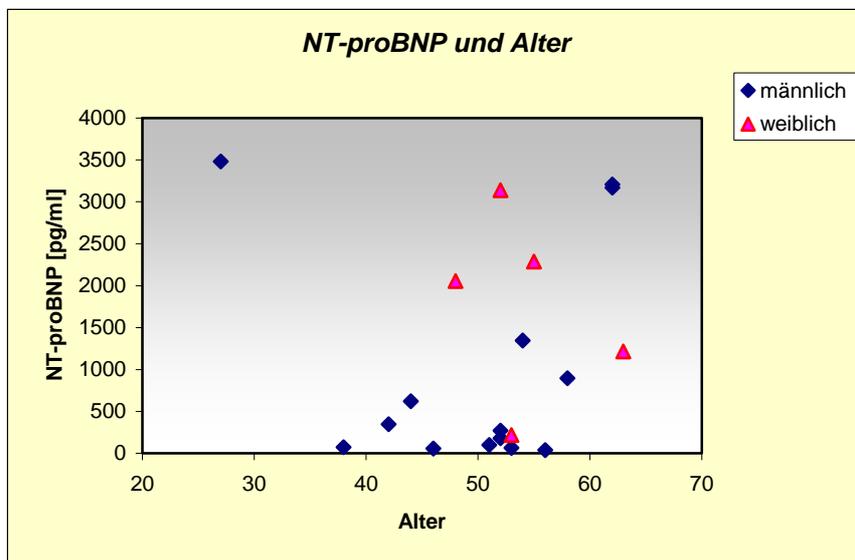


Abbildung 4-19: Verteilung der NT-proBNP-Plasmaspiegel auf Alter (gruppiert nach Geschlecht) bei Patienten der Herzinsuffizienz-Sprechstunde n=19, $c=0,21$, $p=0,20$.

4.2.2 Korrelation NT-proBNP mit NYHA-Klassifizierung

Abbildung 4-20 zeigt die mittleren NT-proBNP-Plasmaspiegel der NYHA-Stadien I bis III der Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde. Ein Patient mit NYHA I wies einen NT-proBNP-Wert von 56 pg/ml auf, bei NYHA II betrug der geometrische Mittelwert 300 pg/ml (n=9) und bei Patienten mit NYHA III 1055 pg/ml (n=9). Die Signifikanz zwischen den Gruppen lag bei 0,078 (H-Test nach Kruskal-Wallis).

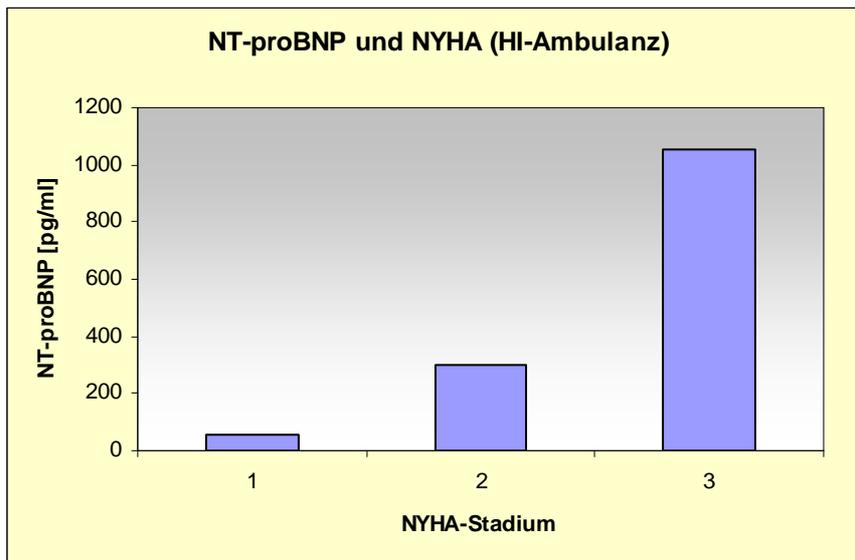


Abbildung 4-20: NT-proBNP-Plasmaspiegel der NYHA-Stadien I bis III bei Patienten der Herzinsuffizienzambulanz.

4.2.3 Korrelation NT-proBNP und echokardiographische Parameter

In dieser Gruppe ließ sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der LVEF und NT-proBNP erkennen ($r=-0,766$, $p<0,001$, Abbildung 4-21). Ebenfalls signifikant negativ korrelierte der NT-proBNP – Spiegel mit der Hinterwanddicke ($r=-0,649$, $p=0,005$, Abbildung 4-22) und mit der Septumdicke ($r=-0,656$, $p=0,004$ Abbildung 4-23), wohingegen mit dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser eine signifikant positive Korrelation bestand ($r=0,644$, $p=0,004$, Abbildung 4-24). Zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und dem Durchmesser des linken Vorhofes bestand keine signifikante lineare Korrelation mit der NT-proBNP – Plasmakonzentration (Abbildungen 4-25 und 4-26). In Abbildung 4-26a fällt im linken oberen Quadranten ein Extremwert auf. Dieser Wert gehört zu einer 52-jährigen Patientin mit DCM im NYHA-Stadium III. Abbildung 4-26b zeigt das Diagramm ohne diesen Extremwert. Es besteht nun eine positive Korrelation zwischen NT-proBNP und dem Durchmesser des linken Vorhofes, die allerdings noch immer kein Signifikanzniveau erreicht ($p=0,076$).

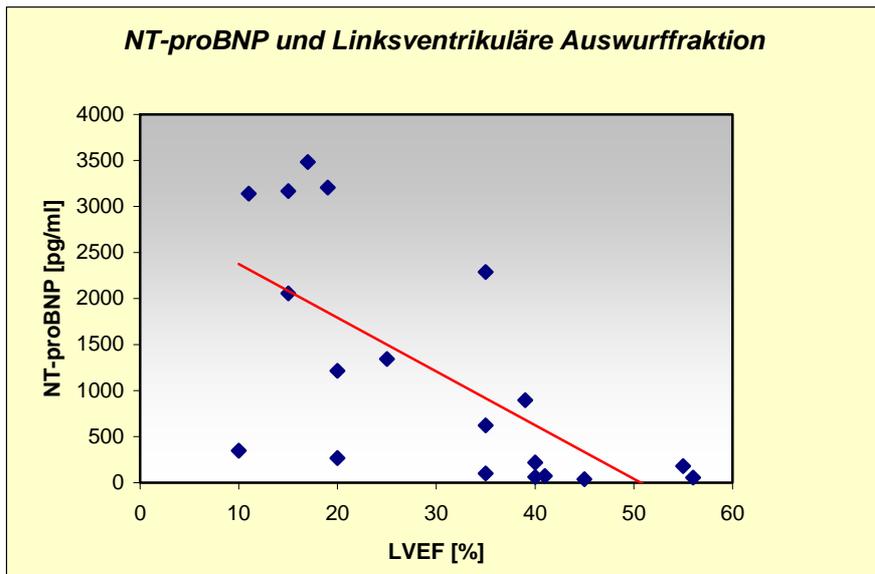


Abbildung 4-21: Korrelation NT-proBNP vs. LVEF bei Patienten der HI-Sprechstunde n=19, $c=-0,766$, $p<0,001$

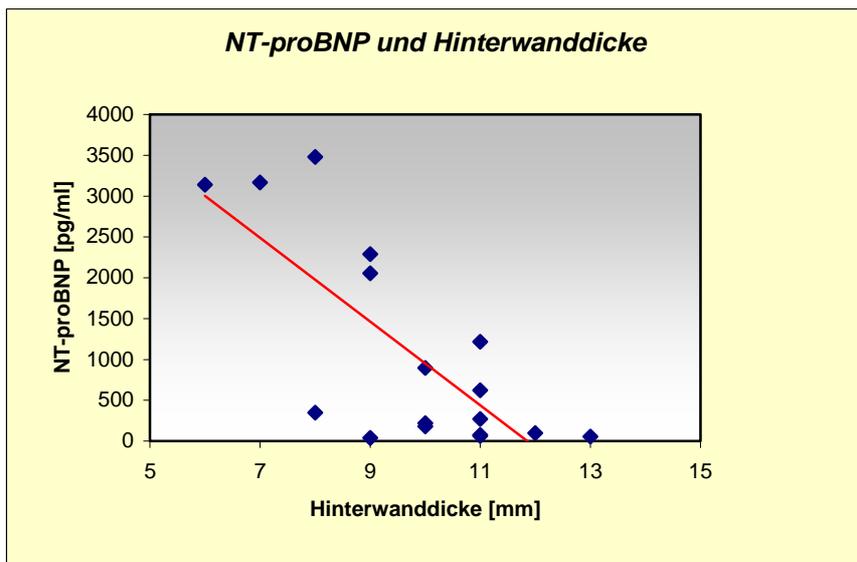


Abbildung 4-22: Korrelation HWD vs. NT-proBNP-Plasmaspiegel bei Patienten der HI-Sprechstunde n=17, $c=-0,649$, $p=0,005$.

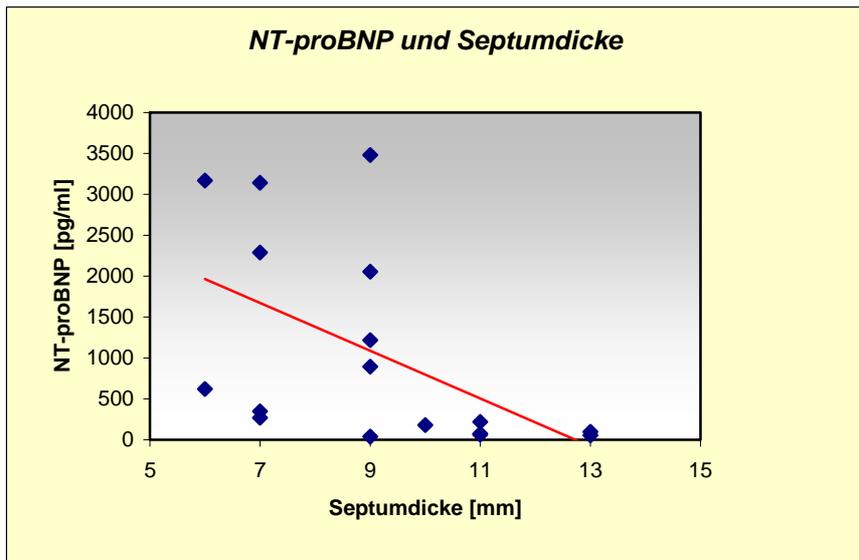


Abbildung 4-23: Korrelation SEPTD vs. NT-proBNP bei Patienten der HI-Sprechstunde
 $n=17$, $c=-0,656$, $p=0,004$

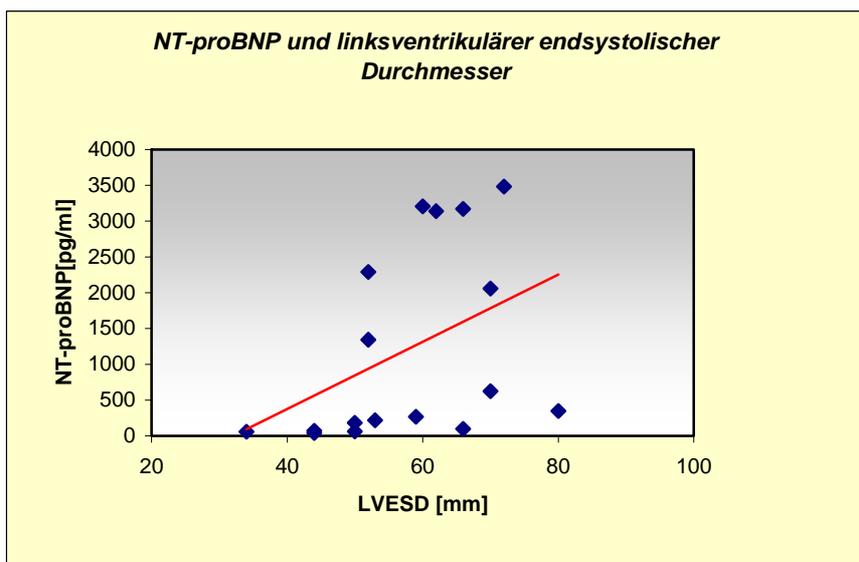


Abbildung 4-24: Korrelation LVESD vs. NT-proBNP bei Patienten der HI-Sprechstunde
 $n=17$, $c=0,664$, $p=0,004$

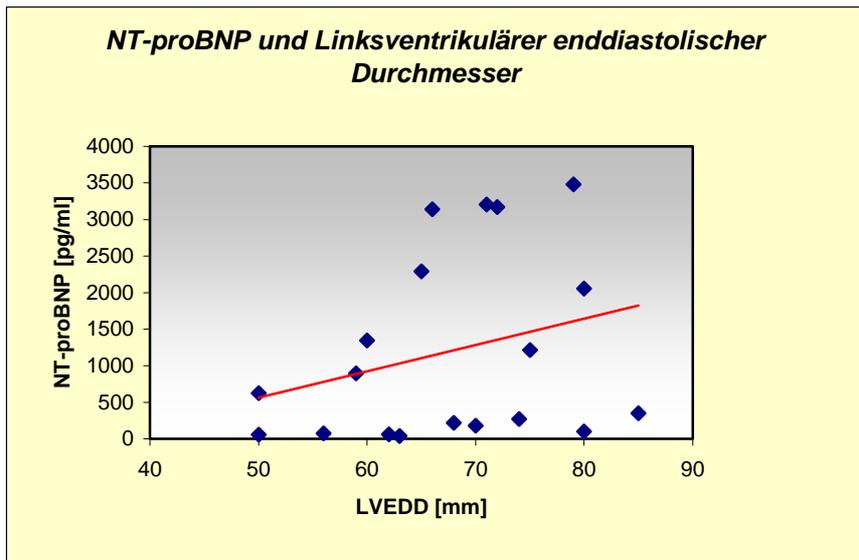


Abbildung 4-25: Korrelation LVEDD vs. NT-proBNP bei Patienten der HI-Sprechstunde n=19, $c=0,352$, $p=0,139$

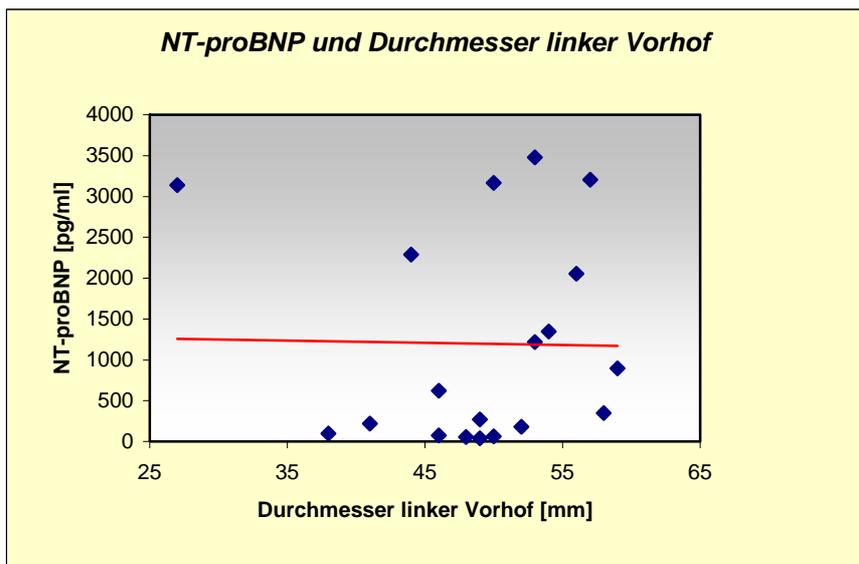


Abbildung 4-26a: Korrelation NT-proBNP vs. Durchmesser linker Vorhof bei Patienten der HI-Sprechstunde n=19, $c=-0,30$, $p=0,211$

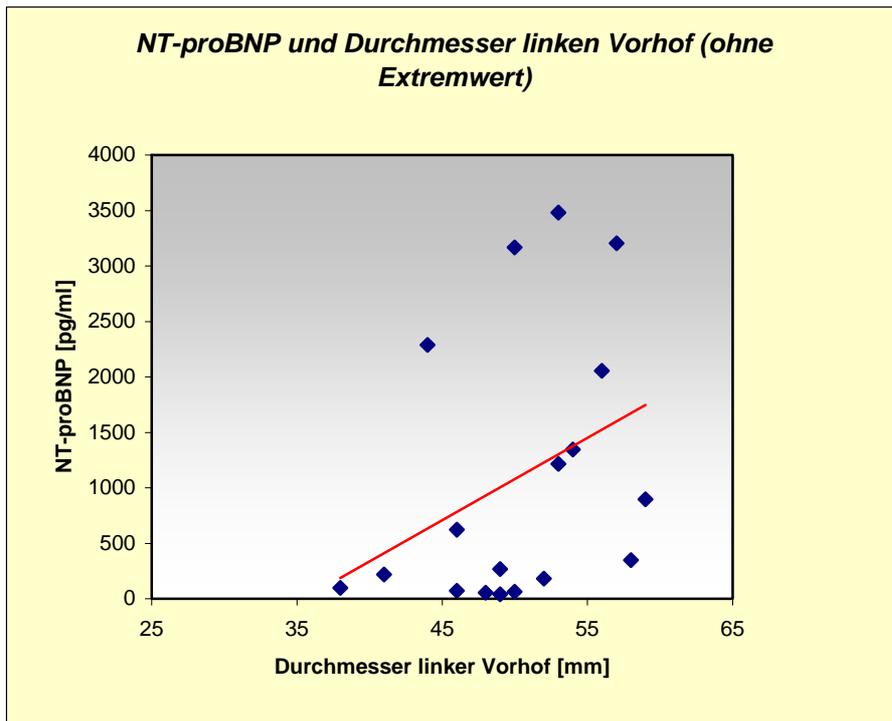


Abbildung 4-26b: Korrelation NT-proBNP vs. Durchmesser linker Vorhof bei Patienten der HI-Sprechstunde ohne den Extremwert. $n=18$, $c=0,35$, $p=0,076$

4.3 Patienten der kardiologischen Ambulanz

Die Patienten der kardiologischen Ambulanz waren mit $65,5 \pm 13,4$ ($n=28$) die ältesten unter den 3 Vergleichsgruppen. Der Unterschied war gegenüber beiden anderen Gruppen signifikant, wenngleich die Signifikanz gegenüber der Gruppe der Herzinsuffizienzprechstunde mit $p<0,0001$ deutlicher war als gegenüber der Gruppe der Ambulanz für pulmonale Hypertonie ($p=0,047$). Auffallend war außerdem ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts. So waren unter den untersuchten 28 Patienten lediglich 5 Frauen. Der mittlere NT-proBNP – Plasmaspiegel lag bei 507 pg/ml ($n = 28$), und glich somit im Mittel dem der Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde, wenngleich die Spannweite größer war (kleinster Wert 14 pg/ml, größter Wert 7361 pg/ml). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-4 zusammengefaßt.

4.3.1 Korrelation NT-proBNP mit Alter und Geschlecht

Abbildung 4-27 veranschaulicht die Verteilung von NT-proBNP auf das Alter der Patienten, wobei nach dem Geschlecht gruppiert wurde. Bezogen auf das Alter ergab sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem NT-proBNP-Plasmaspiegel ($p=0,05$). Der Unterschied der NT-proBNP-Plasmaspiegel zwischen den Geschlechtern war nicht signifikant ($p=0,453$).

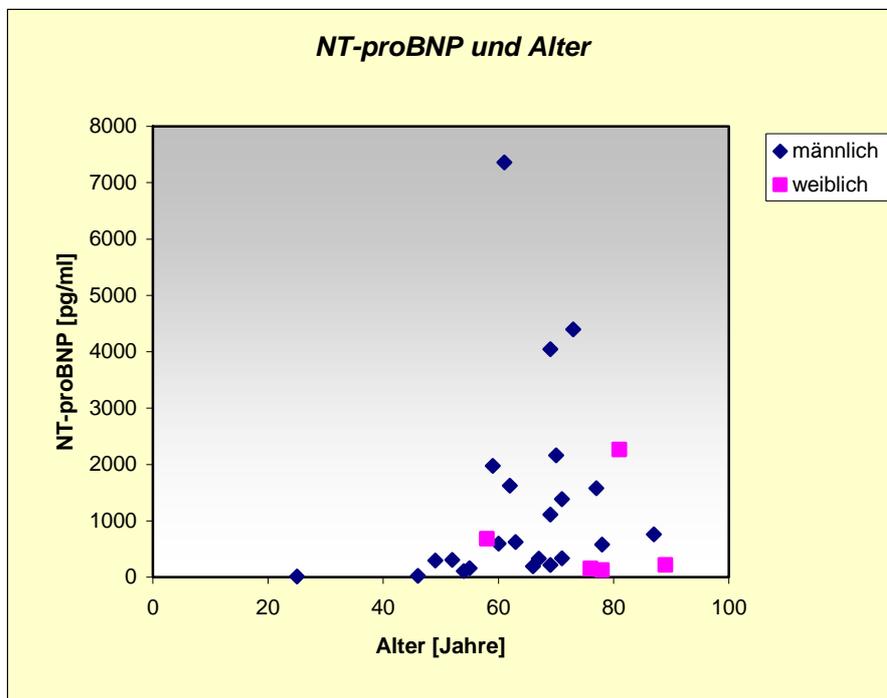


Abbildung 4-27: Verteilung der NT-proBNP-Plasmaspiegel auf Alter (gruppiert nach Geschlecht) bei Patienten der kardiologischen Ambulanz. $n=28$, $c=0,31$, $p=0,05$.

4.3.2 Korrelation NT-proBNP und NYHA-Klassifizierung

Abbildung 4-28 zeigt die mittleren NT-proBNP – Plasmaspiegel der Patienten der kardiologischen Ambulanz. Patienten ohne Einschränkung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit (NYHA I) wiesen in diesem Kollektiv einen geometrischen Mittelwert von 215 pg/ml auf. Die NT-proBNP-Werte von Patienten, die der NYHA-Stadium II zugeordnet wurden, lagen im Mittel bei 539 pg/ml, und bei Patienten im NYHA-Stadium III bei 900 pg/ml. Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ($p=0,028$, Kruskal-Wallis-Test).

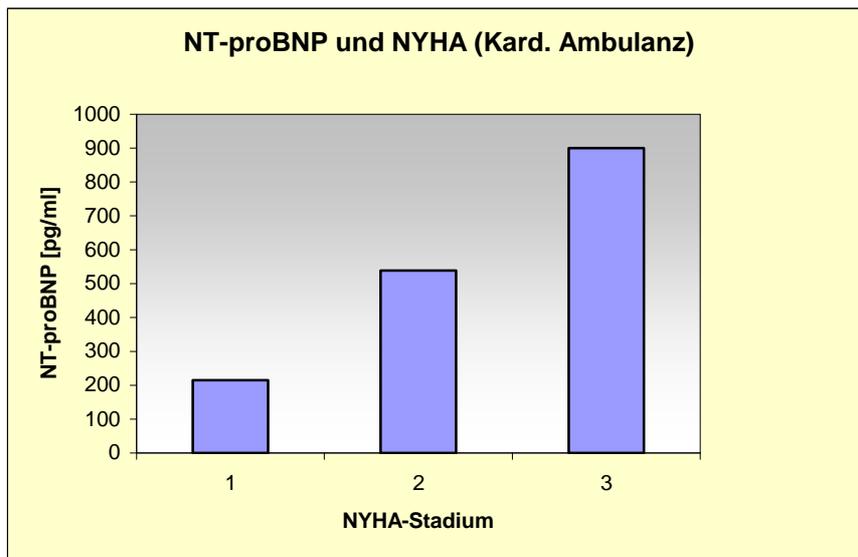


Abbildung 4-28: NT-proBNP-Plasmaspiegel der NYHA-Stadien I bis III bei Patienten der kardiologischen Ambulanz

4.3.3 Korrelation NT-proBNP und echokardiographische Parameter

In dem untersuchten Kollektiv der Patienten der kardiologischen Ambulanz konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem NT-proBNP-Plasmaspiegel und der linksventrikulären Auswurfraction ($p=0,018$, Abbildung 4-29) sowie der linksatrialen Durchmesser ($p=0,003$, Abbildung 4-30) gefunden werden.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen NT-proBNP und dem linksventrikulären endsystolischen bzw. enddiastolischen Durchmesser, sowie der Septum- und Hinterwanddicke wurde kein Signifikanzniveau erreicht (Abbildungen 4-31 bis 4-34).

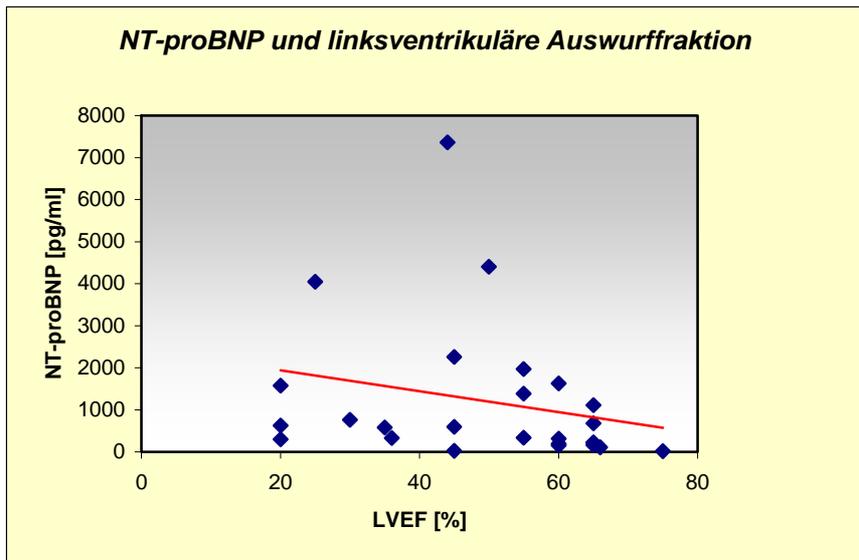


Abbildung 4-29: Korrelation NT-proBNP vs. LVEF bei Patienten der kardiologischen Ambulanz n=26, $c=-0,460$, $p=0,018$

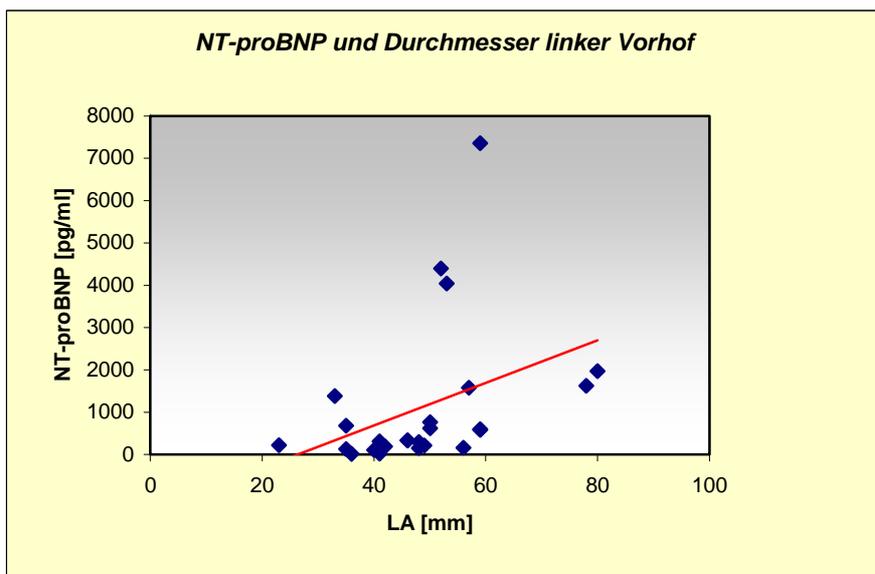


Abbildung 4-30: Korrelation NT-proBNP vs. Durchmesser linker Vorhof bei Patienten der kardiologischen Ambulanz n=25, $c=0,575$, $p=0,003$

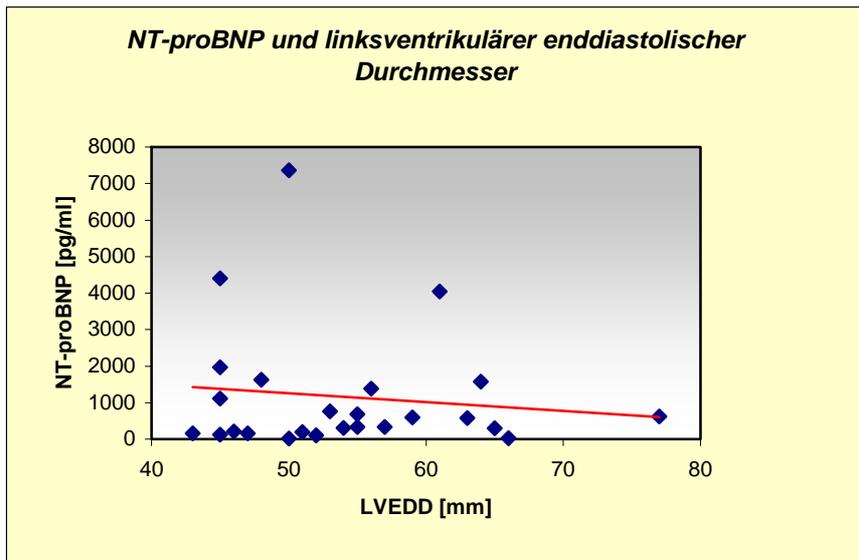


Abbildung 4-31: Korrelation LVEDD vs. NT-proBNP bei Patienten der kardiologischen Ambulanz n=25, $c=-0,12$, $p=0,956$

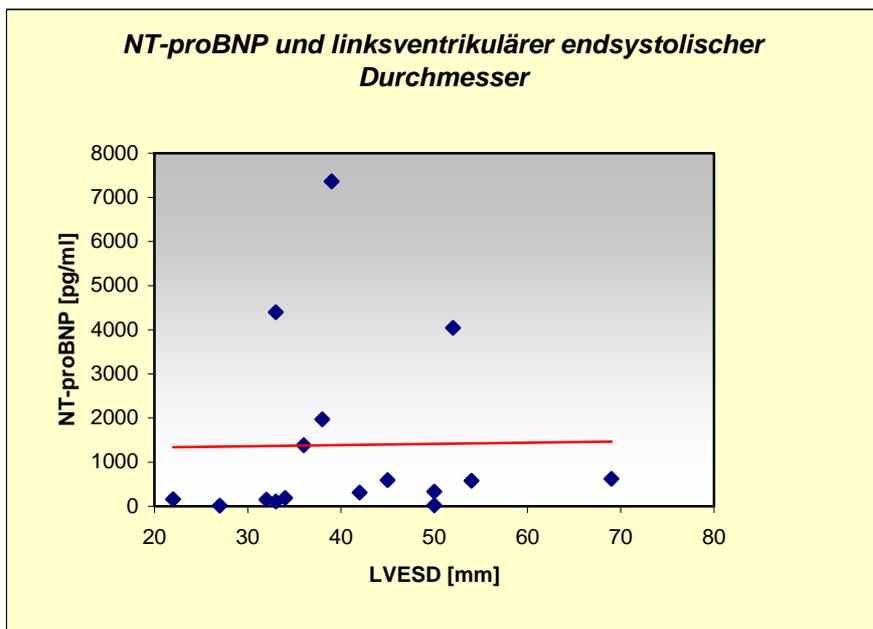


Abbildung 4-32: Korrelation LVESD vs. NT-proBNP bei Patienten der kardiologischen Ambulanz n=16, $c=0,365$, $p=0,164$

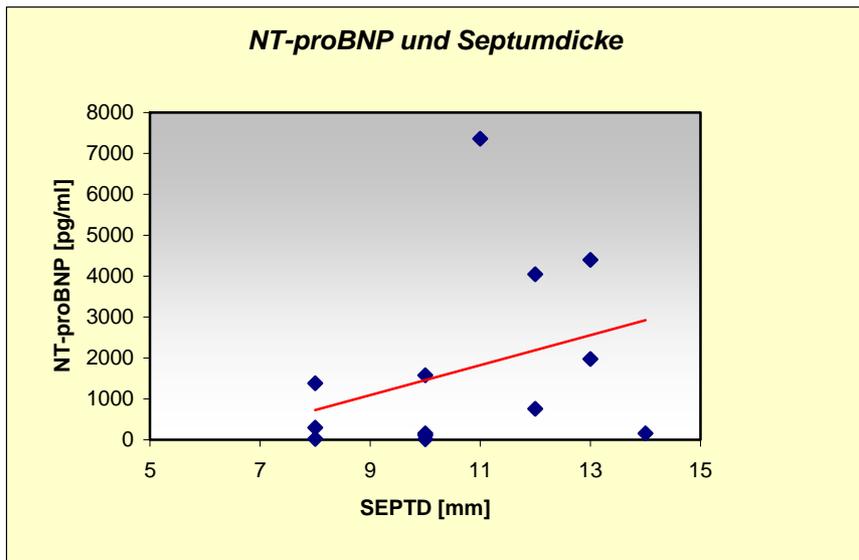


Abbildung 4-33: Korrelation SEPTD vs. NT-proBNP bei Patienten der kardiologischen Ambulanz n=13, c=0,416, p=0,158

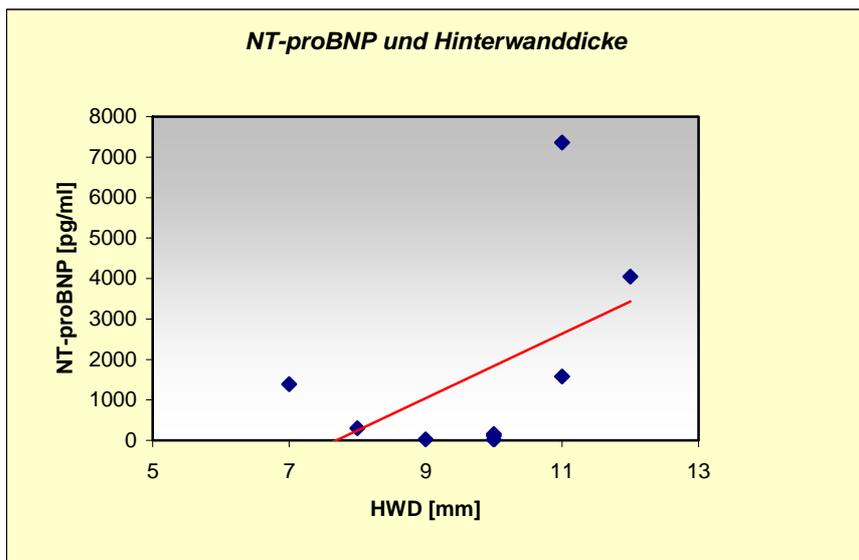


Abbildung 4-34: Korrelation HWD vs. NT-proBNP-Plasmaspiegel bei Patienten der kardiologischen Ambulanz n=9, c=0,49, p=0,177

4.3.4 NT-proBNP bei Koronarer Herzerkrankung

Bei 11 Patienten der kardiologischen Ambulanz konnte aufgrund eines koronarangiographischen Befundes die Schwere einer koronaren Herzerkrankung in Beziehung zum NT-proBNP-Spiegel gesetzt werden.

Dabei hatten 5 Patienten entweder nachgewiesen keine koronare Herzerkrankung bzw. eine 1-Gefäßerkrankung, bei 6 Patienten lag eine 2- oder 3-Gefäßerkrankung vor. Die NT-proBNP-Werte der Patienten ohne bzw. mit einer 1-Gefäß-KHK waren im Mittel mit 141 pg/ml signifikant niedriger als bei Patienten mit einer 2- bzw. 3-Gefäßerkrankung, die im Mittel NT-proBNP-Werte von 552 pg/ml aufwiesen ($p = 0,04$, Abbildung 4-35). Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in ihrem Alter ($p = 0,1$) und ihrer LVEF ($p = 0,36$). Alle Patienten waren männlich.

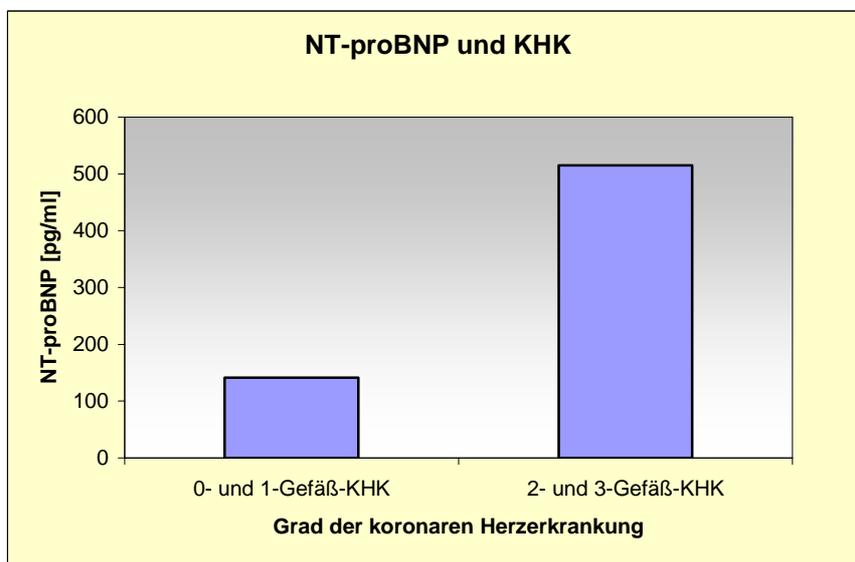


Abbildung 4-35: NT-proBNP-Plasmaspiegel bei KHK

4.4 Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie

Die Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie waren mit 56 ± 13 Jahren ($n=37$) die jüngsten unter den 3 Vergleichsgruppen. Der Unterschied war gegenüber den beiden anderen Gruppen signifikant. Auffallend war außerdem das Überwiegen des weiblichen Geschlechts. So waren unter den untersuchten 37 Patienten 13 Männer und 24 Frauen. Der mittlere NT-proBNP – Plasmaspiegel lag bei 162 pg/ml ($n = 37$), und war somit am niedrigsten unter allen 3 Kollektiven, wenngleich die Spannweite bedingt durch Extremwerte recht groß war. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-4 zusammengefaßt. Erwähnenswert ist jedoch, daß der Patient mit höchsten NT-proBNP-Plasmaspiegel in diesem Kollektiv (4087 pg/ml) zusätzlich auch an einer dilatativen Kardiomyopathie litt, der Patient mit dem zweithöchsten Wert des Kollektives (3242 pg/ml) eine Ebstein-Anomalie aufwies.

4.4.1 Korrelation NT-proBNP mit Alter und Geschlecht

Abbildung 4-36 veranschaulicht die Verteilung von NT-proBNP auf das Alter der Patienten, wobei nach dem Geschlecht gruppiert wurde. Bei den Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen NT-proBNP und dem Alter gefunden werden ($p=0,4$). Die Unterschiede der NT-proBNP-Plasmaspiegel zwischen den Geschlechtern waren hier ebenfalls nicht signifikant ($p=0,31$).

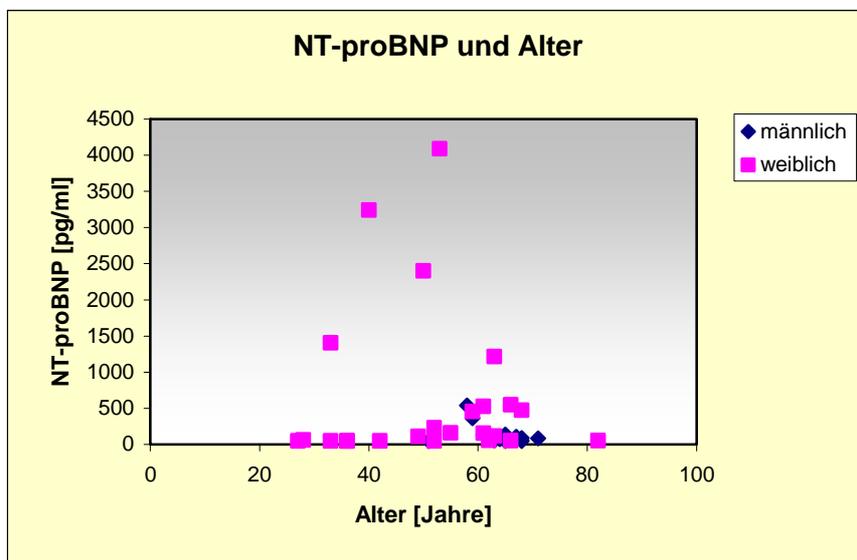


Abbildung 4-36: Verteilung der NT-proBNP-Plasmaspiegel auf Alter (gruppiert nach Geschlecht) bei Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie. $n=37$, $c=0,04$, $p=0,4$

4.4.2 Korrelation NT-proBNP und NYHA-Klassifizierung

Abbildung 4-37 zeigt die mittleren NT-proBNP – Plasmaspiegel der Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie. Patienten ohne klinische Symptomatik (NYHA I) hatten im Mittel einen NT-proBNP-Plasmaspiegel, der mit 65 pg/ml im Normbereich lag (n=7). Bei Patienten mit NYHA II betrug dieser im Mittel 146 pg/ml (n=11), und stieg im Stadium NYHA auf 240 pg/ml an (n=19). Auch wenn eine Tendenz zu höheren NT-proBNP-Werten bei höherem NYHA-Stadium zu erkennen ist, so erreichten die Unterschiede der NT-proBNP-Werte zwischen den NYHA-Stadien jedoch kein Signifikanzniveau (p=0,074, H-Test nach Kruskal-Wallis).

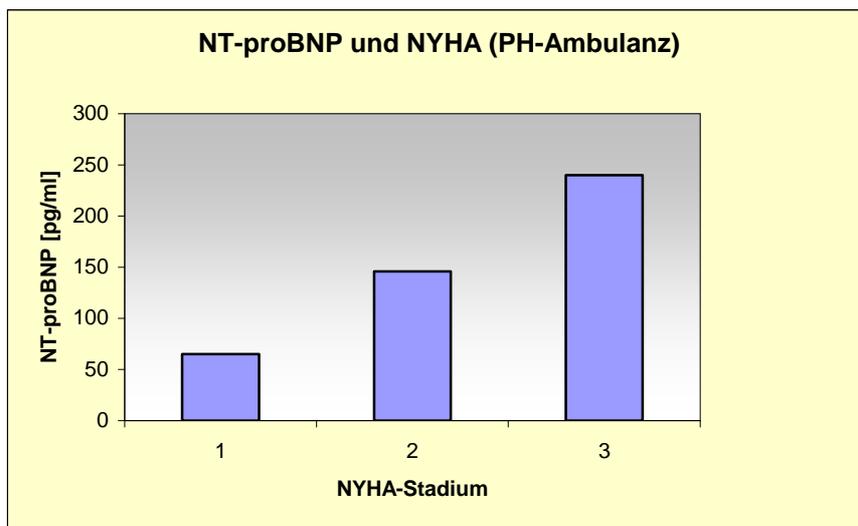


Abbildung 4-37: NT-proBNP-Plasmaspiegel der NYHA-Stadien I bis III bei Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie

4.4.3 Korrelation NT-proBNP und echokardiographische Parameter

Im untersuchten Kollektiv erreichte keiner der gemessenen echokardiographischen Parameter ein zweiseitiges Signifikanzniveau gegen NT-proBNP (Abbildungen 4-38 bis 4-43).

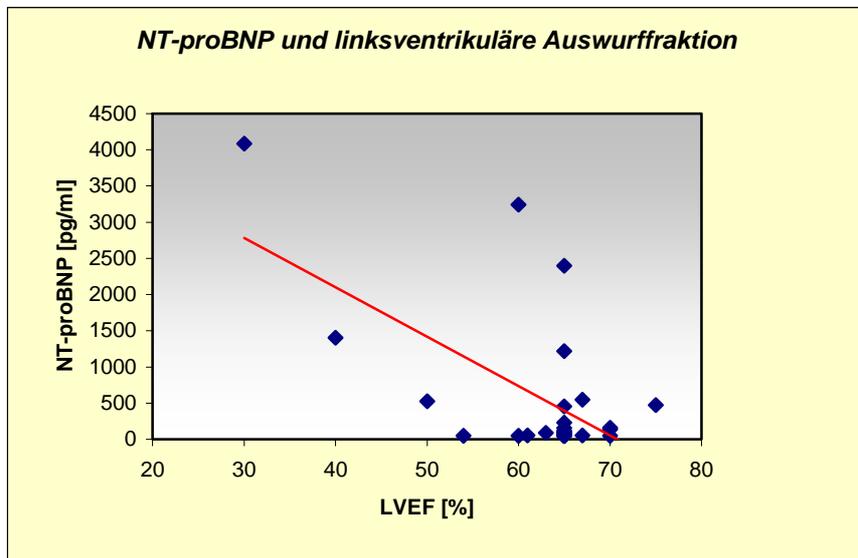


Abbildung 4-38: Korrelation NT-proBNP vs. LVEF bei Patienten der PH-Ambulanz n=28, $c=-0,128$, $p=0,516$

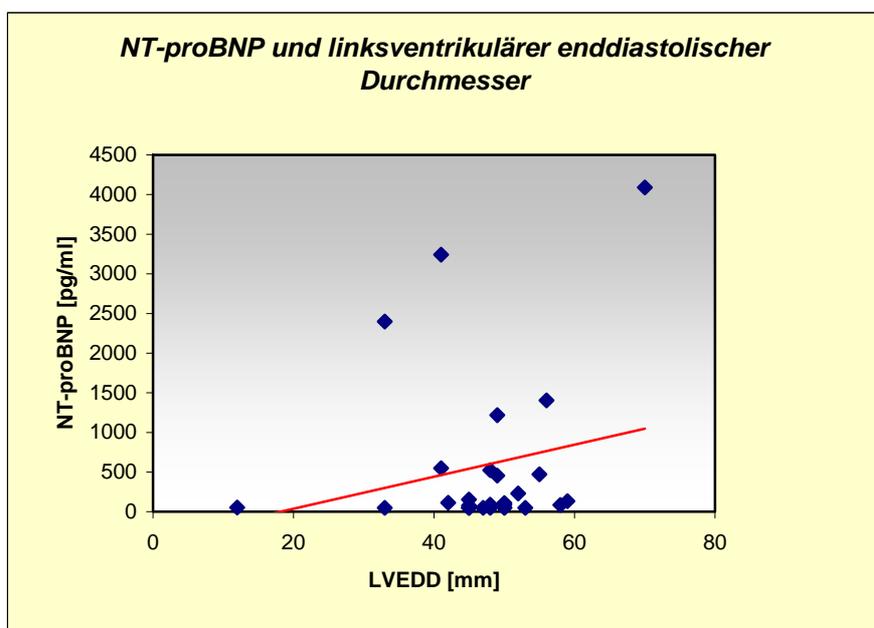


Abbildung 4-39: Korrelation LVEDD vs. NT-proBNP bei Patienten der PH-Ambulanz n=27, $c=0,133$, $p=0,507$

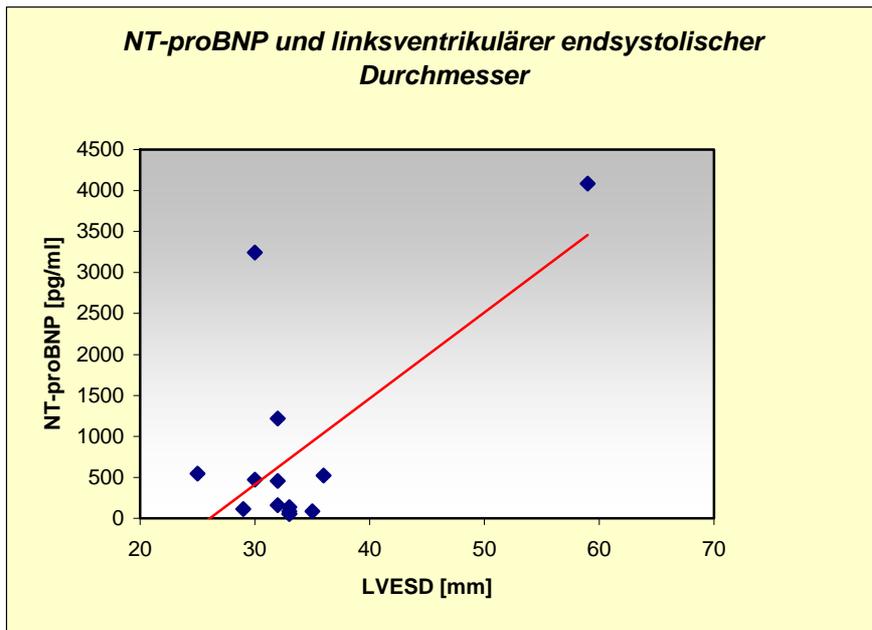


Abbildung 4-40: Korrelation LVESD vs. NT-proBNP bei Patienten der PH-Ambulanz
 $n=14$, $c=-0,188$, $p=0,52$

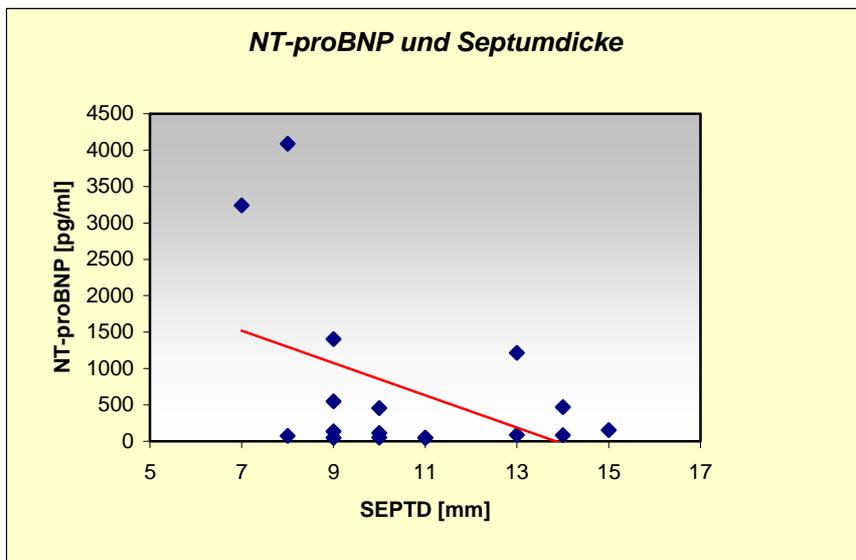


Abbildung 4-41: Korrelation SEPTD vs. NT-proBNP bei Patienten der PH-Ambulanz
 $n=17$, $c=-0,263$, $p=0,307$

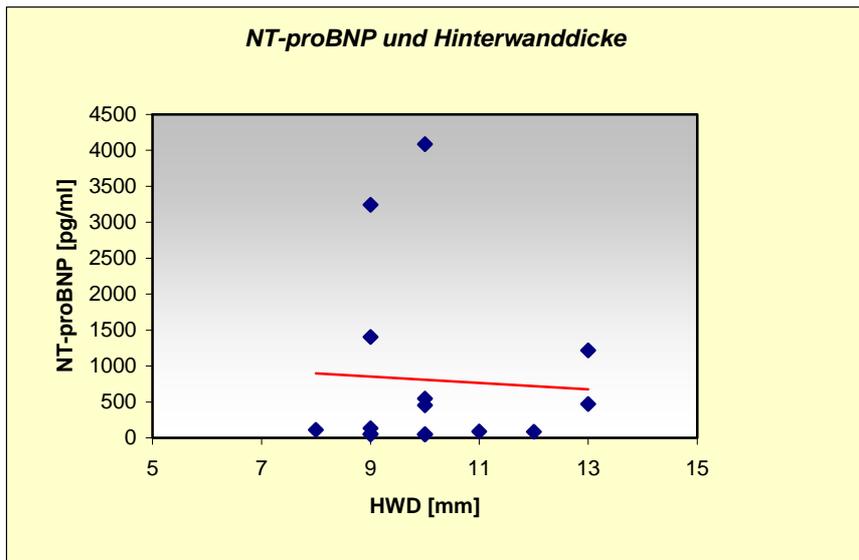


Abbildung 4-42: Korrelation HWD vs. NT-proBNP bei Patienten der PH-Ambulanz n=15, c=0,067, p=0,812.

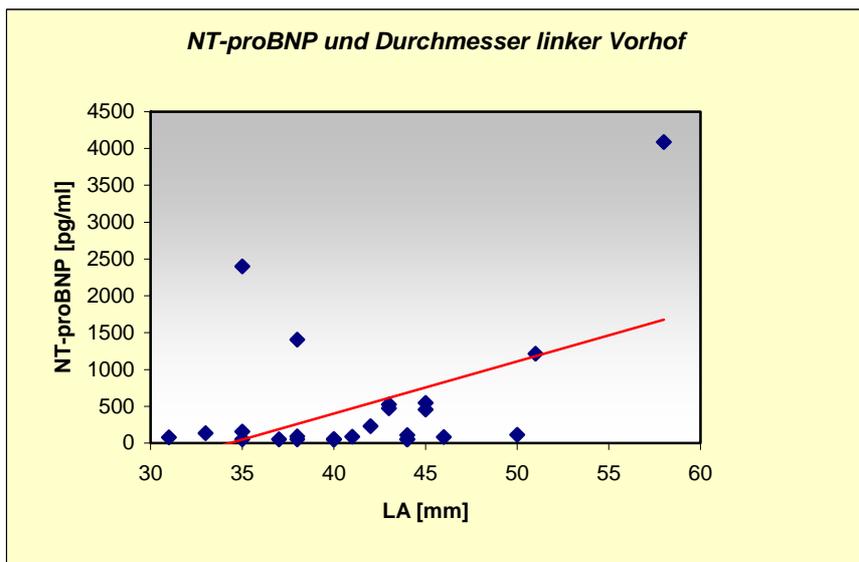


Abbildung 4-43: Korrelation NT-proBNP vs. Durchmesser linker Vorhof bei Patienten der PH-Ambulanz n=25, c=0,302, p=0,142

4.5 NT-proBNP im peripher- und im zentralvenösen Blut im Vergleich

Bei insgesamt 24 Patienten wurde sowohl zentralvenöses Blut aus der A. pulmonalis als auch periphervenös Blut gewonnen. Bei 6 dieser Patienten waren die NT-proBNP-Plasmaspiegel mindestens zu einem Abnahmezeitpunkte jedoch kleiner oder gleich 50 pg/ml. Da aus methodischen Gründen die exakte Bestimmung von Messwerten unterhalb der Messgrenze von 50 pg/ml nicht möglich war, wurden diese Daten daher nicht in die Berechnung mit eingeschlossen.

Unter Ruhebedingungen betrug der mittlere NT-proBNP-Plasmaspiegel im zentralvenösen Blut 197 pg/ml, periphervenös lag dieser etwas höher bei 201 pg/ml, wobei der Unterschied nicht signifikant war (n=18, p=0,113, Wilcoxon-Test). Auch unter Maximalbelastung gab es keine signifikanten Unterschiede (zentralvenös 204 pg/ml, periphervenös 205 pg/ml, n=18, p=0,569, Wilcoxon-Test), ebensowenig in der Erholungsphase (zentralvenös 206 pg/ml, periphervenös 209 pg/ml, n=17, p=0,875, Wilcoxon-Test).

Für den NT-proBNP-Plasmaspiegel ergab sich somit weder in Ruhe, unter Belastung, noch in der Erholungsphase ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der periphervenösen und denen der zentralvenösen Blutabnahme aus dem liegenden Pulmonalis-Katheter.

4.6 Natriuretische Peptide unter Belastung

Von insgesamt 33 Patienten wurden zentralvenöse Blutabnahmen sowohl in Ruhe als auch unter Belastung und in der Erholungsphase bestimmt. Bei 9 dieser Patienten lagen die NT-proBNP – Werte in Ruhe jedoch unter 50 pg/ml. Aus methodischen Gründen war, wie bereits erwähnt, eine exakte Messung von Werten unter 50 pg/ml nicht möglich. Diese Patienten wurden daher nicht in die Berechnung mit eingeschlossen. Bei 22 Patienten fand eine Messung der BNP-Plasmaspiegel statt, bei 24 Patienten wurden die ANP-Plasmaspiegel ermittelt.

4.6.1 NT-proBNP-Plasmaspiegel unter Belastung

Periphervenös

Periphervenös verfehlte die Änderung des NT-proBNP-Plasmaspiegels knapp das Signifikanzniveau. Im Mittel stieg der Wert unter Belastung um $3,11\% \pm 1,06\%$ (SEM, n=18, p=0,064, Wilcoxon-Test) an, und fiel im weiteren Verlauf nach der 8 minütigen Erholungsphase im Mittel um $0,82\% \pm 1,24\%$ (SEM, n=18, p=0,058, Wilcoxon-Test) ab.

Zentralvenös

Der Anstieg des NT-proBNP im zentralvenösen Blut unter Belastung war signifikant und betrug im Mittel $3,59\% \pm 0,79\%$ (SEM, n=24, p<0,001 Wilcoxon-Test). In der Erholungsphase fiel der NT-proBNP-Plasmaspiegel dann wiederum signifikant um 0,98%

$\pm 0,97\%$ ab (SEM, n=24, p=0,018, Wilcoxon-Test). Der NT-proBNP-Wert nach 8 Minuten nach Maximalbelastung war jedoch immer noch mit $2,64\% \pm 0,84\%$ (SEM, n=24, p=0,005, Wilcoxon-Test) signifikant höher als der basale, in Ruhe gemessene Wert.

Abbildung 4-44 zeigt im Box&Whisker-Diagramm die prozentuale Veränderung des NT-proBNP-Plasmaspiegels im zentralvenösen Blut an.

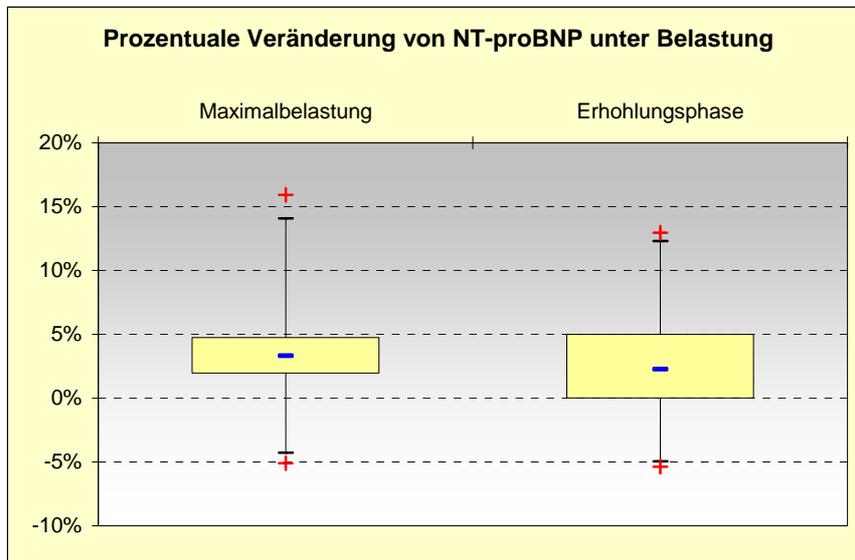


Abbildung 4-44: Prozentuale Veränderung von NT-proBNP im zentralvenösen Blut unter Belastung im Vergleich zum Ausgangswert (n=24)

4.6.2 BNP- und ANP-Plasmaspiegel unter Belastung

Im Vergleich dazu zeigen die Abbildungen 4-45 und 4-46 das Verhalten der BNP- bzw. ANP-Plasmaspiegel unter denselben Bedingungen wie unter 4.6.3 aufgeführt.

Die BNP-Plasmaspiegel stiegen unter Belastung deutlich stärker an als die NT-proBNP-Plasmaspiegel, im Mittel um $19,87\% \pm 6,32\%$ (SEM, n=21, p=0,0003, Wilcoxon-Test), und waren nach der achtminütigen Erholungsphase ebenfalls noch signifikant gegenüber dem Ruhewert um $17,87\% \pm 8,05\%$ (SEM, n=23, p=0,0004, Wilcoxon-Test) erhöht.

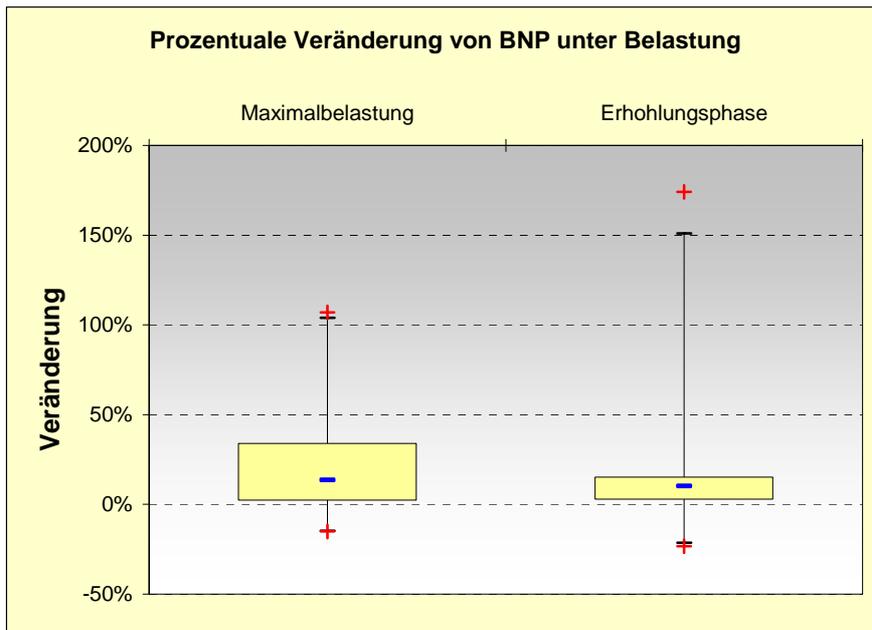


Abbildung 4-45: Prozentuale Veränderung von BNP unter Belastung im Vergleich zum Ausgangswert (n=23)

Eine noch größere prozentuale Veränderung zeigten die ANP-Plasmaspiegel. Der Mittelwert der ANP-Plasmaspiegel stieg unter Belastung um $53,47\% \pm 10,59\%$ (SEM, n=24, p=0,0003, Wilcoxon-Test) an und waren nach der achtminütigen Erholungsphase immer noch signifikant um $43,32\% \pm 9,00\%$ höher als der Basalwert (SEM, n=25, p=0,0016, Wilcoxon-Test).

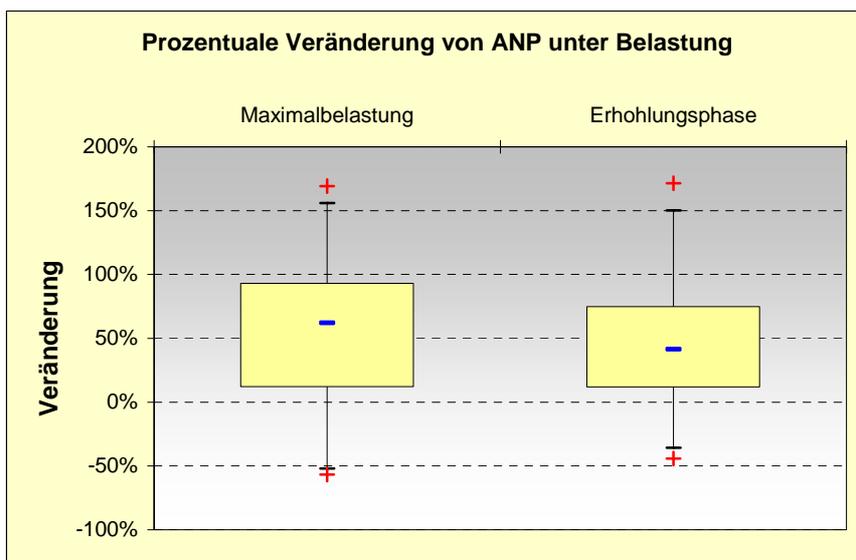


Abbildung 4-46: Prozentuale Veränderung von ANP unter Belastung im Vergleich zum Ausgangswert (n=25)

4.6.3 Verlaufsbeobachtungen nach 8-, 30- und 60-minütiger Erholung

30 Minuten nach Maximalbelastung zeigte sich bei NT-proBNP erneut ein Anstieg der Plasmakonzentration (Patienten 1 bis 4). Bei Patient 5 lagen alle 3 Meßergebnisse unter 50 pg/ml. Bei BNP und ANP hingegen lagen die gemessenen Werte jeweils unter dem 8-Minuten-Wert. Tabelle 3-10 zeigt die Ergebnisse in einer Übersicht.

NT-proBNP [pg/ml]	nach 8 Minuten	nach 30 Minuten	nach 60 Minuten
Patient 1	118	124 ↑	122
Patient 2	94	96 ↑	97
Patient 3	3181	3411 ↑	3330
Patient 4	2331	2429 ↑	
Patient 5	< 50	< 50	< 50
BNP			
Patient 3	430	426 ↓	387
Patient 4	208	154 ↓	
ANP			
Patient 4	141	123 ↓	
Patient 5	25	18 ↓	12

Tabelle 4-9: NT-proBNP-, BNP- und ANP-Werte bei Patienten jeweils nach der Erholungsphase von 8 Minuten sowie nach 30 und nach 60 Minuten.

4.6.4 Korrelation NT-proBNP und mittlerer pulmonalarterieller Druck

Zwischen dem NT-proBNP-Spiegel und dem in Ruhe gemessenen mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0,044$, Abbildung 4-47). Hingegen bestand zwischen dem NT-proBNP-Plasmaspiegel und einem erhöhten mittleren pulmonalarteriellen Druck unter Maximalbelastung kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,122$, $n=33$).

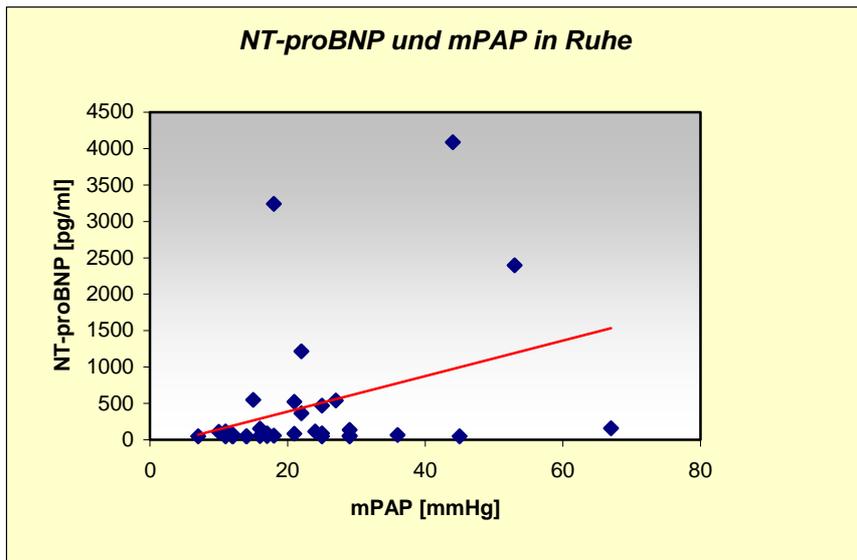


Abbildung 4-47: Korrelation NT-proBNP vs. mittlerer pulmonaler Druck in Ruhe
 $n=33$, $c=0,353$, $p=0,044$

Dennoch konnten mittels NT-proBNP (basal) keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten ohne eine pulmonale Hypertonie und solchen mit latenter oder manifester pulmonaler Hypertonie ermittelt werden. Die Signifikanz zwischen den Gruppen liegt mit $p=0,43$ im Bereich der Zufallswahrscheinlichkeit (H-Test nach Kruskal-Wallis).

Bei den Patienten ohne pulmonale Hypertonie lagen die basalen NT-proBNP-Plasmaspiegel im Mittel bei 88 pg/ml ($n=6$), Patienten mit latenter pulmonaler Hypertonie wiesen mittlere Werte von 143 pg/ml ($n=18$) auf. Bei Patienten mit manifester pulmonaler Hypertonie waren diese im Mittel 216 pg/ml ($n=9$) deutlich höher. Die Daten sind in Tabelle 4-10 zusammengefaßt und in Abbildung 4-48 graphisch dargestellt.

Deskriptive Statistik:	ohne PH	latente PH	manifeste PH
NT-proBNP			
n	6	18	9
Geometrischer Mittelwert [pg/ml]	88	143	216
Arithmetischer Mittelwert [pg/ml]	145	380	838
Std.Fehler des MW [pg/ml]	81	182	478
Standardabweichung [pg/ml]	199	771	1435
Median [pg/ml]	55	88	135
25. Perzentil [pg/ml]	< 50	53	54
75. Perzentil [pg/ml]	221	390	1470

Tabelle 4-10: Deskriptive Statistik: NT-proBNP bei Patienten ohne und mit latenter bzw. manifester pulmonale Hypertonie

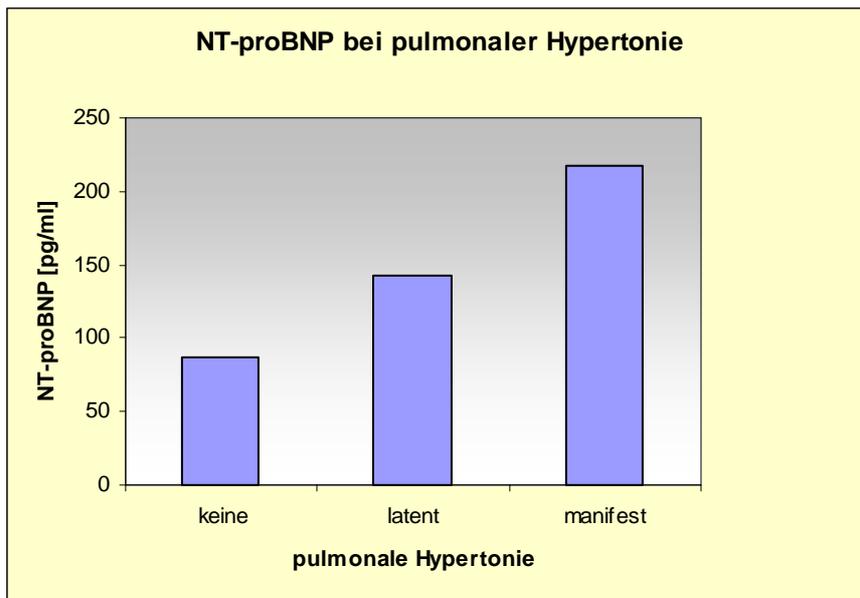


Abbildung 4-48: NT-proBNP und pulmonale Hypertonie

Die Definitionen bezüglich der Einteilung der pulmonalen Hypertonie sind unter 3.1.3 beschrieben.

4.6.5 Korrelation NT-proBNP und mittlerer pulmonalarterieller Druck unter Belastung

Unter Belastung stieg der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP) signifikant von 24,8 mmHg \pm 13,5 mmHg (n=24) in Ruhe auf 49,0 mmHg \pm 17,3 mmHg (n=24) unter Maximalbelastung um 116% \pm 12,7% an (SEM, n=24, $p < 0,001$ Wilcoxon-Test). Der Anstieg des zentralvenös gemessenen NT-proBNP war ebenfalls signifikant, wenngleich mit 3,59% wesentlich geringer und klinisch nicht relevant (s.o.). Damit konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem prozentualen Anstieg von NT-proBNP und dem prozentualen Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druckes unter Belastung nicht abgeleitet werden ($p = 0,28$, n=24). Die Beziehung zwischen den beiden Parametern stellt Abbildung 4-49 dar. Eine signifikant negative Korrelation existiert allerdings zwischen dem in Ruhe gemessenen NT-proBNP und dem prozentualen Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druckes, was Abbildung 4-50 veranschaulicht. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem NT-proBNP-Wert und dem absoluten Anstieg des mPAP bestand jedoch nicht ($p = 0,13$).

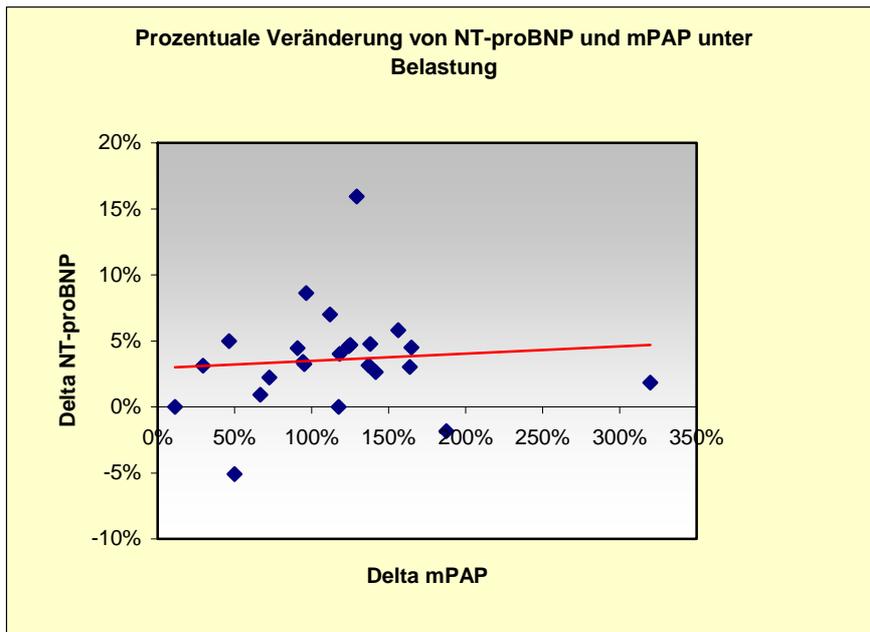


Abbildung 4-49: Korrelation $\Delta\%$ NT-proBNP vs. $\Delta\%$ mPAP $n=24$, $c=0,12$, $p=0,28$

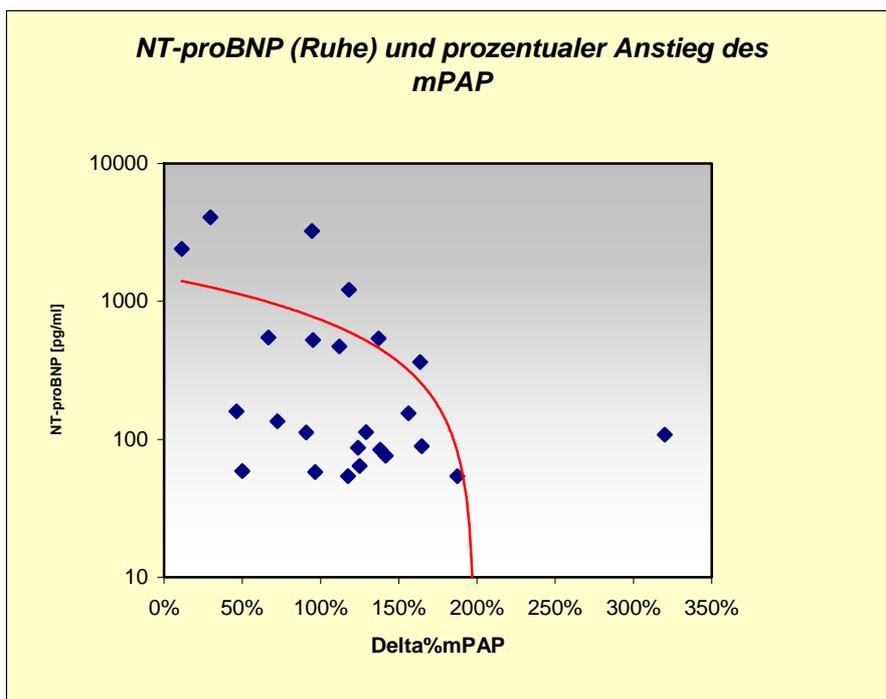


Abbildung 4-50: Korrelation NT-proBNP (Ruhe) vs. $\Delta\%$ mPAP $n=24$, $c=-0,42$, $p=0,02$ (einseitig). Logarithmische Skalierung der Y-Achse.

4.6.6 Korrelation NT-proBNP und pulmonaler Kapillardruck

Zwischen dem NT-proBNP-Plasmaspiegel in Ruhe und dem pulmonalen Kapillardruck (Wedge-Druck) bestand bei den untersuchten Patienten eine signifikante, wenn auch mäßige lineare Korrelation ($p=0,001$, $n=33$, $c=0,535$), wie Abbildung 4-51 zeigt. Im Gegensatz zum mittleren pulmonalarteriellen Druck, bei dem es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dessen prozentualen Anstieg unter Belastung und dem in Ruhe gemessenen NT-proBNP gab, konnte diese Beziehung für den Wedge-Druck nicht festgestellt werden ($p=0,23$, $n=24$).

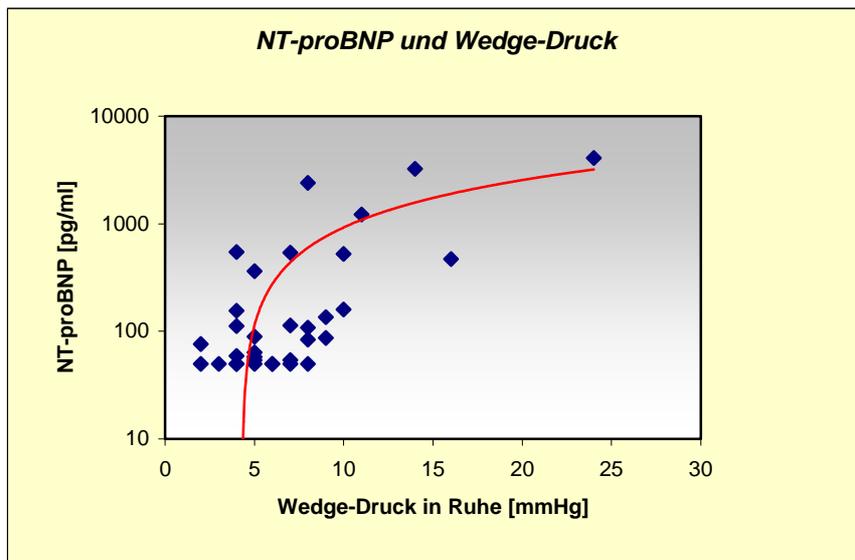


Abbildung 4-51: Korrelation NT-proBNP vs. Wedge-Druck in Ruhe
 $n=33$, $c=0,535$, $p=0,001$. Y-Achse logarithmisch skaliert

4.6.7 Korrelation NT-proBNP und pulmonaler Kapillardruck unter Belastung

In Ruhe wiesen die 33 Patienten einen pulmonaler Kapillardruck (Wedge-Druck) von im Mittel $7,15 \text{ mmHg} \pm 4,37$ auf. Insgesamt lag bei 3 Patienten der pulmonale Kapillardruck im pathologischen Bereich über 12 mmHg . Unter Belastung stieg bei 24 Patienten der Wedge-Druck von im Mittel $7,96 \text{ mmHg}$ signifikant um $7,04\% \pm 1,61\%$ (SEM, Zeitpunkt der Maximalbelastung, $n=24$, $p<0,001$, Wilcoxon-Test) auf $15,00 \text{ mmHg} \pm 10,04$ an. Im weiteren Verlauf fiel der Wedge-Druck dann 3 Minuten nach Maximalbelastung auf $9,96 \text{ mmHg} \pm 7,31$ ($p<0,001$, Wilcoxon-Test) und nach 8 minütiger Erholung auf $8,96 \text{ mmHg} \pm 6,62$ ($p=0,019$, Wilcoxon-Test) ab.

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem prozentualen Anstieg von NT-proBNP und dem prozentualen Anstieg des Wedge-Druckes unter Belastung bestand nicht ($p=0,37$, $n=24$). Ebenso wenig konnte - im Gegensatz zum pulmonalarteriellen Mitteldruck - eine Korrelation zwischen dem in Ruhe gemessenen NT-proBNP-Wert und dem Verhalten des pulmonalen Kapillardruckes unter Belastung konstatiert werden ($p=0,23$, $n=24$).

4.6.8 NT-proBNP und die ergometrisch erreichte Maximalbelastung

Die Patienten erreichten unter Ergometerbelastung im Median eine Maximalbelastung von 90 Watt (25. Perzentil 60 Watt, 75. Perzentil 120 Watt), die Herzfrequenz stieg dabei von 77 min^{-1} auf 129 min^{-1} .

Hierbei ließ sich jedoch kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der in Ruhe gemessenen NT-proBNP-Werte und der erreichten Maximalbelastung herstellen; die Signifikanz lag bei $p=0,15$, der Korrelationskoeffizient betrug $c=-0,22$. Abbildung 4-52 zeigt die Beziehung zwischen NT-proBNP und der erreichten Ergometerleistung graphisch ($n=24$).

Zwischen der Zunahme von NT-proBNP unter Belastung und der maximal erreichten Ergometerbelastung bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,18$, $c=0,19$, $n=24$).

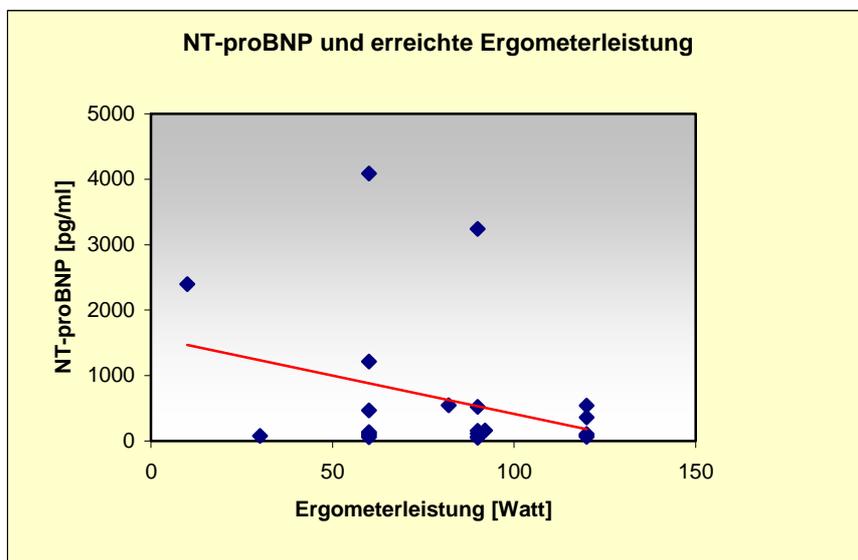


Abbildung 4-52: NT-proBNP und erreichte Ergometerleistung

4.7 Korrelation NT-proBNP und BNP

Bei insgesamt 37 Patienten wurde sowohl der Plasmaspiegel von NT-proBNP als auch von BNP bestimmt. Der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient zwischen beiden Parametern beträgt 0,901, für die hochsignifikante Beziehung ($p < 0,0001$) ergab sich die Gleichung $\text{NT-proBNP} = 6,1282 \times \text{BNP} + 35,083$. Abbildung 4-53 veranschaulicht diese Beziehung graphisch.

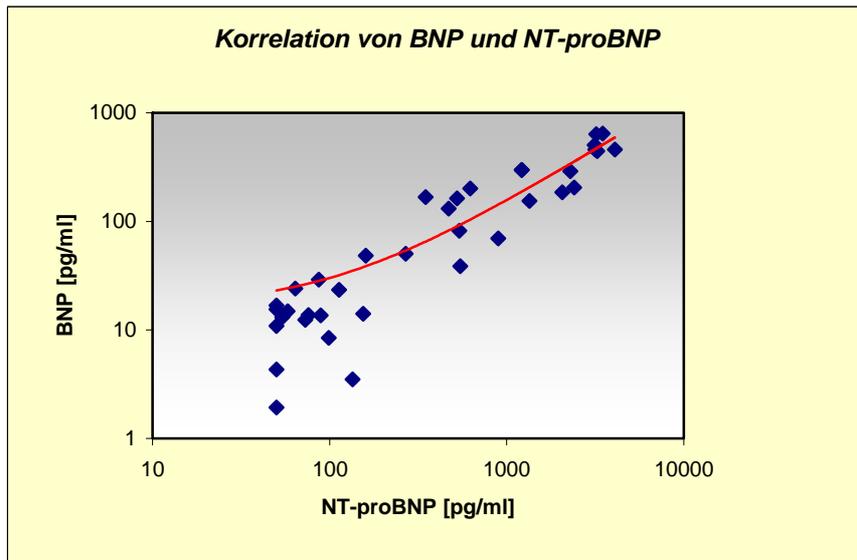


Abbildung 4-53: Korrelation NT-proBNP – BNP
 $n=37$, $c=0,93$, $p < 0,0001$. Abszisse logarithmiert

5 Diskussion

Für das Entstehen einer Dyspnoe können sowohl kardiale als auch pulmonale Erkrankungen ursächlich sein. Ziel der Arbeit war es, die diagnostische Wertigkeit von NT-proBNP bei Patienten aus drei kardiologisch bzw. kardio-pulmonal spezialisierten Ambulanzen zu ermitteln, deren gemeinsames Symptom eine chronische Dyspnoe darstellt.

Bisher durchgeführte Studien lassen erkennen, daß die Bestimmung der Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide bei der Differenzierung zwischen einer pulmonalen und einer kardialen Grunderkrankung hilfreich sein kann. Eine der derzeit größten und repräsentativsten diesbezüglichen Studien ist die „Breathing Not Properly“ (BNP)–Studie. Hierbei handelt es sich um eine internationale Multizenterstudie, welche fünf Zentren aus den USA und 2 Zentren aus Europa mit insgesamt 1586 Patienten einschloß, die sich mit Dyspnoe in einer Notfallaufnahme vorstellten (Maisel 2002, McCullough 2002). Dabei konnte durch Kardiologen retrospektiv in 47% der Fälle eine akute Herzinsuffizienz, und in 49% der Fälle keine Herzinsuffizienz als Ursache der Dyspnoe gefunden werden. Beim Rest der Fälle war die akute Atemnot nicht kardial bedingt, obwohl diese Patienten eine bekannte linksventrikuläre Dysfunktion aufwiesen. Die BNP-Plasmaspiegel (Triage® point-of-care-assay) waren in der Gruppe mit akuter Herzinsuffizienz signifikant höher (675 pg/ml) im Vergleich zu der Gruppe mit bekannter linksventrikulärer Dysfunktion (346 pg/ml) und vor allem der Gruppe ohne Herzinsuffizienz (110 pg/ml). Die Autoren der Studie fanden bei einem Grenzwert im Plasma von 100 pg/ml für die Diagnose Herzinsuffizienz eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 90%. Der positive Vorhersagewert war 79%, der negative 89%. Zudem war die diagnostische Zuverlässigkeit der BNP-Bestimmung bezüglich der Diagnosestellung der akuten Herzinsuffizienz gleichwertig oder besser als die bekannten diagnostischen Parameter wie Kardiomegalie in der Röntgen-Thorax-Aufnahme, eine anamnestisch ermittelte Herzinsuffizienz, die körperliche Untersuchung oder die Framingham-Kriterien. Weiterhin stellten die Autoren fest, daß eine BNP-Cut-off-Konzentration von 100 pg/ml sogar genauer als die klinische Einschätzung des Arztes in der Notfallaufnahme war.

Diese Ergebnisse sollten nicht dazu führen, daß die Diagnose Herzinsuffizienz anhand eines einzelnen Laborparameters gestellt werde. Ein positiver Vorhersagewert von 79% reicht alleine nicht aus, um die Diagnose Herzinsuffizienz zu stellen, wenn der BNP-Spiegel einen Wert von 100 pg/ml überschreitet. Daher wurden höhere, sekundäre Cut-off-Werte zwischen 400 pg/ml und 500 pg/ml gefordert (Maisel 2003).

In der prospektiven, randomisierten und einfach blinden BASEL-Studie (Mueller 2004) wurden Patienten mit akuter Dyspnoe in einer Notfallaufnahme entweder auf

herkömmliche Weise oder zusätzlich mit Hilfe einer BNP-Bestimmung (Triage® BNP) diagnostiziert. Definitionsgemäß sprachen BNP-Werte unter 100 pg/ml gegen die Diagnose Herzinsuffizienz, wohingegen BNP-Wert über 500 pg/ml diese Diagnose sehr wahrscheinlich machten. Die Autoren der Studie konnten feststellen, daß die stationäre Liegezeit und die Behandlungskosten gesenkt wurden, wenn die BNP-Plasmakonzentration in das klinische Prozedere miteinbezogen worden war. Allerdings unterschied sich die 30-Tage-Mortalität nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (Mueller 2004).

Eine neuere Untersuchung, die auf dem Protokoll der Breathing-Not-Propriety-Studie basierte, veröffentlichte Daten für NT-proBNP bei insgesamt 100 Patienten mit akuter Dyspnoe (Bayes-Genis 2004). Aus diesem Kollektiv boten Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und latenter Herzinsuffizienz signifikant höhere NT-proBNP-Werte als die Patienten mit nicht kardial bedingter Dyspnoe und normaler linksventrikulärer Pumpfunktion (920 pmol/l bzw. 978 pmol/l gegenüber 50 pmol/l). Ein NT-proBNP-Plasmaspiegel über 115 pmol/l war der stärkste unabhängige Prädiktor für die Erkennung einer linksventrikulären Dysfunktion.

Eine weitere Studie schloß 205 Patienten mit akuter Dyspnoe ein, wovon bei 70 die Diagnose Herzinsuffizienz gestellt werden konnte. Diese hatten signifikant höhere NT-proBNP-Werte als die Patienten ohne Herzinsuffizienz (Lainchbury 2003). Ein direkter Vergleich zwischen BNP (Triage®-BNP) und NT-proBNP (Elecsys proBNP ®) zeigte bei dieser Untersuchung eine gute Vergleichbarkeit zwischen den beiden Parametern ($r = 0,902$) mit einem Trend zu besserer Sensitivität für BNP (97% vs. 80%) bei einem Cut-off-Wert bei 208 pg/ml und einer besseren Spezifität für NT-proBNP (87% vs. 70%) bei einem Cut-off-Wert von 340 pg/ml).

Die Identifizierung von weitgehend asymptomatischen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion gestaltet sich im hausärztlichen Alltag nach wie vor schwierig. Auch in diesem Fall würde sich die Bestimmung von NT-proBNP anbieten.

Wie zu erwarten, ergeben sich bei der chronischen Herzinsuffizienz ohne akute Exazerbation geringere Markerkonzentrationen als im akuten Stadium. Somit fällt auch der prädiktive Wert dieser Peptide ab. Eine gepoolte Analyse von mehr als 3000 Patienten aus Glasgow, Kopenhagen und Regensburg zeigte für NT-proBNP bei Patienten mit Belastungsdyspnoe eine Sensitivität von 75%, eine Spezifität von 79% und einen negativen Vorhersagewert von 99% bezüglich der Erkennung einer höhergradig eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion (Luchner 2003, McDonagh 2004).

5.1 Klinische Relevanz der Studienpopulation

Sowohl das Gesamtkollektiv als auch die Subgruppen der vorliegenden Untersuchung bestanden überwiegend aus Patienten im NYHA-Stadium II und III, wobei die mittlere LVEF im Gesamtkollektiv bei 49% lag. Das Durchschnittsalter aller untersuchten Patienten war 58 Jahre. Bezüglich der Geschlechterverteilung zeigte sich im Gesamtkollektiv ein Überwiegen des männlichen Geschlechts. Das analysierte Patientengut aus den drei Spezialambulanzen ist sicher als hoch selektioniert zu bewerten, jedoch sind die einzelnen Kollektive weitestgehend mit denen anderer Studien vergleichbar:

Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde wiesen mit einer mittleren LVEF von 30% eine Vergleichbarkeit mit anderen Studienpopulationen von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf (Rothenburger 2004, Masson 2002).

Bei den Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie zeigte sich ein Überwiegen des weiblichen Geschlechts, was in anderen Studien in vergleichbarem Ausmaße gegeben war (Nagaya 2000). Allerdings liegt das Durchschnittsalter des Subkollektives der vorliegenden Studie mit 56 Jahren oberhalb dem anderer Studien (Nagaya 2000: 38 Jahre) Die mittlere linksventrikuläre Auswurffraktion von 62% entspricht in etwa der LVEF bei Patienten mit COPD (Cabanés 2001). Für das vorliegende Kollektiv muß jedoch erwähnt werden, daß sich zum einen nicht bei allen Patienten eine pulmonale Hypertonie diagnostizieren ließ, und zum anderen die Genese der pulmonalen Hypertonie variierte (u.a. primäre PH, COPD, rezidivierende Lungenembolien).

Die Patienten der kardiologischen Ambulanz entsprachen mit einer mittleren LVEF von 50% und einem Durchschnittsalter von 66 Jahre bei deutlichem Überwiegen des männlichen Geschlechts und der Diagnose „koronare Herzkrankheit“ am ehesten kardiologischen Patienten aus dem hausärztlichen Versorgungsbereich. Gegenüber einer Untersuchung von Weber, der 94 Patienten mit stabiler Angina pectoris einschloß, weist die vorliegende Studie eine vergleichbare Geschlechterverteilung (76% vs. 82% männlich) sowie ein ähnliches Durchschnittsalter der Subpopulation (62 Jahre vs. 66 Jahre) auf (Weber 2004).

5.2 NT-proBNP als Marker der linksventrikulären Funktion

Zwischen den natriuretischen Peptiden und hämodynamischen Parametern der linksventrikulären Funktion wie dem pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP) und der Ejektionsfraktion (EF) konnte bereits in früheren Studien eine gute Korrelation nachgewiesen werden (Pfister 2003). Im folgenden werden die echokardiographisch ermittelten Parameter der LV-Funktion der drei Kollektive mit den jeweiligen NT-proBNP-Plasmawerten verglichen.

5.2.1 Zusammenhang von NT-proBNP mit der LVEF

Unabhängig von der Grunderkrankung zeigt sich im Gesamtkollektiv (mittlere LVEF 49%) eine zwar signifikante, jedoch nur mäßige negative lineare Korrelation der LVEF mit NT-proBNP.

In der Untergruppe der schwer kardial vorgeschädigten Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde (mittlere LVEF 30%) ist der Zusammenhang zwischen der LVEF und den NT-proBNP-Werten am deutlichsten zu erkennen. Die Daten der vorliegenden Studie ergeben im Hinblick auf die drei untersuchten Kollektive allein für die Gruppe der Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde eine sowohl statistisch als auch klinisch sinnvolle Korrelation zwischen der linksventrikulären Auswurffraktion und den gemessenen NT-proBNP-Plasmaspiegeln.

Bei Patienten der kardiologischen Ambulanz (mittlere LVEF 49%), die noch am ehesten in ihren hämodynamischen Werten dem Gesamtkollektiv ähneln, war die Korrelation mit NT-proBNP jedoch sogar noch schlechter als im Gesamtkollektiv. Zwar wurde statistisch mit $p=0,02$ eine Signifikanz erreicht, jedoch ergeben sich aus den NT-proBNP-Werten keine verlässlichen Rückschlüsse auf die linksventrikuläre Pumpfunktion. Patienten der kardiologischen Ambulanz wiesen vor allem bei KHK trotz noch erhaltener linksventrikulärer Pumpleistung zum Teil bereits erhöhte NT-proBNP-Werte auf. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Weber, der 2004 eine enge Korrelation zwischen erhöhten NT-proBNP-Werten und dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung festgestellt hat (Weber 2004). Bei Patienten mit Verdacht auf koronarer Herzerkrankung und stabiler Angina pectoris erscheint bei gleichzeitig erhöhten NT-proBNP-Werten deshalb eine weitere kardiologische Abklärung z.B. mittels Koronarangiographie sinnvoll.

Noch schlechter – und statistisch nicht mehr signifikant – war die Korrelation zwischen der linksventrikulären Auswurffraktion mit NT-proBNP bei den Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie (mittlere LVEF 62%). Diese Patienten hatten zum Teil ebenfalls erhöhte NT-proBNP-Werte (463 pg/ml im 75. Perzentil), jedoch waren diese nicht signifikant mit einer linksventrikulären Dysfunktion verknüpft. Für diese Patienten, bei denen aufgrund der pulmonalen Grunderkrankung zunächst konsekutiv eine Rechtsherzbelastung zu vermuten war, eignete sich der NT-proBNP-Wert nicht zur Abschätzung der linksventrikulären Pumpverhältnisse.

5.2.2 Zusammenhang von NT-proBNP und weiteren echokardiographischen Parametern

Die echokardiographisch bestimmten Parameter der linken Herzhöhlen (Durchmesser linker Vorhof, linksventrikuläre systolischer und diastolischer Durchmesser), sowie der Hinterwand- und Septumdicke korrelierten innerhalb der 3 Kollektive in unterschiedlicher Weise mit dem NT-proBNP-Plasmaspiegel.

Bei Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde zeigte sich eine starke negative Korrelation zwischen NT-proBNP und der Hinterwand- und der Septumdicke, sowie eine stark-positive Korrelation mit dem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser. Kein statistisch signifikanter Zusammenhang besteht jedoch mit dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser und dem Durchmesser des linken Vorhofes. Bei Patienten der kardiologischen Ambulanz korreliert jedoch allein der Durchmesser des linken Vorhofes mit NT-proBNP. Hinterwand- und Septumdicke, die bei Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde einen statistisch stark-negativen Zusammenhang mit NT-proBNP gezeigt hatten, korrelieren hier zwar nicht signifikant, jedoch positiv mit dem natriuretischen Peptid. Die oben genannten echokardiographisch gemessenen Parameter zeigen bei den Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie keinerlei statistisch signifikante Korrelation zum NT-proBNP-Plasmaspiegel.

Soll NT-proBNP zwischen pathologischen und normalen echokardiographischen Parametern trennen, so gelingt dies im Gesamtkollektiv bei der linksventrikulären Auswurfraction ($p < 0,001$) und bei der Größe des linken Vorhofs ($p < 0,01$). Die Beziehung zum linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser verfehlt knapp das Signifikanzniveau ($p = 0,06$).

Die Ergebnisse lassen sich mit der einschlägigen Fachliteratur vereinbaren, wonach zwischen Parametern wie einem dilatierten linken Vorhof eine, wenn auch nicht enge, Korrelation mit einer (Stauungs-)herzinsuffizienz besteht.

5.3 Zusammenhang zwischen NT-proBNP und der NYHA-Klassifikation

Bei Herzinsuffizienz sind die Plasmakonzentrationen von NT-proBNP bereits im NYHA-Stadium I erhöht und steigen mit zunehmendem Schweregrad teilweise überproportional an (Luchner 2003).

Auch in der vorliegenden Studie stieg der Serumspiegel von NT-proBNP mit zunehmender Schwere der Erkrankung, ausgedrückt in steigenden NYHA-Stadien, an. Dabei waren die Unterschiede jedoch nur bei Patienten der kardiologischen Ambulanz signifikant ($p=0,028$), bei den beiden anderen Gruppen wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht ($p=0,078$ bzw. $p=0,074$).

Während jedoch Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde im NYHA-Stadium II bereits mittlere NT-proBNP-Werte von 300 pg/ml aufwiesen, erreichten diese Werte Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie auch im NYHA-Stadium III nicht (hier 240 pg/ml). Patienten mit KHK der kardiologischen Ambulanz wiesen bereits im NYHA-Stadium I mittlere NT-proBNP-Wert von 215 pg/ml auf, die im NYHA-Stadium II bereits signifikant auf 539 pg/ml anstiegen. Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde im NYHA-Stadium III wiesen im Mittel jedoch Werte über 1000 pg/ml auf, wohingegen KHK-Patienten der kardiologischen Ambulanz im selben Stadium Werte von 900 pg/ml erreichten.

Insbesondere bei Patienten der kardiologischen Ambulanz, und damit Patienten vor allem mit stabiler Angina pectoris bei Koronarer Herzerkrankung, besteht ein statistisch und klinisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung (ausgedrückt in der NYHA-Klassifikation) und dem NT-proBNP.

5.4 Die natriuretischen Peptide als Marker der pulmonalen Hypertonie

5.4.1 NT-proBNP-Plasmaspiegel im peripher- und im zentralvenösen Blut im Vergleich

Die periphervenösen NT-proBNP-Plasmaspiegel lagen zwar zu jedem der drei Abnahmezeitpunkte im Mittel leicht oberhalb derer der zentralvenösen Abnahme, jedoch waren die Unterschiede zwischen den Werten der periphervenösen Abnahme und denen der zentralvenösen Blutabnahme aus dem liegenden Pulmonalis-Katheter jeweils nicht signifikant. Eine bevorzugte Freisetzung von NT-proBNP aus dem stärker belasteten rechten Ventrikel ließ sich aus diesen Daten daher nicht ableiten.

5.4.2 Natriuretische Peptide unter Ergometer-Belastung

Die Plasmaspiegel von ANP, BNP und NT-proBNP (jeweils zentralvenös gemessen) stiegen unter Belastung jeweils signifikant an und fielen innerhalb der Erholungsphase von 8 Minuten wieder leicht ab. Bei NT-proBNP lag der Anstieg im Mittel allerdings nur bei 3,6%, wohingegen sich die BNP-Werte um 19,9%, die ANP-Werte sogar um 53,5% erhöhten. Friedl führte mit Mitarbeitern eine Studie an 16 herzinsuffizienten Patienten durch, die sich einer Rechtsherzkatheruntersuchung und Ergometrie unterzogen (Friedl 1999). Den Patienten wurde in Ruhe und dann 3 Minuten nach Erreichen der Maximalbelastung den ANP- und BNP-Wert bestimmt, wobei die Werte für ANP und BNP in dieser Untersuchung nicht signifikant anstiegen.

Bei den in der vorliegenden Untersuchung 30 Minuten nach Maximalbelastung durchgeführten Bestimmungen konnte für NT-proBNP ein Anstieg der Plasmakonzentration beobachtet werden, nach weiteren 30 Minuten dann wieder ein leichter Rückgang. Bei ANP und BNP kam es dagegen zu keinem Anstieg. Da die Patientenzahl, bei denen diese zusätzliche Untersuchung durchgeführt wurde, jedoch sehr gering ist, kann den Ergebnissen nur eine orientierende Aussagekraft zugesprochen werden und weitere Studien sind nötig, um diesen Sachverhalt zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studie lassen darauf schließen, daß NT-proBNP zwar statistisch signifikant, nicht aber klinisch relevant auf kurzzeitige Akutbelastung reagiert. Daher eignet sich der Wert für die Abschätzung der kardialen Grundsituation. Kurzfristige Belastungen, wie etwa der Weg in die Praxis (evtl. mit Treppensteigen), stellen in dem Zusammenhang vernachlässigbare Einflußgrößen dar. Die Beobachtung (keine statistische Aussagekraft), daß NT-proBNP in der 30-Minuten-Kontrolle im Vergleich zur 8-Minuten leicht angestiegen ist, unterstützt die Annahme, daß NT-proBNP nicht in Vesikeln gespeichert vorliegt, sondern ein Trigger die Erhöhung der Synthesekapazität auslösen muß. Umgekehrt zeigen die Ergebnisse, daß BNP und vor allem ANP, stark auf akute Belastung reagieren, was eine eingeschränkte Beurteilbarkeit der Peptide in der Praxis impliziert, da Einhaltung von Ruhezeiten etc. erforderlich sind.

5.4.3 Zusammenhang zwischen NT-proBNP und pulmonalarteriellen Druck

Für ANP und BNP konnte Nagaya bereits 1998 einen positiven Zusammenhang mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie nachweisen (Nagaya 1998). 2003 beschrieb Mukerjee ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen NT-proBNP-Werten und dem mittleren pulmonalarteriellen Druck bei Patienten mit systemischer Sklerose (Mukerjee 2003).

In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls ein signifikanter, wenn auch schwacher Zusammenhang zwischen dem in körperlicher Ruhe gemessenen NT-proBNP-Spiegel und dem pulmonalarteriellen Mitteldruck festgestellt werden ($p=0,04$, $c=0,35$). Dennoch verhalf der in Ruhe gemessene NT-proBNP-Wert allein nicht zur Differenzierung zwischen Patienten ohne einer pulmonalen Hypertonie und solchen mit latenter oder manifester pulmonaler Hypertonie. Der Grund dafür ist wohl in der Heterogenität des Patientenkollektives in der Ambulanz für pulmonale Hypertonie zu suchen, bei denen sowohl die Ursache der pulmonalen Hypertonie als auch das Ausmaß der rechts- und linkskardialen Dysfunktion stärker variierte als in anderen Studien, die entsprechend hohe Ausschlusskriterien haben. Zudem gibt es bis dato nur wenige Studien bezüglich NT-proBNP im Kontext mit pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Ätiologie (Leuchte 2004).

Leuchte beschreibt bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie beim 6-Minuten-Gehtest einen signifikanten negativ-korrelierten Zusammenhang zwischen gemessenen basalen BNP-Plasmaspiegeln und der Laufleistung in Metern (Leuchte 2004).

Bei den Patienten dieser Studie konnte allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der basalen Plasmakonzentrationen von ANP, BNP oder NT-proBNP und der ergometrisch erbrachten Maximalleistung in Watt festgestellt werden. Zwar erreichten Patienten mit einem niedrigeren NT-proBNP-Spiegel tendenziell höhere Watt-Zahlen, jedoch war der Unterschied bei den Patienten dieser Studie nicht signifikant ($p=0,15$, $c=-0,21$).

5.4.4 Zusammenhang zwischen NT-proBNP und pulmonalarterieller Verschußdruck

Der pulmonalarterielle Verschußdruck stellt neben einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck einen ungünstigen Prognoseindikator bei herzinsuffizienten Patienten dar (Gardner 2005). Zugleich ist NT-proBNP neben dem pulmonalarteriellen Verschußdruck ein wesentlicher unabhängiger Risikofaktor für die Gesamtsterblichkeit bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (Gardner 2005).

In früheren Studien konnte bereits festgestellt werden, daß der NT-proBNP-Spiegel und der pulmonalarterielle Verschußdruck gut miteinander korrelieren (Pfister 2003). Die hier vorliegenden Ergebnisse bestätigen dies.

5.5 Einheitlicher Cut-off-Wert für NT-proBNP?

Die Festlegung von Grenzwerten erfolgt derzeit noch sehr uneinheitlich. Dies ist einerseits darauf zurückzuführen, daß in der Literatur teilweise unterschiedliche Kollektive und unterschiedliche Einschlußkriterien vorlagen. Zum anderen können sich die verschiedenen Bestimmungsmethoden in den Normwerten unterscheiden (Finsterer 2004).

5.5.1 Linksventrikuläre Dysfunktion

Niedriges NT-proBNP schließt nach Ansicht der meisten Autoren eine Herzinsuffizienz als Dyspnoe-Ursache nahezu aus. Ein mittlerweile nahezu generell akzeptierter, geschlechtsunabhängiger und einheitlicher Grenzwert für NT-proBNP für die systolische linksventrikuläre Dysfunktion liegt bei 125 pg/ml (Buchner 2004, Hess 2003). Allerdings lassen sich diese Cut-off-Werte weiter spezifizieren, wenn eine Stratifikation nach Alter, Geschlecht und Nierenfunktion vorgenommen wird, da die Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide ein temporäres Gleichgewicht aus Sekretion und Metabolismus reflektieren, das vielfachen Einflußgrößen unterworfen ist. So betragen der alteradjustierte Grenzwert für NT-proBNP 450 pg/ml für Probanden über 75 Jahre und der altersgemittelte geschlechtsadjustierte Grenzwert 100 pg/ml für Männer, und 150 pg/ml für Frauen (Buchner 2004).

In der vorliegenden Studie wiesen 50 Patienten einen NT-proBNP-Spiegel oberhalb des Cut-off-Wertes von 125 pg/ml auf, bei 23 Patienten war der NT-proBNP-Wert kleiner als 125 pg/ml. Tatsächlich jedoch hatte ein Patient, dessen NT-proBNP-Plasmaspiegel unterhalb des Cut-off-Wertes von 125 pg/ml, also im „normalen Bereich“ lag, eine LVEF von 35%, bei zwei weiteren Patienten unterhalb des Cut-off-Wertes lag die LVEF unter 45%. Somit kann mit den Daten der vorliegenden Studie dieser einheitliche Cut-off-Wert zum Ausschluß einer schweren linksventrikulären Dysfunktion nicht unbedingt bestätigt werden. Eine mögliche Erklärung besteht darin, daß die Patienten der vorliegenden Studie zum einen klinisch kompensiert und medikamentös sehr gut eingestellt, zum anderen jünger als der Durchschnitt waren, der für die Ermittlung eines altersgemittelten Referenzwertes herangezogen wird. Bei unvorbehandelten Patienten, die wegen Dyspnoe dem Arzt vorstellig werden, vermag diese Cut-off-Konzentration ihren Stellenwert zu haben. Gleichwohl findet sich jedoch im Gesamtkollektiv bei der beschriebenen Cut-off-Konzentration ein signifikanter Unterschied bezüglich der LVEF. So hatten in der vorliegenden Studie die Patienten mit einer NT-proBNP-Plasmakonzentration kleiner 125 pg/ml im Mittel eine LVEF von $59,3\% \pm 10,7\%$ ($n = 23$), jene Patienten, die über dem Cut-off-Wert lagen von $44,9\% \pm 19,5\%$ ($n = 50$). Die Signifikanz liegt bei $p = 0,002$.

5.5.2 Rechtsventrikuläre Dysfunktion

Für den Ausschluß einer rechtsventrikulären Dysfunktion ermittelte Mukerjee eine Cut-off-Konzentration für NT-proBNP bei 395 pg/ml. Bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie aufgrund systemischer Sklerose konnte damit eine Spezifität von 100% bei einer Sensitivität von 69% erreicht werden, was sich vor allem in Verbindung mit der Echokardiographie zum Nachweis eines hohen Druckgradienten über der Mitralklappe als nützlich erweisen sollte (Mukerjee 2003, Mukerjee 2004).

Bei den Patienten der PH-Ambulanz dieser Untersuchung konnte diese Cut-off-Konzentration jedoch nicht verifiziert werden. Bei Patienten mit manifester pulmonaler Hypertonie kann von einer rechtsventrikulären Dysfunktion aufgrund einer rechtsventrikulären Druckbelastung ausgegangen werden (Nagaya 1998). In der vorliegenden Studie wiesen zwei Drittel der Patienten mit manifester pulmonaler Hypertonie NT-proBNP-Werte unter dem von Mukerjee vorgeschlagenen Wert von 395 pg/ml auf, und würden somit nicht als krank identifiziert werden. Im Unterschied zu der Studie von Mukerjee, die nur Patienten mit systemischer Sklerose einschloß, bezog die vorliegende allerdings auch Patienten anderer Genese einer pulmonalen Hypertonie mit ein, worauf die Unterschiede womöglich zurückzuführen sind. Die Aussagekraft der hier vorliegenden Studie bezüglich der rechtsventrikulären Funktion wird zudem dadurch eingeschränkt, daß rechtskardiale Parameter wie z.B. die rechtsventrikuläre Auswurffraktion nicht erfaßt wurden.

Höhere Werte trennen zunehmend besser zwischen einer kardialen und einer pulmonalen Genese der Dyspnoe. So haben 97% der Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie, die nicht gleichzeitig in der Echokardiographie eine ausgeprägte kardiale Dysfunktion zeigten, einen NT-proBNP-Plasmaspiegel von unter 550 pg/ml. Bei den Patienten der Herzinsuffizienz-Ambulanz lagen hingegen nur 47% der NT-proBNP-Werte unter 550 pg/ml, bei denen der kardiologischen Ambulanz waren es 46%.

5.6 Limitationen der Untersuchung

5.6.1 Patientenanzahl

Bei der Auswertung einzelner Subgruppen lag teilweise nur eine geringe Anzahl für diese Studie zur Verfügung stehenden Patienten vor ($n < 10$). Dies schränkt die Aussagekraft bezüglich der statistischen Auswertung ein, und muß bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden.

5.6.2 Kritische Betrachtung der NYHA-Klassifikation

Die Einteilung der Patienten in die NYHA-Stadien erfolgte anhand eines standardisierten Fragebogens. Die Einteilung in das NYHA-Stadium kann jedoch problematisch sein. Per Definitionem ist NYHA I durch fehlende Symptomatik gekennzeichnet. Patienten, die aufgrund der Anamnese in das NYHA-Stadium I eingeordnet wurden, zeichnen sich jedoch eventuell durch aktive Vermeidung anstrengender Tätigkeiten aus, sodaß diese deswegen „asymptomatisch“ sind.

5.6.3 Kritische Betrachtung der Methodik (Echokardiographie)

Die Echokardiographie stellt heute den Goldstandard in der Diagnostik der Herzinsuffizienz dar. Sie kann schnell durchgeführt werden und stellt für den Patienten keine größere Belastung dar. Allerdings ist diese Methode abhängig vom jeweiligen Untersucher. Auch exakte Angaben von Parametern wie der linksventrikulären Auswurffraktion müssen daher als kritisch angesehen werden. In der vorliegenden Studie wurden die meisten Patienten aller drei Kollektive in der Ambulanz für Kardiologie des Universitätsklinikums Gießen vom selben Arzt (Herr Weber) untersucht, sodaß hier versucht wurde, den methodikimmanenten interindividuellen Unterschieden entgegenzuwirken.

5.6.4 Diskussion der Medikation

Entsprechend ihrer Grunderkrankungen waren die Patienten der vorliegenden Studie zum Studienzeitpunkt medikamentös vorbehandelt. Der überwiegende Anteil der Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde und der Patienten der kardiologischen Ambulanz nahmen entweder Angiotensin-Conversionsenzym-Inhibitoren (ACE-Hemmer) oder Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten und einen Betarezeptorenblocker ein, während die Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie diese Medikamente signifikant weniger verordnet bekamen. Diese Pharmaka haben allerdings Einfluß auf die Konzentration der natriuretischen Peptide, der zum Teil sogar gegenteilig sein kann. Denn während ACE-Hemmer oder AT-II-Rezeptor-Antagonisten die Werte erniedrigen können, kann die alleinige Betablocker-Therapie zu einem Anstieg führen. (Latini 2002; v.d. Meiracker 2003). Durch zum Teil hohe Gaben dieser Medikamente können die Patienten klinisch sehr gut kompensiert, und der Haupttrigger für die Ausschüttung der natriuretischen Peptide, nämlich die myokardiale Wandspannung, somit deutlich reduziert worden sein (52,7% der Patienten der Herzinsuffizienz-Sprechstunde waren im NYHA-Stadium I und III!). Die Interpretation der NT-proBNP-Plasmakonzentrationen kann demnach durch die verabreichten Pharmaka verzerrt werden.

5.7 Schlußfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz eine gute Korrelation von NT-proBNP mit der linksventrikulären Pumpfunktion und somit mit dem Schweregrad einer Herzinsuffizienz.

Gleichzeitig zeigen sich trotz hochgradig eingeschränkter LVEF aber vereinzelt immer noch normale NT-proBNP-Konzentrationen. Es ist jedoch anzunehmen, daß NT-proBNP in der Verlaufskontrolle einer Herzinsuffizienz bei diesen Patienten eine Bedeutung zukommt. Dies war jedoch nicht Gegenstand dieser Studie.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Patienten der kardiologischen Ambulanz) besteht, unabhängig von der LVEF, ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem klinischen Beschwerdebild und der Konzentration von NT-proBNP, sodaß bei erhöhten Werten eine weitere, evtl. invasive kardiale Diagnostik mittel Koronarangiographie indiziert erscheint.

Bei Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie konnte in dieser Studie kein einheitlicher Cut-off-Wert für die Diagnose bzw. dem Ausschluß einer pulmonalen Hypertonie ermittelt werden. Zwar konnte gezeigt werden, daß NT-proBNP positiv mit dem pulmonalarteriellen Mitteldruck korreliert, jedoch war die Differenzierung zwischen Patienten ohne pulmonale Hypertonie und solcher mit latenter oder manifester mittels NT-proBNP nicht zuverlässig möglich. Hier sollten sich weitere Studien anschließen, um mit einer höheren Patientenzahl durchgeführt die Wertigkeit von NT-proBNP auch im Hinblick auf die Differentialdiagnose pulmonaler Erkrankungen zu untersuchen.

5.7.1 Implikationen für die Primärversorgung

Da eine frühzeitige Therapie der Herzinsuffizienz die Prognose des Patienten verbessert, ist eine frühzeitige Diagnosestellung wichtig. NT-proBNP als Marker einer Herzinsuffizienz in der Allgemeinbevölkerung wurde in mehreren Studien untersucht (McDonagh 1998, Vasan 2002, Hobbs 2002). Hierbei zeichnet sich NT-proBNP besonders durch eine hohe Sensitivität und einen hervorragenden negativen Vorhersagewert zur Stellung der Diagnose Herzinsuffizienz aus. Wie Pfister konstatiert (Pfister 2004), weist NT-proBNP als Screeningparameter in der Allgemeinbevölkerung allerdings eine zu hohe Rate an falsch positiven Werten auf (58% falsch positive Meßwerte). Hobbs fand in seiner Untersuchung zwar für NT-proBNP-Werte über 36 pmol/l (305 pg/ml) eine Sensitivität 100% und ein negativer Vorhersagewert von 100% bezüglich der Diagnose Herzinsuffizienz, jedoch lag die Spezifität bei 70%, der positive Vorhersagewert nur bei 7%. Aufgrund seines schlechten positiven Vorhersagewertes erscheint NT-proBNP als Screeningparameter für Herzinsuffizienz in der primärärztlichen Versorgung deshalb nicht geeignet; vor allem, wenn weitere klinische Parameter nicht berücksichtigt werden. Gegen den Marker

sprechen hierbei auch die relativ hohen Kosten (etwa 20 Euro pro Test (Information DPC Biermann GmbH, Bad Nauheim). Jedoch ist sicherlich gerade der hohe negative Vorhersagewert von 95-100% (Hobbs 2002, Vasan 2002) von übergeordneter Bedeutung für die hausärztliche Praxis zum Ausschluß einer Herzinsuffizienz als Ursache einer akuten Luftnot. Die weiterführende Diagnostik, aber auch die notwendige Therapie, kann sich rasch auf andere Schwerpunkte konzentrieren, eine Fehltherapie kann vermieden werden.

Die vorliegende Studie gibt Hinweise darauf, daß gut kompensierte Patienten aus der Herzinsuffizienzprechstunde, bei denen die Diagnose Herzinsuffizienz bereits nachgewiesen wurde und die optimal medikamentös eingestellt sind, ebenfalls über normale NT-proBNP-Werte verfügen können (26% falsch negativen Werten bei Patienten der Herzinsuffizienzprechstunde bei einem Cut-off von 125 pg/ml). Dies zeigt, daß mögliche Fehlerquellen bei der Deutung der Werte der natriuretischen Peptide bedacht werden sollten und impliziert, wenngleich nicht Gegenstand dieser Studie, den Nutzen des Parameters in der Therapieführung (Yap 2004, Troughton 2000).

Entsprechend den Ergebnissen anderer Studien korrelierte NT-proBNP auch in der vorliegenden Untersuchung hochsignifikant mit BNP (Alibay 2004), ist jedoch, im Gegensatz zu diesem über 3 Tage in EDTA- oder Heparinplasma bei Raumtemperatur stabil (Yeo 2003), was eine unproblematische Diagnostik in der niedergelassenen Praxis ermöglicht. Es sind ferner keine personell, zeitlich oder logistisch aufwendigen Maßnahmen für die NT-proBNP-Bestimmung erforderlich. Sie ist in der täglichen Praxis ohne weiteres möglich und auch für den Patienten mit keiner über eine normale Blutentnahme hinausgehenden Belastung verbunden. Kurzzeitige Belastungen, wie z.B. Treppensteigen in die Praxis, haben keinen klinisch relevanten Einfluß auf die NT-proBNP-Konzentration.

6 Zusammenfassung

6.1 Zusammenfassung

Die natriuretischen Peptide, insbesondere das NT-proBNP, spielt in der Diagnostik einer Herzinsuffizienz eine zunehmend größere Rolle. Wir haben bei 84 Patienten aus drei Spezialambulanzen (Herzinsuffizienzsprechstunde, kardiologische Ambulanz und Ambulanz für pulmonale Hypertonie) die NT-proBNP-Spiegel auf ihre diagnostische Wertigkeit beim jeweiligen Patientengut hin untersucht.

Die NT-proBNP-Plasmaspiegel korrelierten signifikant mit der linksventrikulären Auswurffraktion bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion ($r=-0,766$, $p<0,001$). Erhöhte Werte des Parameters waren signifikant mit einer, bei einer Herzinsuffizienz typischen pathologischen LVEF ($p<0,0001$) und einem dilatierten linken Vorhof ($p<0,01$) verbunden.

NT-proBNP stieg mit dem Schweregrad einer Herzinsuffizienz, ausgedrückt in der NYHA-Klassifikation, an. Die Unterschiede zwischen den NYHA-Klassen waren bei dem untersuchten Patientengut dieser Studie allerdings nur bei Patienten der kardiologischen Ambulanz signifikant. Bezogen auf die klinische Beurteilung der Dyspnoe unter Bezug auf die NYHA-Einteilung wiesen Patienten mit einer Herzerkrankung im Stadium I–II nach NYHA etwa die gleichen Plasmaspiegel wie die Patienten im Stadium III nach NYHA mit einer pulmonalen Grunderkrankung auf (Herzinsuffizienzsprechstunde 300 pg/ml, kardiologische Ambulanz 215 pg/ml, Ambulanz für pulmonale Hypertonie 240 pg/ml).

Bei Patienten der kardiologischen Ambulanz, die vornehmlich unter einer koronaren Herzerkrankung litten, fiel auf, daß NT-proBNP selbst bei einer normalen linksventrikulären Auswurffraktion erhöht sein kann, sodaß sich bei unauffälligem Echokardiographiebefund eine Indikation zur weiteren, ggf. invasiven kardiologischen Diagnostik ergibt.

Bei primär pulmonal erkrankten Patienten waren die NT-proBNP-Spiegel mit im Mittel 162 pg/ml signifikant niedriger als bei Patienten mit primär kardialer Grunderkrankung (498 pg/ml) bei Patienten der Herzinsuffizienzsprechstunde bzw. 507 pg/ml bei Patienten der kardiologischen Ambulanz. NT-proBNP alleine eignete sich in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht für Differenzierung der pulmonalen Krankheit. Gleichwohl zeigten sich signifikante Korrelationen von NT-proBNP mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck ($p=0,04$, $c=0,35$) und dem pulmonalarteriellen Verschußdruck ($p=0,001$, $c=0,535$), die beide als ungünstige Prognoseindikatoren bei Herzinsuffizienz gewertet werden müssen.

Obwohl eine Tendenz ersichtlich war, konnte NT-proBNP bei Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie nicht signifikant zwischen Patienten ohne pulmonale Hypertonie und solchen mit einer latenten oder einer manifesten pulmonalen Hypertonie trennen ($p=0,43$). Für die Diagnosefindung einer pulmonalen Hypertonie scheint NT-proBNP deshalb ohne weitere Diagnostik nicht geeignet zu sein.

Unter Ergometerbelastung stiegen sowohl ANP, BNP als auch NT-proBNP signifikant an. Die NT-proBNP-Plasmaspiegel stiegen allerdings nur gering und klinisch nicht relevant an (3,6%, $p<0,001$ bei NT-proBNP im Vergleich zu 19,9% bei BNP ($p<0,001$) und 53,5% bei ANP ($p<0,001$)). 30 Minuten nach Maximalbelastung konnte (bei einem allerdings sehr kleinen Kollektiv) ein weiterer, diskreter Anstieg der NT-proBNP-, nicht jedoch der ANP- und BNP-Konzentrationen beobachtet werden.

In unserer Studie konnte auch gezeigt werden, daß zwischen der periphervenösen Abnahme aus einer Kubitalvene und der gleichzeitigen zentralvenösen Abnahme aus dem Pulmonaliskatheter für NT-proBNP kein signifikanter Unterschied besteht, was die Abnahme der Probe erleichtert (in Ruhe $p=0,11$, bei Maximalbelastung $p=0,57$, in der Erholungsphase $p=0,88$).

Die Festlegung von Grenzwerten gestaltet sich derzeit noch sehr uneinheitlich. Ein einheitlicher Cut-off-Wert für NT-proBNP zum Ausschluß einer Herzinsuffizienz, wie von einigen Autoren postuliert, erscheint problematisch und kann nicht undifferenziert betrachtet werden. Einflußfaktoren sind neben Alter und Geschlecht auch die medikamentöse Therapie. Es zeigte sich, daß bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, die (medikamentös) sehr gut kompensiert waren (NYHA I-II), teilweise normale NT-proBNP-Konzentrationen vorlagen.

Dennoch erwiesen sich die natriuretischen Peptide in großen Studien als sehr guter Parameter für den Ausschluß einer Herzinsuffizienz bei akuter Luftnot. Die meisten dieser Studien wurden mit BNP als Herzinsuffizienzmarker durchgeführt. NT-proBNP ist allerdings speziell für die Primärversorgung der bessere Parameter. Er korreliert hochsignifikant mit BNP (in der vorliegenden Studie $c=0,93$, $p<0,0001$), hat aber eine wesentlich längere Halbwertszeit, was den unproblematischen Probenversand für den niedergelassenen Arzt ins Labor ermöglicht. Zudem reagieren die NT-proBNP-Konzentrationen nicht in klinisch relevanter Weise auf kurzzeitige Belastungen wie etwa das Treppensteigen in die Praxis. Als Screeningparameter für Herzinsuffizienz ist NT-proBNP trotz des guten negativen Vorhersagewertes nicht geeignet, da der positiver Vorhersagewert zu niedrig und gleichzeitig die Kosten zu hoch sind (20 € pro Test).

6.2 Summary

Natriuretic peptides, especially NT-proBNP, have increasing importance in proving the diagnosis of heart failure. In our study we monitored the NT-proBNP levels of 84 patients from three specialized Out Patient Departments (Heart Failure, Cardiology, and Pulmonary Hypertension) regarding the diagnostic value of this parameter.

The NT-proBNP plasma level correlated significantly with the Left Ventricular Ejection Fraction in patients with left ventricular malfunction ($r=-0,766$, $p<0,01$). Significantly higher levels were found in patients with reduced LVEF ($p<0,001$) and a dilated left atrium.

NT-proBNP levels increased according to the level of heart failure classified after NYHA. Classifying dyspnoea according to NYHA patients with a heart disease stadium I –II had approximately the same NT-proBNP levels as patients with stadium III of a pulmonary disease. The level of NT-pro BNP was 300 pg/ml in the Heart Failure OPD group, 215 pg/ml in the Cardiology OPD group and 240 pg/ml in the Pulmonary Hypertension OPD group.

It is remarkable that patients with coronary heart disease out of the Cardiology OPD had elevated NT-proBNP levels even with a normal LVEF. This leads to the necessity of further diagnostic measures even in patients with normal findings in the echocardiogram.

Mean NT-proBNP levels in patients with pulmonary diseases (162 pg/ml) were significantly lower as in patients with heart diseases (498 pg/ml) or with heart failure (507 pg/ml). According to our study NT – pro BNP alone is not sufficient to distinguish between different pulmonary diseases, even if we found a significant correlation between NT – pro BNP and the Pulmonary Arterial Pressure ($p=0,4$, $r=0,35$) and the Pulmonary Arterial Wedge Pressure ($p=0,001$, $r=0,535$). Both parameters indicate a bad prognosis in heart failure.

Even if there was a tendency, NT-proBNP levels were not significantly different in patients with or without pulmonary hypertension ($p=0,43$). This means that NT – pro BNP is not helpful in diagnosing pulmonary hypertension.

Under stress ecg we found a significant increase of ANP, BNP and NT-proBNP levels. The increase of NT-proBNP was not relevant from the clinical perspective (NT-proBNP 3,6%, $p<0,001$, BNP 19%, $p<0,001$, ANP 53,5%, $p<0,001$). 30 minutes after maximum stress we could observe (in a small number of patients) another small increase of NT-proBNP but not of ANP and BNP levels.

In our study we could show that there is no significant difference in results taking the blood samples out of a central or a peripheral vein, which makes taking blood samples easier (Rest $p=0,11$, maximum stress $p=0,57$, recovery $p=0,88$).

Defining limits for natriuretic peptides seem to be difficult at the moment. A standardized cut off level for NT-proBNP for the diagnosis of heart failure, as mentioned by several authors, does not seem to be undisputed and has to be subject of differentiated discussion. Influencing factors are beside age and gender the medical treatment. We could show that patients with severe heart failure who were compensated under medical treatment (NYHA I-II) had normal NT-proBNP plasma levels.

Natriuretic peptides proved to be valuable parameters for diagnosing heart failure in acute dyspnoea in large studies. Most studies were carried out with BNP. For the needs of primary care NT-proBNP is the better parameter. The BNP levels are correlating significantly with the levels of NT-proBNP (in our study $c=0,93$, $p<0,001$). NT-proBNP has a longer half-life period than BNP which allows the mailing of blood samples from the practice of a primary care physician into the laboratory. NT-proBNP plasma levels are not affected by limited stress factors such as climbing stairs into the doctor's office.

Despite a good negative predictability NT-proBNP is not a useful screening parameter for heart failure because of its low positive predictability along with relatively high costs of 20 Euros per test.

7 Literaturverzeichnis

Alibay Y, Beauchet A, El Mahmoud R, Brun-Ney D, Alexandre JA, Benoit MO, Dubourg O, Aegerter P, Boileau C, Jondeau G, Puy H (2004) Analytical correlation between plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients presenting with dyspnea. *Clin Biochem* 37: 933-936

Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, Leta R, Casan P, Ordonez-Llanos J (2004) N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 6: 301-308

Berendes E, Van Aken H, Raufhake C, Schmidt C, Assmann G, Walter M (2001) Differential secretion of atrial and brain natriuretic peptide in critically ill patients. *Anesth Analg* 93: 676-682

Buchner S, Riegger G, Andreas L (2004) [Clinical utility of the cardiac markers BNP and NT-proBNP]. *Acta Med Austriaca* 31: 144-151

Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloire F, Vuilleumard C, Weber S, Dusser D (2001) Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 120: 2047-2050

Cargill RI, Lipworth BJ (1995) Pulmonary vasorelaxant activity of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in humans. *Thorax* 50: 183-185

Chen HH, Burnett JC (2000) Natriuretic peptides in the pathophysiology of congestive heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2: 198-205

Chinkers M, Garbers DL, Chang MS, Lowe DG, Chin HM, Goeddel DV, Schulz S (1989) A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature* 338: 78-83

Clerico A, Iervasi G, Mariani G (1999) Pathophysiologic relevance of measuring the plasma levels of cardiac natriuretic peptide hormones in humans. *Horm Metab Res* 31: 487-498

Clerico A, Del Ry S, Maffei S, Prontera C, Emdin M, Giannessi D (2002) The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 40: 371-377

Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC (1997) Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 350: 1349-1353

De Bold AJ (1979) Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 161: 508-511

De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28: 89-94

Edwards BS, Ackermann DM, Lee ME, Reeder GS, Wold LE, Burnett JC (1988) Identification of atrial natriuretic factor within ventricular tissue in hamsters and humans with congestive heart failure. *J Clin Invest* 81: 82-86

Filippatos GS, Gangopadhyay N, Lalude O, Parameswaran N, Said SI, Spielman W, Uhal BD (2001) Regulation of apoptosis by vasoactive peptides. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 281: L749-L761

Finsterer S, Nentwich C, Silber S (2004) [The value of BNP determination in general practice]. *MMW Fortschr Med* 146: 36, 38-36, 40

Friedl W, Mair J, Thomas S, Pichler M, Puschendorf B (1999) Relationship between natriuretic peptides and hemodynamics in patients with heart failure at rest and after ergometric exercise. *Clin Chim Acta* 281: 121-126

Gardner RS, Henderson G, McDonagh TA (2005) The prognostic use of right heart catheterization data in patients with advanced heart failure: how relevant are invasive procedures in the risk stratification of advanced heart failure in the era of neurohormones? *J Heart Lung Transplant* 24: 303-309

Ha KC, Chae HJ, Piao CS, Kim SH, Kim HR, Chae SW (2005) Dendroaspis natriuretic peptide induces the apoptosis of cardiac muscle cells [In Process Citation]. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 27: 33-1

Hammerer-Lercher A, Neubauer E, Muller S, Pachinger O, Puschendorf B, Mair J (2001) Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction. *Clin Chim Acta* 310: 193-197

Hess. Labordiagnostisches Symposium in Berlin "Chronische Herzinsuffizienz". 12-12-2003.

Ref Type: Report

Hirata Y, Takata S, Tomita M, Takaichi S (1985) Binding, internalization, and degradation of atrial natriuretic peptide in cultured vascular smooth muscle cells of rat. *Biochem Biophys Res Commun* 132: 976-984

Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK, Kenkre JE (2002) Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 324: 1498

Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C (1993) Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 76: 91-96

Hunt PJ, Richards AM, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG (1994) Bioactivity and metabolism of C-type natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 1428-1435

Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA (1997) Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47: 287-296

Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC (2001) ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 38: 2101-2113

Kambayashi Y, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S, Inouye K, Yoshida N, Imura H (1990) Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 259: 341-345

Kangawa K, Matsuo H (1984) Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 118: 131-139

- Kannel WB (1999) Current status of the epidemiology of heart failure. *Curr Cardiol Rep* 1: 11-19
- Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A (2001) A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 7: 21-29
- Kim JH, Yang SH, Yu MY, Lee HK, Kim SY, Kim SH (2004) Dendroaspis natriuretic peptide system and its paracrine function in rat colon. *Regul Pept* 120: 93-98
- Kindermann M, Janzen I, Hennen B, Bohm M (2002) [Chronic heart failure--diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr* 127: 1083-1088
- KISCH B (1956) Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg* 1956;14: 99-112
- Kohno M, Yasunari K, Yokokawa K, Horio T, Kano H, Minami M, Ikeda M, Yoshikawa J (1996) Plasma brain natriuretic peptide during ergometric exercise in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Metabolism* 45: 1326-1329
- Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM (2003) Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 42: 728-735
- Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, Bevilacqua M, Salio M, Cardano P, Dunselman PH, Holwerda NJ, Tognoni G, Cohn JN (2002) Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 106: 2454-2458
- Lee S, Park SK, Kang KP, Kang SK, Kim SZ, Kim W (2004) Relationship of plasma Dendroaspis natriuretic peptide-like immunoreactivity and echocardiographic parameters in chronic haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 9: 171-175
- Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, Bailey KR, McKinley LJ, Heublein DM, Burnett JC (1993) Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 341: 1105-1109
- Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, Kolbe T, Schwaiblmair M, Behr J (2004) Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43: 764-770
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998) Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339: 321-328

Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA (2003) Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Deutsches Ärzteblatt* 100: A3314-A3321

Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M (1998) Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 135: 825-832

Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B (2001) The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 39: 571-588

Maisel AS (2001) B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential. *Rev Cardiovasc Med* 2 Suppl 2: S13-S18

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

Maisel AS (2003) The diagnosis of acute congestive heart failure: role of BNP measurements. *Heart Fail Rev* 8: 327-334

Masson S, Vago T, Baldi G, Salio M, De Angelis N, Nicolis E, Maggioni AP, Latini R, Norbiato G, Bevilacqua M (2002) Comparative measurement of N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in ambulatory patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 40: 761-763

Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N, Pandey KN, Pang S, Yamauchi M, Smithies O (1999) The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 7403-7408

McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS (2002) B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 106: 416-422

McCullough PA, Sandberg KR (2003) Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med* 4 Suppl 4: S13-S19

McCullough PA, Omland T, Maisel AS (2003) B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 4: 72-80

McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ (1998) Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 351: 9-3

McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ (2004) NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 6: 269-273

McMurray JJ, Pfeffer MA (2005) Heart failure. *Lancet* 365: 1877-1889

Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A (2002) Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 39: 202-209

Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP (2004) Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 350: 647-654

Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, Nair D, Ayrton P, Black CM, Coghlan JG (2003) Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 97: 1230-1236

Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG (2004) Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 43: 461-466

Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Kuribayashi S, Hamada S, Kakishita M, Nakanishi N, Takamiya M, Kunieda T, Matsuo H, Kangawa K (1998) Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 31: 202-208

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

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

Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, Shirakami G, Itoh H, Hosoda K, Saito Y, Arai H, Suga S, Jougasaki M (1990) Rat brain natriuretic peptide--tissue distribution and molecular form. *Endocrinology* 126: 2225-2227

Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Suga S, Jougasaki M, Imura H (1991) Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 69: 491-500

Overton RM, Vesely DL (1996) Processing of long-acting natriuretic peptide and vessel dilator in human plasma and serum. *Peptides* 17: 1155-1162

Overton RM, Vesely DL (1996) Processing of kaliuretic peptide in human plasma and serum. *Peptides* 17: 1041-1046

Pemberton CJ, Yandle TG, Charles CJ, Rademaker MT, Aitken GD, Espiner EA (1997) Ovine brain natriuretic peptide in cardiac tissues and plasma: effects of cardiac hypertrophy and heart failure on tissue concentration and molecular forms. *J Endocrinol* 155: 541-550

Pfister R, Erdmann E, Schneider CA (2003) [Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP--the "new troponins" for estimation of heart failure?]. *Dtsch Med Wochenschr* 128: 1007-1012

Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA (2004) Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 6: 289-293

Pfister R, Schneider CA (2004) Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives? *Clin Chim Acta* 349: 25-38

Raine AE, Erne P, Burgisser E, Muller FB, Bolli P, Burkart F, Buhler FR (1986) Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 315: 533-537

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

Remme WJ, Swedberg K (2001) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 22: 1527-1560

Rothenburger M, Wichter T, Schmid C, Stypmann J, Tjan TD, Berendes E, Etz C, Pioux A, Loher A, Wenzelburger F, Drees G, Hoffmeier A, Breithardt G, Scheld HH (2004) Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 23: 1189-1197

Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG (1988) Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klin Wochenschr* 66: 752-759

Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M (1992) A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 267: 13928-13932

Sigurdsson A, Swedberg K (1996) The role of neurohormonal activation in chronic heart failure and postmyocardial infarction. *Am Heart J* 132: 229-234

Stein BC, Levin RI (1998) Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 135: 914-923

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332: 78-81

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

Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM (2000) Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 355: 1126-1130

van den Akker F, Zhang X, Miyagi M, Huo X, Misono KS, Yee VC (2000) Structure of the dimerized hormone-binding domain of a guanylyl-cyclase-coupled receptor. *Nature* 406: 101-104

van den Meiracker AH, Lameris TW, van de Ven LL, Boomsma F (2003) Increased plasma concentration of natriuretic peptides by selective beta1-blocker bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 42: 462-468

- Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D (2002) Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 288: 1252-1259
- Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PW, Levy D (2002) Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 288: 1252-1259
- Weber M, Dill T, Arnold R, Rau M, Ekinci O, Muller KD, Berkovitsch A, Mitrovic V, Hamm C (2004) N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J* 148: 612-620
- Wei CM, Kao PC, Lin JT, Heublein DM, Schaff HV, Burnett JC (1993) Circulating beta-atrial natriuretic factor in congestive heart failure in humans. *Circulation* 88: 1016-1020
- Willis MS, Lee ES, Grenache DG (2005) Effect of anemia on plasma concentrations of NT-proBNP [In Process Citation]. *Clin Chim Acta* 358: 175-181
- Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM (1996) Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 28: 988-994
- Yandle TG, Richards AM, Nicholls MG, Cuneo R, Espiner EA, Livesey JH (1986) Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci* 38: 1827-1833
- Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM (2004) The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clin Biochem* 37: 847-856
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K (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
- Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, Sedor FA, Butch AW (2003) Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 338: 107-115

8 Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten 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.

9 Befundbogen zur NYHA-Klassifikation

Befundbogen NYHA – Assessment

Patientencode: _____ _____	Datum: _____
-------------------------------	--------------

<i>Dyspnoe bei:</i>	<i>ja</i>	<i>nein</i>	
Ruhe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NYHA IV
Aufstehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Waschen, Zähne putzen, Duschen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
im Haus umhergehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
langames Gehen in der Ebene	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Treppensteigen bis 2 Etagen bei langsamer Geschwindigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NYHA III
Gehen in der Ebene bei normaler Geschwindigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Treppensteigen über 2 Etagen bei normaler Geschwindigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NYHA II
bergauf Gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
anstrengender körperlicher Tätigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	NYHA I

10 Danksagungen

Meinen Betreuern Frau Dr. Speth und Herrn Dr. Karg danke ich für das entgegengebrachte Vertrauen und die geduldige Unterstützung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. Katz danke ich für die Stellung des Themas und die Möglichkeit, im Rahmen dieser Dissertation Erfahrungen und Kenntnisse im wissenschaftlichen Arbeiten sammeln zu können.

Herrn Prof. Voss und Herrn Dr. Stadlbauer aus der kardiologischen Ambulanz und der Herzinsuffizienzprechstunde danke ich für entgegengebrachte Hilfe. Ebenso Herrn PD Dr. Olschweski für die Unterstützung bei der Untersuchung und Aufnahme der Patienten der Ambulanz für pulmonale Hypertonie.

Für ihre Hilfe bei der Zusteuerung von Patienten in diese Studie danke ebenso Herrn Weppner vom Balserischen Stift und Herrn Dr. Petri (Gießen).

Herrn Dr. Karg, Herrn Dr. Gasser und Herrn Dr. Petri für die Unterstützung bei der Rekrutierung von Patienten in deren Hausarztpraxen.

Herrn André Kreckel danke ich für die Hilfe bei den ANP- und BNP-Bestimmungen.

Ich danke allen meinen Freunden für ihre mentale Unterstützung.

11 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Rost
Vorname: Markus
Geburtsdatum: 09.08.1977
Geburtsort: Backnang
Anschrift: Drosselweg 39a, 35274 Kirchhain
Familienstand: ledig

Schule

1984 - 1988 Grundschule in Kleinaspach
1988 - 1997 Gymnasium in der Taus, Backnang (allgemeine Hochschulreife)

Beruflicher Werdegang

01.07.1997 Eintritt in die Bundeswehr als Sanitätsoffizieranwärter

Studium

SS 1998 JLU Gießen: Studiengang Humanmedizin
04/2000 Physikum
04/2001 1. Staatsexamen
04/2003 2. Staatsexamen
04/2004 3. Staatsexamen

Famulaturen

07/2000 Allgemein Chirurgie, Bundeswehrkrankenhaus Leipzig (4 Wochen)
07/2001 Sanitätszentrum Stadtallendorf (4 Wochen)
03/2002 Allgemeinmedizin, Praxis Dr. Karg (4 Wochen)
07/2002 Anästhesie, Universitätskrankenhaus Oulu, Finnland (4 Wochen)

Praktisches Jahr

04/2003 - 11/2003 Innere Medizin und Anästhesie, JLU Gießen
12/2003 – 03/2004 Chirurgie, Ev. Krankenhaus Gießen

Arzt im Praktikum und Assistenzarzt-tätigkeiten zur Weiterbildung Allgemeinmedizin

Klinische Weiterbildung

05/2004 – 05/2005 Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Abteilung Innere Medizin

05/2005 – 11/2005 Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Abteilung Anästhesie

11/2005 – 07/2006 Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Abteilung Chirurgie

Außerklinische Weiterbildung

seit 08/2006 Sanitätszentrum Stadtallendorf, währenddessen

02/07-06/07 Notarzt im Rettungszentrum Koblenz

Auslandsaufenthalte

09/2006 – 11/2006 6.Einsatz-Kontingent EUFOR Rajlovac/Bosnien (MedEvac-Kompanie)

07/2007 – 09/2007 14.Einsatz-Kontingent ISAF Feyzabad/Afghanistan (San-Kompanie)

03/2008 – 06/2008 ORF-Bataillon I/08 KFOR Novo Selo/Kosovo (SanEinsStff)

Zusatzqualifikation

09/2006 Notfallmedizin

in Ausbildung: Manuelle Medizin

Nebentätigkeiten

SS 02 bis SS 03 Studentische Hilfskraft, Professur für Allgemeinmedizin, JLU Gießen

seit 2007 Notarzt,

Arzt im Ärztlichen Notdienst,

Sportarzt Koronarsport