

**DAS ATRIALE NATRIURETISCHE PEPTID BEI PATIENTEN MIT  
KORONARER HERZKRANKHEIT BZW. HERZINSUFFIZIENZ**

INAUGURALDISSERTATION  
ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN  
DES FACHBEREICHS MEDIZIN  
DER JUSTUS-LIEBIG-UNIVERSITÄT GIEßEN

VORGELEGT VON GEBHARDT, SUSANNE, GEB. HEHL  
AUS SAARBRÜCKEN

GIEßEN 2003

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I und II  
des Zentrums Innere Medizin

Leiter:

Prof. Dr. med. Harald Tillmanns (Klinik I)

Prof. Dr. med. Werner Seeger (Klinik II)

des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: PD Dr. Horst Olschewski

Gutachter: Prof Dr. Klaus-Dieter Schlüter

Tag der Disputation: 19.11.2003

Bibelwort aus dem ersten Brief des Apostel Paulus  
an die Gemeinde in Korinth:

“Gott aber sei Dank, der uns den Sieg gibt durch  
unseren Herrn Jesus Christus!“

Dein wahrer Freund ist nicht,  
wer dir den Spiegel hält der Schmeichelei,  
worin dein Bild dir selbst gefällt.

Dein wahrer Freund ist,  
wer dich sein lässt deine Flecken  
und sie dir tilgen hilft,  
eh´Feinde sie entdecken.

*Friedrich Rückert*

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Abkürzungen.....</b>   | <b>7</b>  |
| <b>2.</b> | <b>Einleitung .....</b>   | <b>9</b>  |
| 2.1.      | Die Familie der natriuretischen Peptide .....                                       | 10        |
| 2.2.      | Wirkungen und Bedeutung der natriuretischen Peptide .....                           | 11        |
| <b>3.</b> | <b>Methodik.....</b>  | <b>14</b> |
| 3.1.      | Patienten.....  | 14        |
| 3.1.1.    | Übersicht .....   | 14        |
| 3.1.2.    | Studiengruppe Linksherzkatheter .....   | 15        |
| 3.1.3.    | Studiengruppe Spiroergometrie .....   | 15        |
| 3.1.4.    | Studiengruppe Rechtsherzkatheter .....  | 16        |
| 3.1.5.    | Einverständniserklärung .....   | 16        |
| 3.2.      | ANP Messung .....   | 17        |
| 3.3.      | Rechtsherzkatheter .....  | 18        |
| 3.3.1.    | Meßgrößen beim Rechtsherzkatheter .....   | 19        |
| 3.4.      | Linksherzkatheteruntersuchung.....  | 20        |
| 3.4.1.    | Meßgrößen der Koronarangiographie.....  | 21        |
| 3.4.2.    | Berechnete Größen der Koronarangiographie .....                                     | 21        |
| 3.5.      | Linksventrikuläre Angiographie: .....   | 22        |
| 3.6.      | Spiroergometrie.....  | 22        |
| 3.6.1.    | Vorbereitung.....   | 23        |
| 3.6.2.    | Phase 0: .....  | 24        |
| 3.6.3.    | Phase 1: Leerphase (Gewöhnungsphase).....   | 24        |
| 3.6.4.    | Phase 2: Referenzphase, Ruhephase.....  | 25        |
| 3.6.5.    | Phase 3: Ausbelastung.....  | 25        |
| 3.6.5.1.  | Ende der Testphase .....  | 25        |
| 3.6.5.2.  | Abbruchkriterien.....   | 25        |
| 3.6.6.    | Phase 4: Erholungsphase .....   | 26        |
| 3.7.      | Statistische Auswertung .....   | 26        |
| <b>4.</b> | <b>Ergebnisse.....</b>  | <b>28</b> |
| 4.1.      | Allgemeines.....  | 28        |
| 4.2.      | Studiengruppe „Linksherzkatheter“ .....   | 29        |
| 4.2.1.    | Anthropometrische Daten.....  | 29        |
| 4.2.2.    | ANP-Werte.....  | 30        |
| 4.2.2.1.  | ANP im Zusammenhang mit dem linksventrikulären früh- und enddiastolischen Druck ... | 31        |
| 4.2.2.2.  | ANP im Zusammenhang mit dem Schweregrad der koronaren Herzkrankheit .....           | 32        |
| 4.2.2.3.  | Koroscore im Verhältnis zum linksventrikulären enddiastolischen Druck (lvedp) ..... | 33        |
| 4.2.2.4.  | Koroscore im Verhältnis zu ANP.....   | 34        |

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| 4.2.2.5.  | Therapeutische Maßnahmen .....  | 35        |
| 4.3.      | Studiengruppe „Spiroergometrie“ .....   | 35        |
| 4.3.1.    | Anthropometrische Daten.....  | 35        |
| 4.3.2.    | Mittelwerte und Standardabweichungen: .....   | 36        |
| 4.3.3.    | Darstellung der Korrelationen: .....  | 39        |
| 4.3.3.1.  | Ruheherzfrequenz im Bezug zum Koroscore .....   | 39        |
| 4.3.3.2.  | Beziehung zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Belastung und dem ANP-Ruhewert .....  | 40        |
| 4.3.3.3.  | Verhältnis von ANP unter Ruhebedingungen zu ANP unter Belastungsbedingungen.....  | 41        |
| 4.3.3.4.  | Korrelation der Differenz von ANP bei Belastung zu ANP bei Ruhe (Delta-ANP) zu ANP in Ruhe .....  | 42        |
| 4.3.3.5.  | Verhältnis des Quotienten von ANP unter Belastungsbedingungen zu ANP unter Ruhebedingungen, zu der maximalen Herzfrequenz bei Belastung.....              | 43        |
| 4.3.3.6.  | Verhältnis von ANP-Belastung zum arteriellen Sauerstoffpartialdruck in Ruhe.....  | 44        |
| 4.3.3.7.  | Beziehung des O <sub>2</sub> -Partialdruckes bei Belastung zum O <sub>2</sub> -Partialdruck in Ruhe .....   | 45        |
| 4.3.3.8.  | Verhältnis des Quotienten ANP-Belastung zu ANP-Ruhe zum Sauerstoffpartialdruck in Ruhe .....  | 46        |
| 4.3.3.9.  | Verhältnis des Quotienten ANP bei Belastung zu ANP bei Ruhe zum Sauerstoffpartialdruck bei Belastung .....  | 47        |
| 4.3.3.10. | Korrelation der Differenz zwischen dem Sauerstoffpartialdruck bei Belastung zum Sauerstoffpartialdruck in Ruhe (Delta-PO <sub>2</sub> ) zu ANP-Ruhe ..... | 48        |
| 4.4.      | Studiengruppe Rechtsherzkatheter .....  | 49        |
| 4.4.1.    | Allgemeines.....  | 49        |
| 4.4.2.    | Anthropometrische Daten.....  | 49        |
| 4.4.3.    | Gemessene Daten .....   | 51        |
| 4.4.4.    | Signifikante Korrelationen zwischen den hämodynamischen Parametern .....  | 53        |
| 4.4.4.1.  | PAP zu lvedp .....  | 53        |
| 4.4.4.2.  | PAP zu RAP .....  | 53        |
| 4.4.4.3.  | RAP zu PVR.....   | 53        |
| 4.4.5.    | Signifikante Korrelationen mit dem ANP-Spiegel .....  | 53        |
| 4.4.5.1.  | ANP und der linksventrikuläre frühdiastolische Druck .....  | 54        |
| 4.4.5.2.  | ANP und der linksventrikuläre enddiastolische Druck .....   | 55        |
| 4.4.5.3.  | ANP und der pulmonalvaskuläre Widerstand.....   | 56        |
| 4.4.5.4.  | ANP und die Sauerstoffsättigung in % O <sub>2</sub> gemessen im rechten Vorhof .....  | 57        |
| <b>5.</b> | <b>Diskussion.....</b>  | <b>58</b> |
| 5.1.      | Einschränkungen der Studie.....   | 58        |
| 5.2.      | ANP-Bestimmung.....   | 58        |
| 5.3.      | Studiengruppe „Linksherzkatheter“ .....   | 59        |
| 5.3.1.    | ANP-Werte.....  | 59        |
| 5.3.2.    | Therapeutische Maßnahmen in der Studiengruppe Linksherzkatheter.....  | 63        |
| 5.4.      | Studiengruppe „Spiroergometrie“ .....   | 63        |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| 5.4.1.    | Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung (Koroscore) und der Herzfrequenz in Ruhe.....                             | 64        |
| 5.4.2.    | Zusammenhang zwischen dem ANP-Ruhewert und Messparametern bei maximaler Belastung .....  | 65        |
| 5.4.2.1.  | Beziehung zur maximalen Sauerstoffaufnahme .....   | 65        |
| 5.4.2.2.  | Beziehung von ANP-Ruhe zu ANP unter körperlicher Belastung .....   | 66        |
| 5.4.2.3.  | Korrelation der Differenz von ANP bei Belastung zu ANP bei Ruhe (Delta-ANP) zu ANP in Ruhe .....   | 67        |
| 5.4.2.4.  | Verhältnis des Quotienten von ANP unter Belastungsbedingungen zu ANP unter Ruhebedingungen, zu der maximalen Herzfrequenz bei Belastung..... | 68        |
| 5.4.3.    | Beziehungen des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes zu ANP-Werten bei Ruhe und Belastung .....  | 68        |
| 5.5.      | Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“ .....   | 72        |
| 5.5.1.    | Allgemeines.....   | 72        |
| 5.5.2.    | Signifikante Korrelationen hämodynamischer Parameter zu ANP-Werten.....  | 73        |
| 5.5.3.    | ANP und die Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof.....   | 73        |
| <b>6.</b> | <b>Zusammenfassung .....</b>   | <b>75</b> |
| <b>7.</b> | <b>Literaturliste .....</b>  | <b>78</b> |
| <b>8.</b> | <b>Danksagung .....</b>  | <b>84</b> |
| <b>9.</b> | <b>Lebenslauf .....</b>  | <b>85</b> |

## 1. Abkürzungen

|                       |  |
|-----------------------|--|
| ANP                   | atriales natriuretisches Peptid  |
| ANP-Belastung         | atriales natriuretisches Peptid bei maximaler körperlicher Belastung   |
| ANP-ratio             | Verhältnis von ANP unter Ruhebedingungen zu ANP bei maximaler körperlicher Belastung   |
| Ao                    | Aorta  |
| BE                    | Basen excess, Basenüberschuß   |
| BGA                   | Blutgasanalyse   |
| BNP                   | brain natriuretisches Peptid   |
| CNP                   | C-typ natriuretisches Peptid   |
| CS                    | Sinus coronarius   |
| Delta PO <sub>2</sub> | Differenz zwischen dem Sauerstoffpartialdruck gemessen bei maximaler Belastung und dem Sauerstoffpartialdruck gemessen in Ruhe |
| Delta-ANP             | Differenz zwischen dem ANP-Wert bei maximaler Belastung und dem Ruhewert   |
| EKG                   | Elektrokardiogramm   |
| HI                    | Herzindex  |
| H <sub>rmax</sub>     | Herzfrequenz bei maximaler körperlicher Belastung  |
| H <sub>ruhe</sub>     | Herzfrequenz in Ruhe   |
| HZV                   | Herzzeitvolumen  |
| LA                    | linker Vorhof  |
| LV                    | linker Ventrikel   |
| Lvedp                 | linksventrikulärer enddiastolischer Druck  |
| Lvfdp                 | linksventrikulärer frühdiastolischer Druck   |

|                       |   |
|-----------------------|---|
| NYHA                  | New York Heart Association                                  |
| PA                    | Arteria pulmonalis  |
| PAP                   | pulmonalarterieller Druck                                   |
| PAWP                  | pulmonalarterieller wedge Druck                             |
| PC                    | pulmonalkapillärer Verschlußdruck                           |
| PO <sub>2</sub> art   | Sauerstoffpartialdruck gemessen in Aorta                    |
| PO <sub>2</sub> max   | Sauerstoffpartialdruck bei maximaler körperlicher Belastung |
| PO <sub>2</sub> -Ruhe | Sauerstoffpartialdruck in Ruhe                              |
| PO <sub>2</sub> ven   | Sauerstoffpartialdruck gemessen in A. pulmonalis            |
| PVR                   | pulmonalvaskulärer Widerstand                               |
| RA                    | rechter Vorhof  |
| RAP                   | Druck im rechten Vorhof                                     |
| RQ                    | respiratorischer Quotient                                   |
| RR                    | Blutdruck nach Riva Rocci                                   |
| RV                    | rechter Ventrikel   |
| SO <sub>2</sub> Ao    | Sauerstoffsättigung gemessen in Aorta                       |
| SO <sub>2</sub> RA    | Sauerstoffsättigung gemessen im rechten Vorhof              |
| SVR                   | systemisch vaskulärer Widerstand                            |
| V.c.i.                | Vena cava inferior  |
| V.c.s.                | Vena cava superior  |
| VO <sub>2</sub> max   | maximale Sauerstoffaufnahme                                 |

## 2. Einleitung

Die koronare Herzerkrankung gehört zu den häufigsten Zivilisationskrankheiten und steht, zusammen mit den Erkrankungen der zerebralen Gefäße, im Range des „Killers Nr. 1“. Eine häufige Folgeerkrankung ist die Linksherzinsuffizienz. Sie betrifft einen großen Anteil der internistisch zu versorgenden Patienten. Die Linksherzinsuffizienz bedarf einer kontinuierlichen medikamentösen Behandlung, um einem Fortschreiten der Funktionseinschränkung des linken Ventrikels entgegen zu wirken. Eines der wichtigsten Therapiekonzepte ist die Blockierung des vasokonstriktiv und proliferativ wirkenden Angiotensin II mittels ACE-Hemmern oder A II-Rezeptorblockern. Die wichtigsten endogenen Gegenspieler zum Angiotensin II sind die natriuretischen Peptide. Sie sind vasodilativ und antiproliferativ wirksam und hemmen die Wirkung von Angiotensin II auf die Nebennierenrinde. Dadurch wirken sie dem sekundären Hyperaldosteronismus entgegen. Hinzu kommt eine starke renale Wirkung mit Steigerung der Salz- und Wasserausscheidung, einer Wirkung, welcher diese Peptide ihren Namen verdanken. Die Sekretion der natriuretischen Peptide steigt bei Druck- und Volumenbelastungen des Herzens und der Vorhöfe steil an. Die koronare Herzkrankheit führt zu einer chronischen oder intermittierenden Steigerung des Druckes durch eine systolische oder diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels. Insofern ist das System des atrialen natriuretischen Peptids an der Schnittstelle zwischen einer strukturellen Störung (koronare Herzerkrankung) und einer funktionellen Störung (linksventrikuläre Pumpfunktion) lokalisiert. Daher untersuchten wir in unserer Studie die endogenen ANP-Spiegel in ihrem Zusammenhang zur zugrunde liegenden koronaren Herzerkrankung, ihren Zusammenhang zur linksventrikulären Funktion und darüber hinaus ihren Zusammenhang zur kardialen Hämodynamik bei Herzinsuffizienz anderer Genese als der koronaren Herzerkrankung.

## 2.1. DIE FAMILIE DER NATRIURETISCHEN PEPTIDE

Das atriale natriuretische Peptid ist lediglich ein „Familienmitglied“ der Familie der natriuretischen Hormone. Es werden neben dem ANP noch das brain natriuretische Peptid, das C-type-natriuretische Peptid und Urodilatin beschrieben.

Alle Peptide binden an entsprechende **Rezeptoren** NPR-A, NPR-B und NPR –C. NPR-C hat die gleiche Affinität für jedes natriuretische Peptid und dient dem Katabolismus der Peptide über Endozytose und lysosomale Hydrolyse mit anschließender Rezyklierung des Rezeptors.(42)

Jedes der natriuretischen Peptide hat unterschiedliche **Produktionsorte und Wirkmechanismen**. So wird ANP in den kardialen Vorhöfen produziert, in den Ventrikeln während der fetalen Entwicklung und bei kardialer Hypertrophie. BNP wurde im Schweinegehirn entdeckt. Es wird auch beim Menschen im Gehirn aber vorwiegend in den kardialen Ventrikeln gebildet. CNP kommt im zentralen Nervensystem (im vorderen Teil der Hypophyse), in der Niere, im Gefäßendothel, auf Thrombozyten und im Plasma vor, wobei seine Bildung stimuliert wird durch die vasoaktiven Peptide ANP und BNP, Angiotensin II, Endothelin-1, basic fibroplastic growth factor  $\beta$  und Tumornekrosefaktor  $\alpha$ .(3, 29,42)

Urodilatin wird aus den epithelialen Zellen der distalen gewundenen Tubuli der Niere sezerniert, wobei es durch eine proteatische Abspaltung von ProANP entsteht. Die Abspaltung findet an einer anderen Stelle statt, als bei der Entstehung der kardialen Enzyme (42).

Guanylin und Uroguanylin werden in der gastrointestinalen Mukosa produziert und regulieren den Salz- und Wassertransport über die Mukosa (29).

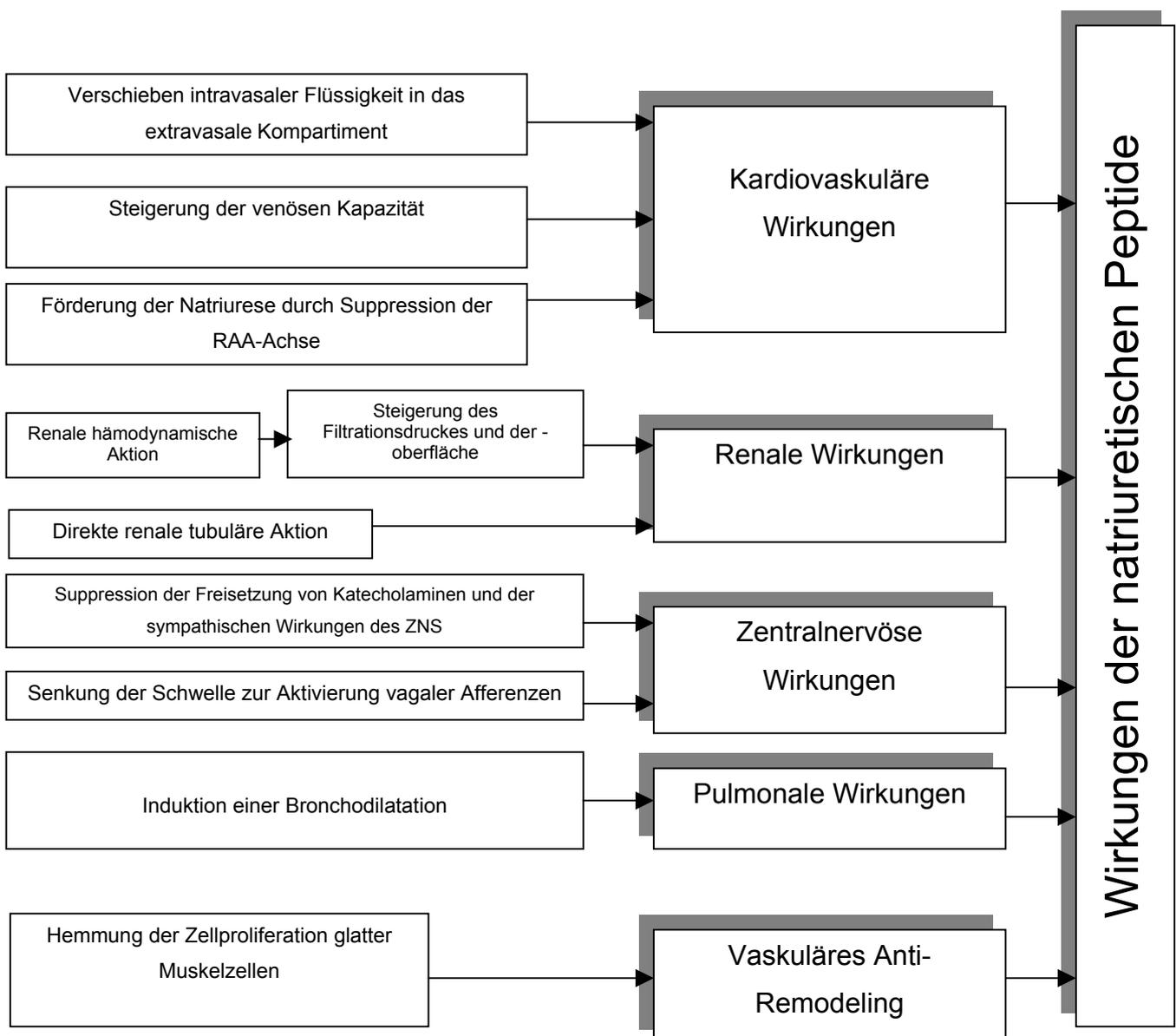
Der **Katabolismus** erfolgt, wie oben erwähnt, über den NPR-C-Rezeptor und mittels neutraler Endopeptidase. Sie kommt in Herz, Lunge, Nieren, Gefäßendothel und glattem Muskelgewebe vor und baut die natriuretischen Peptide in absteigender Ordnung ab: CNP> ANP> Urodilatin > BNP (42). Die Dichte der NPR-C-Rezeptoren steigt bei Patienten mit

schwerer Herzinsuffizienz, wodurch konsequenterweise mehr natriuretische Peptide katabolisiert werden und man trotz steigender Plasmawerte geringere biologische Wirkungen der Peptide bei den Patienten beobachten kann (3).

## 2.2. WIRKUNGEN UND BEDEUTUNG DER NATRIURETISCHEN PEPTIDE

Einen Überblick über die vielfältigen Wirkungen der natriuretischen Peptide zeigt folgende Abbildung:

**Abbildung 1** Wirkungen und Bedeutung der natriuretischen Peptide



Es lassen sich fünf „Wirkungsorte“ der natriuretischen Peptide beschreiben

1. Die kardiovaskulären Wirkungen
2. Die renalen Wirkungen
3. Die Wirkungen im zentralen Nervensystem
4. Die pulmonale Wirkung
5. Die Wirkung auf die glatten Muskelzellen

Für die von uns untersuchten Patientengruppen sind folgende Effekte entscheidend:

- die Senkung des systemischen Widerstandes
- die Senkung intrakardialer Füllungsdrucke
- die Verbesserung der myokardialen Performance
- die Limitierung der myokardialen proliferativen oder hypertrophischen Antwort auf Verletzung oder Ischämie
- die Senkung des peripheren Sympathikotonus

Dementsprechend liegt ein Schwerpunkt der Beschäftigung mit diesen Peptiden auf der Frage welche Schlüsse aus der zu messenden Höhe der Peptide zu ziehen sind, insbesondere ob sie bei bestimmten Patienten als Indikatoren für strukturelle oder funktionelle Störungen gewertet werden können.

Die diagnostische Bedeutung wird in der Literatur unterschiedlich bewertet. McClure et al.(31) beispielsweise beschreiben als Ergebnis ihrer „Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular systolic dysfunction in primary care“, dass „die natriuretischen Peptidkonzentrationen nicht brauchbar sind eine deutliche linksventrikuläre systolische Dysfunktion bei klinisch stabilen Patienten zu erkennen, die einen Myokardinfarkt überlebt hatten.“

Andere Autoren kommen zu anderen Ergebnissen. So kommen Sagnella et. al. zu der Meinung, dass die natriuretischen Peptide als ein zusätzliches Hilfsmittel bei der Diagnostik einer Herzerkrankung dienen können, „denn ein normaler Wert würde dem Vorliegen einer

Herzerkrankung widersprechen, das Vorliegen von deutlich erhöhten Spiegeln kann hilfreich sein diese Patienten eingehender auf eine kardiale Dysfunktion hin zu untersuchen und stark erhöhte Spiegel von natriuretischen Peptiden nach Myokardinfarkt können Patienten mit hohem Sterberisiko identifizieren.“(38)

In der Literatur gibt es kaum Zweifel daran, dass die natriuretischen Peptide eine Rolle als Indikator der Langzeitmorbidity und –mortality spielen (20, 10, 24). Dieser Zusammenhang erklärt sich dadurch, dass sie in einem, für die Beurteilung einer Herzerkrankung, wichtigen Zusammenhang mit der linksventrikulären Funktion stehen (35, 4).

In dem Maße, wie die Erforschung der Wirkungen der natriuretischen Peptide unter physiologischen und pathophysiologischen Zuständen fortschreitet, wird auch die Frage eines therapeutischen Einsatzes dieser Peptide gestellt und bearbeitet. So untersuchten z.B. 1989 Adnot et. al. (1) die Wirkungen von Infusionen mit atrialem natriuretischem Peptid. Heute wird der therapeutische Einsatz von natriuretischen Peptiden ( z.B. Atriales natriuretisches Peptid in Form von Anaritide, BNP in Form von Natrecor®) erforscht und erprobt. Natrecor® wurde tatsächlich kürzlich in den USA zur Behandlung von Patienten mit akuter dekompensierter Herzinsuffizienz zugelassen, die unter starker Dyspnoe in Ruhe oder bei minimaler Belastung leiden. Bei diesen Patienten wird durch die Verabreichung von Natrecor® der pulmonale kapilläre Wedge Druck reduziert und somit die Dyspnoe verringert. Ebenso wurden verschiedene Hemmer der neutralen Endopeptidase als Therapeutika entwickelt und getestet, wodurch die Clearance der endogenen natriuretischen Peptide gehemmt und somit ihre Wirkung verstärkt oder verlängert wird.

In unserer Studie liegt der Schwerpunkt der Untersuchung auf der Frage, inwieweit die Bestimmung von atrialem natriuretischem Peptid bei der Beurteilung der Schwere einer koronaren Herzerkrankung hilfreich ist und welches die wichtigsten Determinanten der ANP-Sekretion sind.

### **3. Methodik**

Im folgenden werden die Methoden erläutert, die wir zur Erhebung der Daten, die Grundlage der Studie sind, angewendet haben.

#### 3.1. PATIENTEN

##### 3.1.1. ÜBERSICHT

Im Rahmen unserer Studien haben wir Patienten der Abteilung Kardiologie der medizinischen Klinik der Justus Liebig Universität Gießen (Direktor Prof. Dr. Tillmanns) untersucht, die zur Diagnostik oder Therapie stationär aufgenommen wurden oder sich in ambulanter Behandlung befanden.

29 Patienten wurden zur Abklärung ihrer pectanginösen Beschwerdesymptomatik stationär aufgenommen und im Verlauf der diagnostischen Maßnahmen unter anderem koronarangiographiert. Eine Bestimmung des atrialen natriuretischen Peptids fand zu Beginn des stationären Aufenthaltes statt. Diese Patienten bildeten in unserer Untersuchung die Studiengruppe „Linksherzkatheter“.

7 Patienten stellten sich zur ambulanten Kontrolluntersuchung in der kardiologischen Ambulanz vor. Bei ihnen wurde eine spiroergometrische Untersuchung durchgeführt, um ihre aktuelle Belastbarkeit ermitteln zu können, die eine Einschätzung der koronaren Herzkrankheit erlaubt. Sowohl vor als auch direkt nach der Spiroergometrie wurde den Patienten Blut zur Messung des atrialen natriuretischen Peptids entnommen. Diese Patienten bilden die Grundlage der Studiengruppe „Spiroergometrie“.

Bei 16 Patienten war eine komplexe Herzerkrankung bekannt, die durch eine stationär durchgeführte Rechtsherzkatheteruntersuchung weiter abgeklärt wurde. Hier fanden die Blutabnahmen zur ANP-Bestimmung während der Katheteruntersuchung statt. Diese Patientengruppe bildet die Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“.

### 3.1.2.

#### STUDIENGRUPPE LINKSHERZKATHETER

In diese Studiengruppe wurden in der Zeit von 06.11.1989 bis 18.12.1989 alle konsekutiven Patienten aufgenommen, bei denen auf Grund von pectanginösen Beschwerden oder wegen eines kleineren Infarkt ereignisses eine elektive Linksherzkatheteruntersuchung durchgeführt werden sollte, und die zu diesem Zweck auf die kardiologische Station Voit B der Universitätsklinik Gießen aufgenommen wurden. Bis zur stationären Aufnahme waren alle Patienten mobil unter häuslichen Bedingungen. Ausgeschlossen wurden Patienten während und nach schwerem Herzinfarkt, alle Klappenvitien, die den Schweregrad I überschritten und Patienten, die unzureichend antihypertensiv eingestellt waren.

Bei den Patienten erfolgte eine ausführliche Anamnese einschließlich der Medikamentenanamnese. Es wurde insbesondere nach Beschwerden bei körperlicher Belastung, zur Schätzung der NYHA-Klasse, und nach Grunderkrankungen insbesondere einer arteriellen Hypertonie oder eines Diabetes mellitus gefragt. Zur Erhebung eines aktuellen Status bei Aufnahme gehörten weiterhin eine Blutuntersuchung und die Aufzeichnung eines Ruhe-EKG's. Während des stationären Aufenthaltes wurden die Patienten koronarangiographiert. Am Aufnahmetag wurde Blut aus einer Armvene zur Bestimmung von ANP entnommen (vgl. unten). Am nächsten Tag erfolgte die Koronarangiographie.

### 3.1.3.

#### STUDIENGRUPPE SPIROERGOMETRIE

In diese Gruppe wurden Patienten aufgenommen, die nach einer Linksherzkatheteruntersuchung in regelmäßigen Abständen in der kardiologischen Ambulanz der Abteilung Kardiologie (Direktor Prof. Dr. Tillmanns) der medizinischen Klinik der Justus Liebig Universität Gießen betreut wurden. Die Patienten waren mobil, befanden sich im NYHA Stadium I oder II und wiesen eine stabile erfolgreiche Medikation auf. Teilweise war eine Koronarintervention, teils eine medikamentöse Umstellung vorangegangen. Der Abstand zwischen dieser Maßnahme und der Studienaufnahme lag zwischen 3,5 und 7,5 Monaten.

Alle Patienten waren bereit, an der Studie teilzunehmen und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Ausgeschlossen wurden Patienten mit schlecht eingestellter arterieller Hypertonie, instabiler Angina pectoris und Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III oder IV sowie Patienten mit neurologischen, orthopädischen, muskulären und pulmonalen Erkrankungen sowie niereninsuffiziente Patienten. Außerdem wurden Schrittmacherpatienten und Patienten mit höhergradigen Rhythmusstörungen ausgeschlossen.

#### 3.1.4. STUDIENGRUPPE RECHTSHERZKATHETER

In dieser Gruppe wurden konsekutive Patienten aufgenommen, bei denen auf Grund eines komplexen Vitiums oder wegen des Verdachtes auf eine pulmonale Druck- und Widerstandserhöhung eine Linksherzkatheteruntersuchung in Kombination mit einer Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde. Aus den Abnahmeorten für die Sauerstoffsättigung inklusive des Sinus coronarius wurde jeweils auch die ANP Konzentration gemessen. Folgende Daten wurden erhoben: Das Herzzeitvolumen (HZV, l/min), der Herzindex (HI) in Liter pro Minute und Quadratmeter Körperoberfläche ( $l/min \cdot m^2$ ), der pulmonalarterielle Druck (PAP, mmHg), der Aortendruck (Ao, mmHg), der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PAWP, mmHg), der linksventrikuläre frühdiastolische Druck (lvfdp, mmHg), der linksventrikuläre enddiastolische Druck (lvedp, mmHg), der Druck im rechten Vorhof (RAP, mmHg), der systemisch vaskuläre Widerstand (SVR,  $dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$ ) und der pulmonal vaskuläre Widerstand (PVR,  $dyn \cdot sec \cdot cm^{-5}$ ) sowie die Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof ( $SO_2RA$ , %  $O_2$ ) und die Sauerstoffsättigung in der Aorta ( $SO_2Ao$ , %  $O_2$ ) bestimmt.

#### 3.1.5. EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Die Patienten wurden über die durchzuführenden Untersuchungen aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis dazu. Alle Untersuchungen - bis auf die Blutentnahme zur ANP-Bestimmung -

wurden aus klinischen Gründen und nicht zu Studienzwecken durchgeführt. Für die spiroergometrische Untersuchung lag ein positives Votum der Ethikkommission Gießen vor.

### 3.2. ANP MESSUNG

Bei den Patienten der Studiengruppe „Linksherzkatheter“ und „Spiroergometrie“ wurde zur Bestimmung des atrialen natriuretischen Peptids Blut aus der Vena cubitalis der Armbeuge entnommen. Die Blutabnahme erfolgte dabei in sitzender Position.

Bei den Patienten der Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“ fanden die Blutentnahmen während der Katheteruntersuchung statt.

Die Messung des Plasma ANP-Spiegels erfolgte mittels eines direkten Radioimmunoassays der Firma Immuno Biological Laboratories Gesellschaft für Immunchemie und –Biologie mbH, Hamburg. Die Methode basiert auf einem direkten Radioimmunoassay, der spezifisch für h-ANP ist. Die Quantifizierung wird dadurch erreicht, dass man einem Radioimmunoassay, der nicht ausgeglichen ist verzögert einen jodierten Tracer zugibt. Die gebundenen und freien Hormone werden durch ein zweites Antikörper/Polyethylene-Glycol-System separiert. Durch das Zentrifugieren werden die gebundenen und die freien Hormone voneinander getrennt. Der Überschuss der die gebundene Fraktion enthält, wird gezählt. Die schließlich ermittelte Konzentration von ANP wird errechnet und in Picogramm pro Milliliter Plasma ausgedrückt.

Vor der Blutabnahme am Patienten wurden EDTA-Röhrchen mit 500 µl Kallikreine inhibitory units (KIU) of aprotinin (Trasylol<sup>R</sup>, Bayer) beschickt und in einem Behälter mit zerstoßenem Eis gekühlt.

Direkt nach der Blutabnahme am Patienten wurden 4,5 ml Blut in die vorbereiteten Röhrchen gefüllt und innerhalb einer Stunde nach der Abnahme für 15 Minuten bei 1500 \*g zentrifugiert.

Nach dem Zentrifugieren wurden Portionen von 100 µl Plasma in Eppendorf-Gefäße pipetiert und bei mindestens -20 Grad Celsius gelagert.

Zur Durchführung des RIAs wurden jeweils 100µl Plasma bzw. Standardlösung mit 200µl Antikörper Schaf-Anti-human-ANP-Serum (Antikörper in Borax-Puffer ) gut vermischt. Die Röhrchen wurden mit Parafilm bedeckt. Es folgte eine Inkubation über die Zeit von 18 Stunden bei 4 Grad Celsius. Anschließend wurden 200µl Tracer -Humanes ANP-J<sup>125</sup> - zugegeben und ebenfalls gut vermischt. Erneut wurden die Röhrchen mit Parafilm bedeckt und es folgte eine Inkubation über 22 Stunden bei 4 Grad Celsius. Nun wurden 1000 Mikroliter zweiter Antikörper/PEG - Pferd-Anti-Schaf-Präzipitations-Reagenz (HAS/PPT) - bei 18 - 20 Grad Celsius zugegeben. Danach ließ man das Ganze für 30 Minuten bei 18 - 20 Grad Celsius inkubieren. Es folgte ein Zentrifugieren für 30 Minuten bei 18 - 20 Grad Celsius. Danach wurde der Überschuss abgegossen. Anschließend wurden die Impulse gezählt und die Konzentration in Picogramm/ml Plasma (pg/ml) errechnet (23).

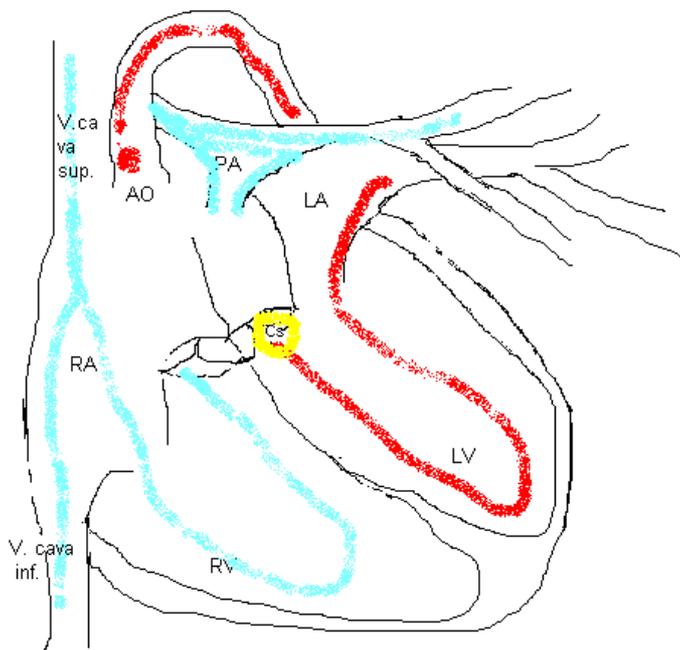
### 3.3. RECHTSHERZKATHETER

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgte von der rechten Leiste aus, mit steuerbaren Kathetern unter Röntgenkontrolle entsprechend dem üblichen Vorgehen bei der Linksherzkatheterisierung.

Nach dem Einbringen des Katheters wurde nach Austastung des rechten Vorhofes Blut zur Bestimmung des atrialen natriuretischen Peptids aus der V. cava inferior (V.c.i.), der V. cava superior (V.c.s.), dem Sinus coronarius (CS) und dem rechten Vorhof (RA), dem rechten Ventrikel (RV) und der A. pulmonalis (PA) entnommen. Desweiteren erfolgten Messungen der prozentualen Sauerstoffsättigung an folgenden Orten: V. cava inferior, V. cava superior, rechter Vorhof und rechter Ventrikel und A. pulmonalis sowie Bestimmungen des Mitteldruckes (in mmHg) im rechten Vorhof, rechten Ventrikel und A. pulmonalis.

Nach transeptaler Punktion folgte die Blutabnahme für die Bestimmung des atrialen natriuretischen Peptids im linken Vorhof (LA) und im linken Ventrikel (LV). Zusätzlich wurde das Blut aus der Aorta (Ao) abgenommen sowie die Bestimmung der prozentualen Sauerstoffsättigung und der Mitteldrücke an denselben Orten durchgeführt.

Durch Blutentnahmen zur Oxymetrie konnten die Herzminutenvolumina der untersuchten Patienten ermittelt werden.



### **Abbildung 2 Abnahmeorte für ANP bei den Herzkatheteruntersuchungen.**

Bei allen Patienten wurde im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung an folgenden Stellen Blut zur Messung von ANP-Werten entnommen: Vena cava superior (VCS), Vena cava inferior (VCI), rechter Vorhof (RA), rechter Ventrikel (RV), Arteria pulmonalis (PA), linker Vorhof (LA), linker Ventrikel (LV), Aorta (Ao) und Sinus coronarius (CS).

#### 3.3.1. MEBGRÖßEN BEIM RECHTSHERZKATHETER

Im Verlauf der Katheteruntersuchung wurden die mittleren Drücke in der A.pulmonalis (PAP) und der Aorta (Ao), der kapilläre Verschlussdruck (PC) und der mittlere Druck im rechten Vorhof (RAP) in mmHg sowie die linksventrikulären frühdiastolischen und enddiastolischen Drücke in mmHg gemessen.

Die Sauerstoffsättigung in A.pulmonalis (po2ven) und in der Aorta (po2art) wurden jeweils in % O2-Sättigung bestimmt.

#### 3.4. LINKSHERZKATHETERUNTERSUCHUNG

Die von uns untersuchten Patienten unterzogen sich einer Koronarangiographie nach Judkins.  
(5)

Das bedeutet, dass der arterielle Zugang über die A. femoralis gewählt wurde, wie es Judkins 1967 einführte. Bei dieser Technik kommen verschiedene Katheter zum Einsatz: ein Pigtailkatheter zur Lävokardiographie und jeweils für jede Herzkranzarterie ein Judkins-Katheter.

Vor der Untersuchung wurde die Leistenregion des betreffenden Patienten großflächig rasiert. Als nächster Schritt erfolgte abschließendes Gespräch und eine orientierende Untersuchung des Gefäßstatus der unteren Extremität.

Im folgenden wurde vom Untersucher die A.femoralis palpiert und anschließend unterhalb der geplanten Punktionsstelle die Lokalanästhesie fächerförmig appliziert.

Nach dem Setzen der Lokalanästhesie wurde mit einer Stichlanzette oder einem Skalpell der Stichkanal vorbereitet und anschließend das Gefäß mit einer scharfen Punktionsnadel punktiert.

Im nächsten Arbeitsschritt wurde, nachdem sich der Untersucher durch beobachten der spritzenden Blutung von der richtigen Lage der Kanüle überzeugt hatte, ein Führungsdraht eingeführt und danach die Punktionskanüle entfernt. Es folgte die Einbringung einer Schleuse einschließlich eines Dilatators, der durch seine im Anfangsteil konische Form die Punktionsstelle dehnt und so Gefäßverletzungen vermeidet.

Nach der Entfernung des Dilatators wurden über einen Führungsdraht die jeweiligen Katheter zur Untersuchung, Pigtail- bzw. Judkins-Katheter, eingeführt.

### 3.4.1.

#### MEßGRÖßEN DER KORONARANGIOGRAPHIE

Im Rahmen der Koronarangiographie wurde der linksventrikuläre Druck (systolisch/früh-enddiastolisch) prä und post Angiographie gemessen. Der Aortendruck wurde post Angiographie (syst./diast.) in mmHg bestimmt.

### 3.4.2.

#### BERECHNETE GRÖßEN DER KORONARANGIOGRAPHIE

Die bei den untersuchten Patienten erhobenen Koronarangiographiebefunde wurden nach einem Schema, das von Goffredo G. Gensini entwickelt und auch vom AdHoc Committee on Grading of Coronary Arterial Disease übernommen wurde (17), eingeteilt und bewertet.

In diesem Schema entspricht

- eine Lumeneinengung von 25% einer Punktzahl von 1,
- eine Lumeneinengung von 50% einer Punktzahl von 2,
- eine Lumeneinengung von 75% einer Punktzahl von 4,
- eine Lumeneinengung von 90% einer Punktzahl von 8,
- eine Lumeneinengung von „99%“ einer Punktzahl von 16,
- eine Lumeneinengung von 100% einer Punktzahl von 32.

Der Anstieg der Punktzahl um jeweils das Doppelte trägt der Tatsache Rechnung, dass gemäß dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz der Strömungswiderstand sich umgekehrt proportional zu der 4. Potenz des Radius verhält. Es entspricht auch den klinischen Beobachtungen, dass sich mit zunehmendem Stenosegrad die Prognose deutlich verschlechtert.

In einem weiteren Schritt der Bewertung werden die Punktzahlen mit Faktoren (0,5; 1; 2; 2,5; 3,5 und 5) multipliziert die von der Lokalisation der jeweiligen Stenose abhängen. Durch diese Maßnahme wird eine höhere Punktzahl errechnet, wenn viel Myokard von der Lumeneinengung betroffen ist. Modifiziert wurde das Schema von Gensini durch uns in dem Punkt, dass wir bei vorwiegender Versorgung über die rechte Koronararterie die Scorepunkte der rechten Koronararterien mit dem Faktor 2 multiplizierten anstatt mit dem Faktor 1.

### 3.5. LINKSVENTRIKULÄRE ANGIOGRAPHIE:

Mit Hilfe eines Pigtail Katheters und einer Injektionspumpe wurde Kontrastmittel in den linken Ventrikel injiziert. Dabei wurde in zwei Ebenen die Wandbewegung des linken Ventrikels dargestellt. Anschließend wurde die Wandbeweglichkeit für die einzelnen Myokardregionen bestimmt und der globale Grad der linksventrikulären Pumpfunktion wurde angegeben. Die Kategorien für die Bewertung waren: Normale, leicht eingeschränkte, mäßig eingeschränkte und stark eingeschränkte Pumpfunktion.

### 3.6. SPIROERGOMETRIE

Als Belastungsuntersuchung wurde eine Spiroergometrie gewählt. Die Messungen wurden für fast alle Probanden in der Zeit von 12.00 bis 17.00 Uhr durchgeführt. Es sollte der Effekt der tagesrhythmischen Schwankungen physiologischer Leistungsbereitschaft möglichst gering gehalten werden (43). Die Versuchsteilnehmer waren mit einer bequemen Hose, Socken und Sportschuhen bekleidet. Der Oberkörper war für die Anlage der EKG-Elektroden und der Spiroergometerelektroden frei. Während des gesamten Versuchsablaufes waren die Patienten an ein 6-Kanal-EKG-Gerät (Schwarzer HKM 6000) zur kontinuierlichen EKG-Registrierung angeschlossen. Die Drehzahl auf dem Ergometer war bei vorgegebener Leistung prinzipiell frei wählbar. Die für die Probanden angenehmste Drehzahl lag zwischen 50 und 70 U/min. Die Belastungstests wurden in aufrecht sitzender Position auf dem Fahrradergometer ER 43 des EOS Sprint durchgeführt.

Versuchsdurchführung der Spiroergometrie

Darstellung in Kurzform

Vorbereitung: Eichung, Atemkalk, Elektroden, Finalgon<sup>R</sup>

Phase 0: Anamnesebogen, Testteilnehmer

|                                |  |
|--------------------------------|--|
|                                | vorbereiten: Aufklärung, Elektroden,<br>Mundstück  |
| Phase 1: (Gewöhnung)           | RR, EKG, BGA<br>Programmstart „Norm 2“ , wenn RQ<br>< 1,0  |
| Phase 2: (Referenz):<br>(Ruhe) | 1‘ ruhig sitzen: RR, EKG<br>1‘ treten bei 0 Watt: RR, EKG  |
| Phase 3: (Test)                | Programmierte<br>Belastungssteigerung: 2‘ à 30<br>Watt: 15“ vor Ende der Stufe RR,<br>EKG<br>2‘ à 60 Watt: dito<br>...<br>Bei Abbruch: RR, EKG |
| Phase 4: ( Erholung)           | Nach 1‘ RR, EKG, BGA<br>Nach 3‘ RR, EKG<br>Nach 5 RR, EKG<br>Nach 10‘ RR, EKG, BGA   |

Erläuterungen:

### 3.6.1. VORBEREITUNG

Nach einer Anwärmzeit von einer Stunde zur thermischen Stabilisierung der Gasanalysatoren wurde vor jedem Versuch eine teilautomatische Eichung des Spiroergometers vorgenommen.

Es wurde eine Volumeneichung, Gasanalytoreneichung und eine Eichung der Messaufnehmer für Umgebungsluftdruck und Umgebungstemperatur durchgeführt.

In den Zuführungsschlauch zum FET-Messaufnehmer wurde ein 10 cm langes  $\text{CaCl}_2$ -gefülltes Schlauchstück eingeschaltet, um die Feuchtigkeit der Ausatemluft zu absorbieren.

Die aus dem FE-Beutel gesammelte Luft wurde ebenfalls vor der Analyse getrocknet.

### 3.6.2. PHASE 0:

Nach ihrer Ankunft im Lungenfunktionslabor füllten die Patienten zunächst einen Fragebogen mit persönlichen Daten, der Art der Beschäftigung und dem Berentungsstatus, zu Vorerkrankungen und Rauchgewohnheiten, ihrer subjektiven Einschätzung der körperlichen Leistungsfähigkeit und etwaigen Beschwerden aus. Zusätzlich wurde die Eigenanamnese anhand der vorhandenen Krankenakten überprüft und ergänzt.

Es folgte eine ausführliche körperliche Untersuchung. Körpergewicht und Körpergröße wurden im Lungenfunktionslabor bestimmt. Die Patienten wurden anschließend über den Versuchsablauf und seine möglichen Komplikationen informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Danach erfolgte das Anlegen aller Elektroden, Einreiben des Ohrläppchens mit Finalgon<sup>R</sup> und das Einsetzen des Mundstückes des Spiroergometerschlauches.

### 3.6.3. PHASE 1: LEERPHASE (GEWÖHNUNGSPHASE)

Da es im Rahmen einer Bereitstellungsreaktion am Beginn eines Leistungstests häufig zu einer adrenergen Reaktion mit Herzfrequenzanstieg und primär durch Steigerung des Atemzugvolumens zu einer erhöhten Atemtätigkeit kommt ( „Vorstartzustand“(43)), sollten die Probanden zunächst ruhig auf dem Fahrradergometer sitzen, bis die Mehratmung abklang (Kriterium:  $\text{RQ} < 1,0$ ). Es folgten Blutdruckmessung nach der Methode von Riva-Rocci, Blutgasanalyse vom hyperämisierten Ohrläppchen und eine EKG-Registrierung ( 50 mm/s Papiergeschwindigkeit) zur Bestimmung der Ruhewerte jeweils zweimal im Abstand von einer Minute. Wenn der RQ das oben genannte Kriterium erfüllte, erfolgte der Start des

modifizierten Belastungsprotokolls „Norm 2“. Dieses Protokoll war im PC des EOS Sprint gespeichert und jeweils abrufbereit.

#### 3.6.4. PHASE 2: REFERENZPHASE, RUHEPHASE

Weiterhin saßen die Probanden für eine Minute still, um dann ohne Belastung bei 0 Watt auf dem Fahrradergometer zu treten. Es folgte jeweils einmal die Aufnahme von Referenzwerten für den Blutdruck und die EKG-Registrierung.

#### 3.6.5. PHASE 3: AUSBELASTUNG

Ausbelastung in Zwei-Minuten-Stufen, beginnend mit 0 Watt. 15 Sekunden vor Ende jeder Belastungsstufe erfolgte die manuelle Blutdruckmessung und EKG-Registrierung. Die Messung, Aufzeichnung, Berechnung und Speicherung der übrigen physiologischen Daten erfolgte PC gesteuert alle 30 Sekunden. Die geforderte Leistung wurde vom EOS Sprint gesteuert, automatisch um jeweils 30 Watt gesteigert.

##### 3.6.5.1. *Ende der Testphase*

Die Testphase endete mit dem Abbruch der Arbeit.

Der Patient teilte durch vorher verabredete Zeichen mit, ob er sich wohl fühle, Angina pectoris, Dyspnoe oder Erschöpfung der Muskulatur bemerke.

Der Abbruch der Ausbelastung erfolgte nach zuvor festgelegten und im Folgenden aufgeführten Kriterien entweder durch den Patienten selbst ( subjektive Kriterien) oder bei Auftreten eines der ergometrischen, objektiven Abbruchkriterien.

##### 3.6.5.2. *Abbruchkriterien*

Objektiver Art:

1. Blutdruckanstieg über 230 mmHg systolisch und /oder 115 mmHg diastolisch
2. signifikante Ischämiezeichen im EKG
3. komplexe Herzrhythmusstörungen.

Subjektiver Art:

1. allgemeine und/oder periphere muskuläre Erschöpfung

2. Bein-, Muskel- und Gelenkschmerzen
3. Dyspnoe
4. Angina pectoris
5. Beschwerden durch das Mundstück
6. Beschwerden durch unbequemes Sitzen auf dem Fahrradergometer
7. Angst.

#### 3.6.6. PHASE 4: ERHOLUNGSPHASE

Unmittelbar nach dem Abbruch der Arbeit erfolgte eine Blutdruckmessung und EKG-Registrierung. Nach einer weiteren Minute zusätzlich eine Blutentnahme vom Ohrläppchen zur Blutgasanalyse. Danach erfolgte Sitzen oder langsames Treten auf dem Fahrradergometer ohne Belastung ( 0 Watt) für insgesamt zehn Minuten nach Abbruch der Arbeit. Nach drei, fünf und zehn Minuten wurde eine Blutdruck- und EKG-Registrierung durchgeführt. Nach zehn Minuten erfolgte zusätzlich eine Blutgasanalyse, wenn nach Abbruch der Arbeit ein Abfall des BE (base excess) um mehr als zwei Einheiten gegenüber dem Ruhewert festgestellt wurde. Im Anschluss daran wurden die Gründe für den Abbruch protokolliert.

#### 3.7. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Computerprogrammes „Microsoft Excel“ statistisch ausgewertet. Wir errechneten dabei lineare Regressionsanalysen, um die Frage einer Beziehung zwischen zwei untersuchten Größen zu analysieren. Die Nullhypothese  $H_0$  für eine lineare Regressionsanalyse besagt, dass in der untersuchten Grundgesamtheit keine Beziehung zwischen den beiden untersuchten Größen besteht. Die Alternativhypothese besagt, dass eine Beziehung zwischen den untersuchten Größen vorliegt.

Das Ergebnis der linearen Regressionsanalyse besteht in der Angabe des Korrelationskoeffizienten und der Irrtumswahrscheinlichkeit. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $P < 0,05$  wurde die  $H_0$ -Hypothese verworfen und das Ergebnis als statistisch signifikant betrachtet.

Des Weiteren haben wir mit einem Student-T-Test für paarige Stichproben die Erwartungswerte von zwei verbundenen, normalverteilten Stichproben miteinander verglichen. Für einen Student-T-Test für paarige Stichproben lautet die  $H_0$ -Hypothese, dass die Erwartungswerte der beiden Stichproben sich nicht unterscheiden. Die Alternativhypothese dagegen postuliert unterschiedliche Erwartungswerte für die beiden Stichproben. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  wurde die  $H_0$ -Hypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. ALLGEMEINES

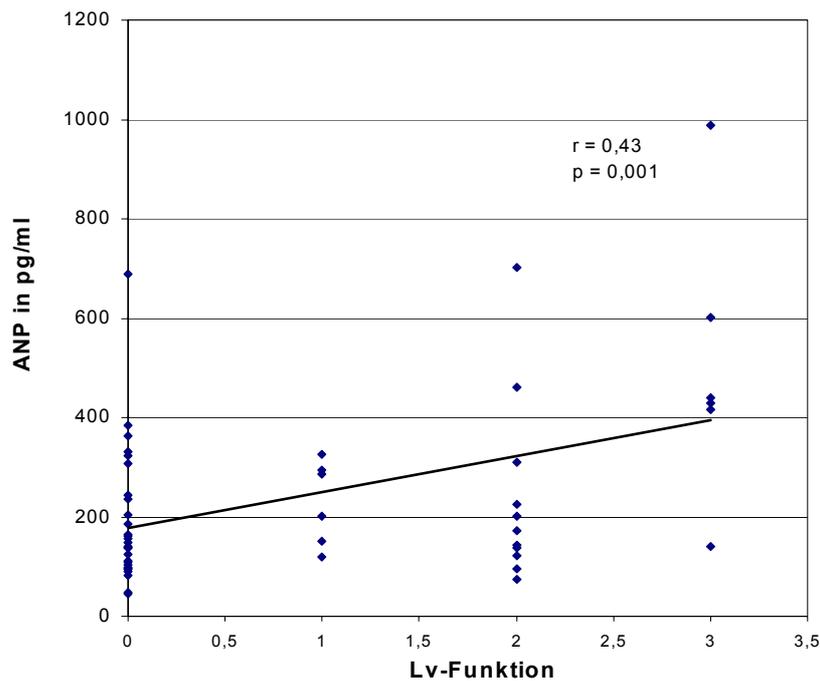
Tabelle 1 gibt einen Überblick über die von uns im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten.

|                               | Linksherzkatheter | Rechtsherzkatheter | Spiroergometrie |
|-------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------|
| <b>Anzahl der Patienten</b>   | 29                | 16                 | 7               |
| <b>Geschlecht, männlich</b>   | 25                | 8                  | 5               |
| <b>Geschlecht, weiblich</b>   | 4                 | 8                  | 2               |
| <b>Alter in Jahren m (SD)</b> | 58,6 ( 7,5 )      | 59,6 ( 14,29 )     | 62,6 ( 5,09 )   |
| <b>Größe in cm m (SD)</b>     | 171 ( 7,7 )       | 170 ( 9,7 )        | 166 ( 6,4 )     |
| <b>Gewicht in kg m (SD)</b>   | 79,9 ( 12,93 )    | 73,1 ( 11,08 )     | 76,1 ( 8,07 )   |

Tabelle 1 Anthropometrische Daten der Studienpopulationen

Dabei ist zu beachten, dass die Studiengruppe „Spiroergometrie“ einer Teilmenge der Studiengruppe „Linksherzkatheter“ entspricht. Bei den Patienten dieser Studiengruppen handelt es sich vorwiegend um Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung oder dem Verdacht darauf (vgl. Tabelle 2 und Tabelle 5). Bei den Patienten der Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“ spielte die Frage einer koronaren Herzerkrankung keine Rolle (vgl. Tabelle 9).

Teilt man die ANP-Werte nach der linksventrikulären Funktion ein, so läßt sich folgern, dass das ANP signifikant von der linksventrikulären Pumpfunktion beeinflusst wird ( $p = 0,01$ ) und dass es bei starker Einschränkung der linksventrikulären Funktion immer deutlich ansteigt.



**Abbildung 3 Grad der Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion in Beziehung zum ANP-Spiegel**

Dargestellt wurden alle vorhandenen Daten aus der Studiengruppe „Linksherzkatheter“, Studiengruppe „Spiroergometrie“, Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“- Auf der x-Achse wurde die linksventrikuläre Funktion in die Klassen 0 = normal, 1 = leicht eingeschränkt, 2 = mäßig eingeschränkt und 3 = stark eingeschränkt eingeteilt.

#### 4.2. STUDIENGRUPPE „LINKSHERZKATHETER“

##### 4.2.1. ANTHROPOMETRISCHE DATEN

Die anthropometrischen Daten der Studiengruppe Linksherzkatheter sind in Tabelle 1 dargestellt. Das Verhältnis aus Männern und Frauen von 25:4 entspricht dem unterschiedlichen Risiko von Männern und Frauen für eine kardiovaskuläre Erkrankung.

Wie aus Tabelle 2 zu erkennen ist, litten circa zwei Drittel der Patienten an einer koronaren Herzerkrankung, welche letztlich die Symptomatik der Patienten erklärte. Die übrigen 31 % der Patienten der Studiengruppe wurden teilweise auf Grund von Rhythmusstörungen oder pectanginösen Beschwerden, die zum Teil auf eine Koronarsklerose und zum Teil auf eine hypertensive Entgleisung zurückzuführen waren, mit in die Studie aufgenommen. Ein Drittel

der Patienten hatte als eine weitere Grunderkrankung eine arterielle Hypertonie, und ca. ein Sechstel der Patienten dieser Studiengruppe litt an einem Diabetes mellitus.

|                                | ja          | nein        | keine Angaben |
|--------------------------------|-------------|-------------|---------------|
| <b>Koronare Herzerkrankung</b> | 20 ( 69% )  | 9 ( 31% )   |               |
| <b>Arterielle Hypertonie</b>   | 10 ( 34 % ) | 15 ( 52 % ) | 4 ( 14 % )    |
| <b>Diabetes mellitus</b>       | 5 ( 17 % )  | 18 ( 62 % ) | 6 ( 21 % )    |

Tabelle 2 Haupt- und Nebendiagnosen der Studiengruppe „Linksherzkatheter“.  
Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die prozentuale Gewichtung des jeweiligen Merkmals in der Studiengruppe „Linksherzkatheter“.

#### 4.2.2. ANP-WERTE

Die ANP-Werte in dieser Studiengruppe lagen bei durchschnittlich 202 pg/ml. Somit lagen die Werte durchschnittlich deutlich oberhalb des oberen Normbereichs (bis 111 pg/ml), 20 von 29 Patienten wiesen einen erhöhten Wert auf. Bei jedem Patienten wurden die gemessenen ANP-Werte in Zusammenhang mit der linksventrikulären Funktion und mit dem Status der Herzkranzgefäße, ausgedrückt als Koroscore, gebracht.

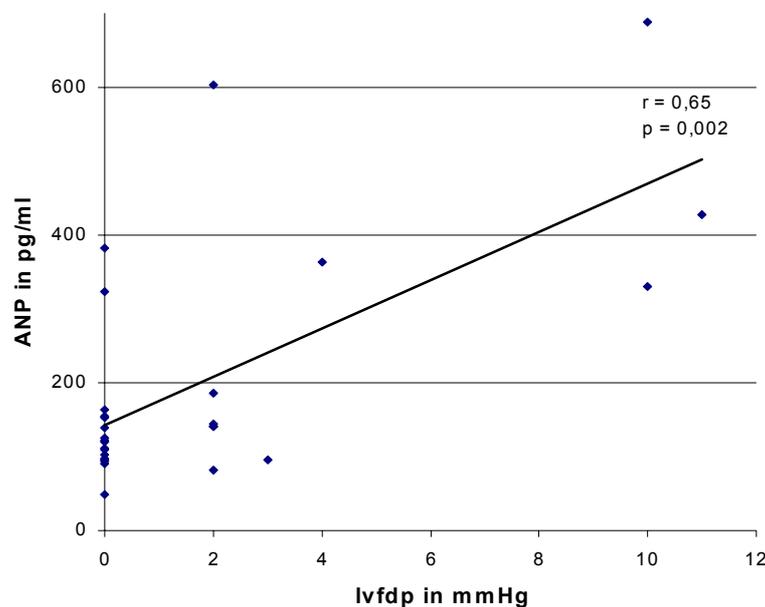
#### Linksventrikuläre Funktion

|                           | normal        | leicht<br>eingeschränkt | mäßig<br>eingeschränkt | stark<br>eingeschränkt |
|---------------------------|---------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| n                         | 19            | 2                       | 5                      | 3                      |
| <b>Koroscore m (SD)</b>   | 34,21 (32,85) | 26,25 (37,12)           | 75,7 (25,4)            | 150,67 (85,97)         |
| <b>LVFDP m (SD)</b>       | 1,63 (3,15)   | 0,0 (0,0)               | 1,25 (1,5)             | 6,67 (8,08)            |
| <b>LVEDP m (SD)</b>       | 11,58 (6,11)  | 9,5 (4,95)              | 11,40 (1,95)           | 18,0 (12,77)           |
| <b>ANP, pg/ml, m (SD)</b> | 194 (158,02)  | 136,00 (22,63)          | 144,66 (48,28)         | 390,00 (233,33)        |

Tabelle 3 Übersicht über die Testdaten und Ergebnisse der Studiengruppe Linksherzkatheter.  
Der ANP-Wert wurde jeweils aus der V. cubitalis entnommen und in pg/ml angegeben. Es wurden der linksventrikuläre frühdiastolische (lvfdp, mmHg) und linksventrikuläre enddiastolische (lvedp, mmHg) Druck, während der Herzkatheteruntersuchung ermittelt und in mmHg angegeben. Der Koroscore wurde nach den Ausführungen von G. G. Gensini auf der Grundlage des Koronarangiographiebefundes berechnet.

Es fällt auf, dass der Mittelwert der ANP-Werte von Patienten mit normaler linksventrikulärer Funktion etwas höher lag, als von Patienten mit leicht und mäßig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion. Dies ist im Wesentlichen durch einen Patienten zu erklären, welcher mit einem akuten Myokardinfarkt bei normaler linksventrikulärer Funktion in die Studie eingeschlossen wurde. Er wies einen auf 688 pg/ml stark erhöhten ANP-Wert auf.

#### 4.2.2.1. ANP im Zusammenhang mit dem linksventrikulären früh- und enddiastolischen Druck



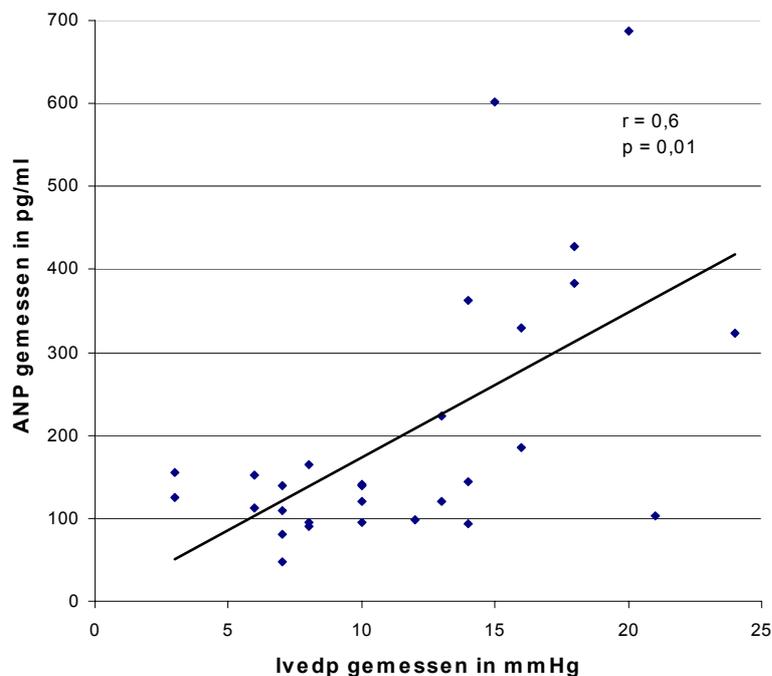
**Abbildung 4 Korrelation zwischen dem linksventrikulärem frühdiastolischen Druck der Studiengruppe „Linksherzkatheter“ und ANP.**

Es besteht eine positive Korrelation zwischen den bei der Herzkatheteruntersuchung gemessenen linksventrikulären frühdiastolischen Drücken (lvfdp, mmHg) und den gemessenen ANP-Werten die aus der V. cubitalis entnommen wurden.

Im Rahmen der Koronarangiographie wurden die linksventrikulären früh- und enddiastolischen Drücke gemessen.

Betrachtet man im folgenden den linksventrikulären frühdiastolischen Druck in Zusammenhang mit dem bei der stationären Aufnahme bestimmten ANP-Wert aus der Vena cubitalis, so findet sich eine signifikante positive Korrelation mit  $r = 0,65$ ,  $p = 0,002$ .

Eine Gegenüberstellung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes mit den gemessenen ANP-Werten ergibt ebenfalls eine positive Korrelation mit  $r = 0,60$  und einem  $p = 0,01$ .



**Abbildung 5 Korrelation zwischen linksventrikulärem enddiastolischem Druck der Studiengruppe „Linksherzkatheter“ und ANP**

Die bei der Herzkatheteruntersuchung gemessenen linksventrikulären enddiastolischen Drücke (lvedp, mmHg) und die aus der Vena cubitalis gemessenen ANP-Werte (pg/ml) haben eine positive Korrelation zueinander.

Der linksventrikuläre früh- und der enddiastolische Druck korrelieren gleichermaßen signifikant mit den ANP-Werten. Je höher der linksventrikuläre früh- oder enddiastolische Druck ist, desto größer sind die ANP-Werte (vgl. Abbildungen 4 und 5). Unterhalb eines LVEDP von ca. 12 mmHg sind keine deutlich erhöhten ANP-Werte zu beobachten.

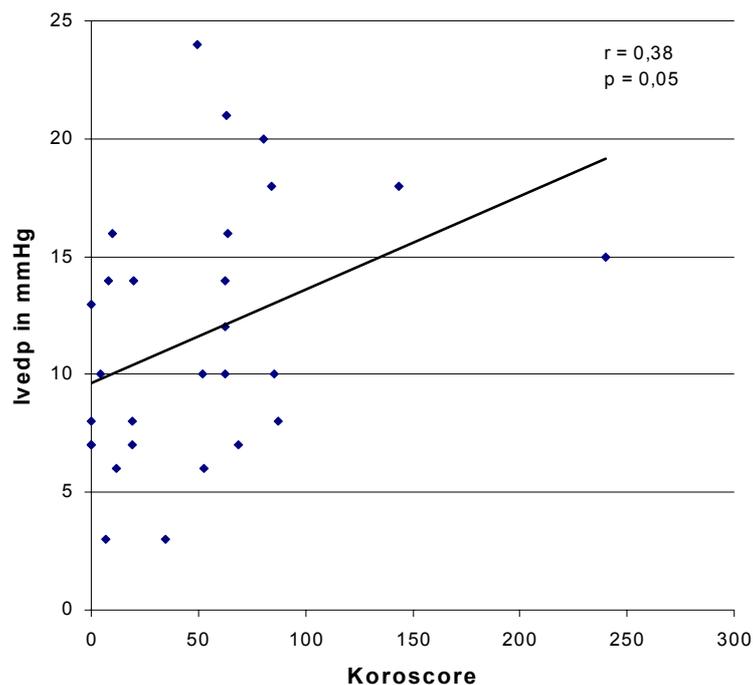
#### 4.2.2.2. ANP im Zusammenhang mit dem Schweregrad der koronaren Herzkrankheit

Um den Schweregrad der koronaren Herzkrankheit interindividuell vergleichen zu können, haben wir auf der Grundlage der vorhandenen Koronarangiographiebefunde und des von

Professor G. G. Gensini beschriebenen Schemas zur Bewertung einer obstruktiven Läsion der Koronargefäße (17) für jeden Patienten einen sogenannten „Koroscore“ ermittelt (vgl. dazu Kapitel „Methodik“ – Linksherzkatheteruntersuchung – Berechnete Größen der Koronarangiographie). Diesem Koroscore stellen wir zunächst die linksventrikulären enddiastolischen Drücke gegenüber, in einem weiteren Schritt die ANP-Werte.

#### 4.2.2.3. Koroscore im Verhältnis zum linksventrikulären enddiastolischen Druck (lvedp)

In der graphischen Darstellung des Koroscores zu lvedp wird deutlich, dass eine schwache positive Korrelation besteht,  $r = 0,38$  allerdings mit statistischer Signifikanz ( $p = 0,05$ ).



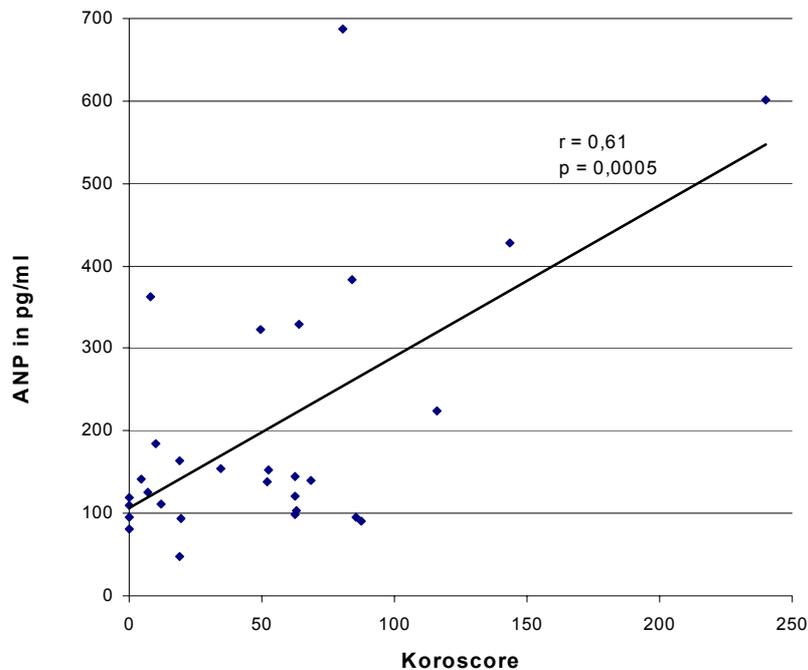
**Abbildung 6** Korrelation zwischen dem „Koroscore“ und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (lvedp) der Studiengruppe „Linksherzkatheter“.

Der „Koroscore“ stellt den Schweregrad der koronarangiographisch beschriebenen Stenosen dar.

Je höher der Koroscore bei einem Patienten ist, also auch je schwerwiegender seine koronare Herzerkrankung ist, desto höher der lvedp sein wird. Der niedrige Korrelationskoeffizient

deutet darauf hin, dass außer dem Koroscore weitere Faktoren wesentlich den Ivedp beeinflussen.

#### 4.2.2.4. Koroscore im Verhältnis zu ANP



**Abbildung 7 Korrelation zwischen dem „Koroscore“ in Bezug auf die gemessenen ANP-Werte der Studiengruppe „Linksherzkatheter“.**

Der für jeden Patienten aus dem Koronarangiographiebefund ermittelte „Koroscore“, als Maß für den Grad der koronaren Herzerkrankung, wird hier den ANP- Werten (pg/ml) gegenübergestellt, die bei den Patienten zu Beginn ihres stationären Aufenthaltes aus den Vena cubitalis entnommen wurden (siehe Text).

Aus dem Diagramm wird ersichtlich, dass mit steigendem Koroscore auch der entsprechende ANP-Wert ansteigt. Der Korrelationskoeffizient für diese Beziehung ist  $r = 0,61$  mit  $p = 0,0005$ . Das heißt, dass mit steigendem Ausmaß der Koronarstenosen die ANP-Sekretion steigt und umgekehrt, dass im untersuchten Kollektiv ein hoher ANP Wert auf eine schwere koronare Herzkrankheit hinweist.

#### 4.2.2.5. *Therapeutische Maßnahmen*

Bei einem Teil der Patienten der Studiengruppe „Linksherzkatheter“ haben wir einen Bezug zwischen den therapeutischen Maßnahmen und den vor und nach den Maßnahmen gemessenen ANP-Werten hergestellt.

| <b>therapeutische Maßnahmen</b> | <b>Anzahl n</b> | <b>ANP vor</b> | <b>ANP nach</b> | <b>Koroscore vor</b> | <b>Koroscore nach</b> |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Konservative Therapie</b>    | 8               |                |                 |                      |                       |
| mean                            |                 | 204,375        | 240,5           | 46,3125              | keine Angaben         |
| SD                              |                 | 129,64         | 194,39          | 55,28                |                       |
| <b>PTCA</b>                     | 5               |                |                 |                      |                       |
| mean                            |                 | 273,82         | 301             | 42,8                 | 14,8                  |
| SD                              |                 | 248,64         | 215,7           | 27,62                | 16,66                 |
| <b>ACB</b>                      | 3               |                |                 |                      |                       |
| mean                            |                 | 279            | 311,67          | 130                  | keine Angaben         |
| SD                              |                 | 280,98         | 162,8           | 96,08                |                       |
| <b>Gesamt</b>                   | 16              |                |                 |                      |                       |

Tabelle 4 Therapeutische Maßnahmen und deren Effekt auf die koronare Herzkrankheit und die ANP-Konzentration der Studiengruppe Linksherzkatheter.

Dabei entspricht „ANP vor“ und „Koroscore vor“ den Werten vor der entsprechenden therapeutischen Maßnahme. Die ANP-Werte wurden aus der V. cubitalis abgenommen und in pg/ml gemessen. PTCA steht für percutane transluminale Koronarangioplastie und ACB für aortocoronaren Bypass.

Interessanterweise wurde nach den therapeutischen Interventionen kein Abfall der ANP-Werte festgestellt, auch dann nicht, wenn nach einer percutanen transluminalen Koronarangioplastie sich der Koroscore deutlich verbesserte.

#### 4.3. STUDIENGRUPPE „SPIROERGOMETRIE“

##### 4.3.1. ANTHROPOMETRISCHE DATEN

Die Alterszusammensetzung und die Verteilung nach Geschlechtszugehörigkeit in dieser Patientengruppe kann der Tabelle 1 der anthropometrischen Daten der Studienpopulationen entnommen werden. Der Tabelle 5 ist zu entnehmen, dass in dieser Patientengruppe 6 der 7 Patienten eine koronarangiographisch nachgewiesene koronare Herzerkrankung hatten. 2

Patienten dieser Studiengruppe hatten eine arterielle Hypertonie, 1 Patient einen Diabetes mellitus.

|                              | ja         | nein       |
|------------------------------|------------|------------|
| <b>Herzerkrankung</b>        |            | 1 (14,3 %) |
| <b>KHK</b>                   | 6 (85,7 %) |            |
| <b>Arterielle Hypertonie</b> | 2 (28,6 %) | 5 (71,4 %) |
| <b>Diabetes mellitus</b>     | 1 (14,3 %) | 6 (85,7 %) |

Tabelle 5 Klinische Charakteristika der Studiengruppe Spiroergometrie  
Die Diagnose „Herzerkrankung – KHK“ erfolgte nach Beurteilung der Koronarangiographie. Die Zahlen in Klammern bezeichnen den prozentualen Anteil in Bezug auf die Studiengruppe „Spiroergometrie“. Die Abkürzung „KHK“ steht für koronare Herzkrankheit.

Vor der spiroergometrischen Untersuchung waren die Patienten bestimmten medikamentösen oder interventionellen Maßnahmen unterzogen worden (siehe Tabelle 6). Danach waren alle Patienten frei von pectanginösen Beschwerden.

| Intervention                 | Häufigkeit |
|------------------------------|------------|
| <b>Konservative Therapie</b> | <b>4</b>   |
| <b>PTCA</b>                  | <b>3</b>   |
| <b>ACB</b>                   | <b>0</b>   |
| Gesamtzahl der Patienten     | 7          |

Tabelle 6 Intervention vor Spiroergometrie  
Die Abkürzung „PTCA“ steht für percutane transluminale Koronarangioplastie, die Abkürzung „ACB“ für aortocoronaren Bypass.

#### 4.3.2. MITTELWERTE UND STANDARDABWEICHUNGEN:

Während der spiroergometrischen Untersuchung wurden von uns kardiale und metabolische Parameter sowohl in Ruhe als auch bei maximaler Belastung gemessen.

| Patient                    | hrruhe | po2ruhe | ANPRuhe | hrmax ist | hrmax soll | po2max | ANP Belastung | vo2max ist | vo2max soll |
|----------------------------|--------|---------|---------|-----------|------------|--------|---------------|------------|-------------|
| 1                          | 80,00  | 63,50   | 139,00  | 89,00     | 164,00     | 74,60  | 132,00        | 1,08       | 2,14        |
| 2                          | 70,00  | 70,70   | 201,00  | 112,00    | 164,00     | 88,50  | 345,00        | 1,00       | 1,44        |
| 3                          | 96,00  | 68,30   | 162,00  | 120,00    | 166,00     | 77,50  | 204,00        | 1,12       | 1,97        |
| 4                          | 77,00  | 78,00   | 45,00   | 118,00    | 165,00     | 96,30  | 106,00        | 1,81       | 2,03        |
| 5                          | 67,00  | 72,20   | 75,00   | 122,00    | 161,00     | 86,30  | 129,00        | 1,70       | 1,47        |
| 6                          | 76,00  | 77,80   | 149,00  | 138,00    | 161,00     | 86,40  | 216,00        | 1,83       | 1,49        |
| 7                          | 83,00  | 99,30   | 327,00  | 122,00    | 163,00     | 89,10  | 617,00        | 1,06       | 1,60        |
| <b>Mittelwert</b>          | 78,43  | 75,69   | 156,86  | 117,29    | 163,43     | 85,53  | 249,86        | 1,37       | 1,73        |
| SD                         | 9,50   | 11,60   | 91,76   | 14,77     | 1,90       | 7,34   | 180,87        | 0,39       | 0,30        |
| n                          | 7,00   | 7,00    | 7,00    | 7,00      | 7,00       | 7,00   | 7,00          | 7,00       | 7,00        |
| <b>95% KI</b>              | 7,04   | 8,59    | 67,97   | 10,94     | 1,41       | 5,43   | 133,99        | 0,29       | 0,22        |
| <b>99% KI</b>              | 9,25   | 11,29   | 89,33   | 14,38     | 1,85       | 7,14   | 176,09        | 0,38       | 0,29        |
| <b>99,9% KI</b>            | 11,82  | 14,43   | 114,12  | 18,37     | 2,37       | 9,12   | 224,95        | 0,48       | 0,37        |
| <b>r vs. ANP ruhe</b>      | 0,30   | 0,62    | 1,00    | 0,06      | 0,00       | -0,09  | 0,95          | -0,68      | -0,31       |
| <b>r vs. delta ANP</b>     | -0,01  | 0,88    | 0,82    | 0,30      | -0,12      | 0,46   | 0,96          | -0,34      | -0,49       |
| <b>r vs. ANP ratio</b>     | -0,34  | 0,56    | -0,12   | 0,40      | -0,01      | 0,97   | 0,18          | 0,42       | -0,23       |
| <b>r vs. Koroscore</b>     | -0,69  | -0,17   | -0,02   | -0,01     | -0,17      | 0,34   | 0,08          | -0,13      | -0,63       |
| <b>t-test</b>              |        |         |         |           |            |        |               |            |             |
| <b>hrruhe vs. hrmaxist</b> | 0,001  |         |         |           |            |        |               |            |             |
| <b>pO2ruhe vs. pO2max</b>  | 0,04   |         |         |           |            |        |               |            |             |
| <b>ANPRuhe vs. ANPmax</b>  | 0,05   |         |         |           |            |        |               |            |             |

Tabelle 7 Kardiale und metabolische Parameter und ANP bei Ruhe und maximaler Belastung.

Dabei wurden folgende Daten durch die Spiroergometrie erhoben: Ruheherzfrequenz (hrruhe in beats per minute (bpm)), maximale Herzfrequenz bei Belastung (hrmaxist in bpm), arterielle Sauerstoffsättigung in Ruhe (pO2Ruhe in mmHg), arterielle Sauerstoffsättigung nach Belastung (pO2 max in mmHg) und die maximale Sauerstoffaufnahme (VO2maxist in l/min). ANP wurde einmal unter Ruhebedingungen und nach maximaler Belastung aus der V. cubitalis abgenommen und in pg/ml angegeben.

| Patient                     | relvo2max | relhrmax | delta hr | delta pO2 | delta ANP | ANP ratio |
|-----------------------------|-----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 1                           | 0,69      | 0,54     | 9,00     | 11,10     | -7,00     | 0,95      |
| 2                           | 0,57      | 0,68     | 42,00    | 17,80     | 144,00    | 1,72      |
| 3                           | 0,89      | 0,72     | 24,00    | 9,20      | 42,00     | 1,26      |
| 4                           | 1,16      | 0,72     | 41,00    | 18,30     | 61,00     | 2,36      |
| 5                           | 1,23      | 0,76     | 55,00    | 14,10     | 54,00     | 1,72      |
| 6                           | 0,66      | 0,86     | 62,00    | 8,60      | 67,00     | 1,45      |
| 7                           | 0,79      | 0,75     | 39,00    | -10,20    | 290,00    | 1,89      |
| <b>Mittelwert</b>           | 0,86      | 0,72     | 38,86    | 9,84      | 93,00     | 1,62      |
| SD                          | 0,25      | 0,10     | 17,90    | 9,65      | 97,67     | 0,45      |
| n                           | 7,00      | 7,00     | 7,00     | 7,00      | 7,00      | 7,00      |
| <b>95% KI</b>               | 0,19      | 0,07     | 13,26    | 7,15      | 72,35     | 0,33      |
| <b>99% KI</b>               | 0,25      | 0,09     | 17,43    | 9,39      | 95,09     | 0,44      |
| <b>99,9% KI</b>             | 0,31      | 0,12     | 18,99    | 12,00     | 121,47    | 0,57      |
| <b>r vs. ANP<br/>ruhe</b>   | -0,60     | 0,04     | -0,11    | -0,82     | 0,82      | -0,12     |
| <b>r vs. Delta-<br/>ANP</b> | -0,22     | 0,29     | 0,25     | -0,71     | 1,00      | 0,45      |
| <b>r vs. ANP<br/>ratio</b>  | 0,50      | 0,40     | 0,51     | 0,06      | 0,45      | 1,00      |
| <b>r vs.<br/>Koroscore</b>  | -0,11     | -0,01    | 0,36     | 0,46      | 0,18      | 0,27      |

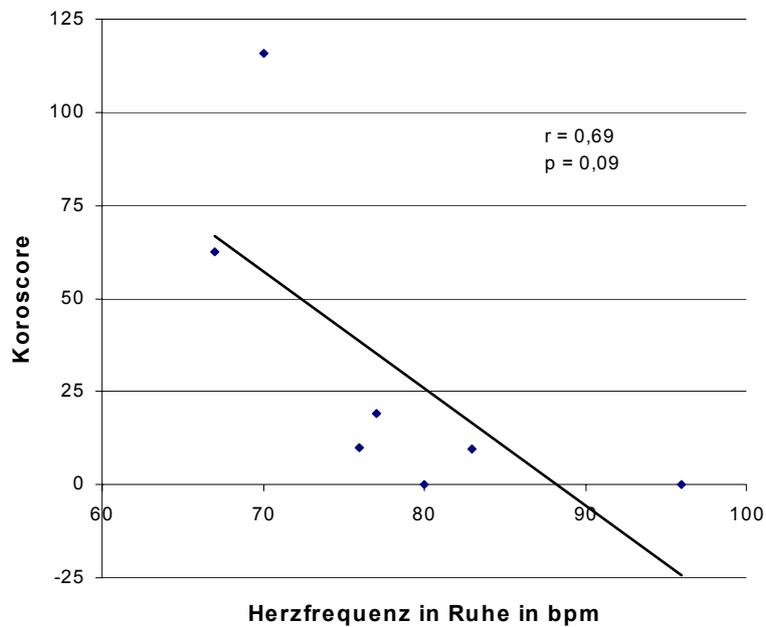
Tabelle 8 Effekte der Belastung auf kardiale und metabolische Parameter und das ANP.

Berechnet wurden folgende Parameter: die maximal aufgenommene Sauerstoffmenge bei Belastung in Prozent des Sollwertes (relVO2maxsoll in %), die maximale Herzfrequenz bei Belastung in Prozent des Sollwertes (relhrmax), die Differenz aus Herzfrequenz bei maximaler Belastung abzüglich der Ruheherzfrequenz (delta hr), die Differenz der arteriellen Sauerstoffsättigung bei Belastung abzüglich des Wertes in Ruhe ( delta PO2 in mmHg, gemessen aus dem hyperämisierten Ohrläppchen des Patienten), die Differenz der ANP-Werte bei Belastung abzüglich des Wertes in Ruhe (Delta-ANP in pg/ml, Blutentnahme aus V. cubitalis) und das Verhältnis des ANP-Wertes bei Belastung zum ANP-Wert in Ruhe (ANP-ratio).

### 4.3.3.

### DARSTELLUNG DER KORRELATIONEN:

#### 4.3.3.1. Ruheherzfrequenz im Bezug zum Koroscore



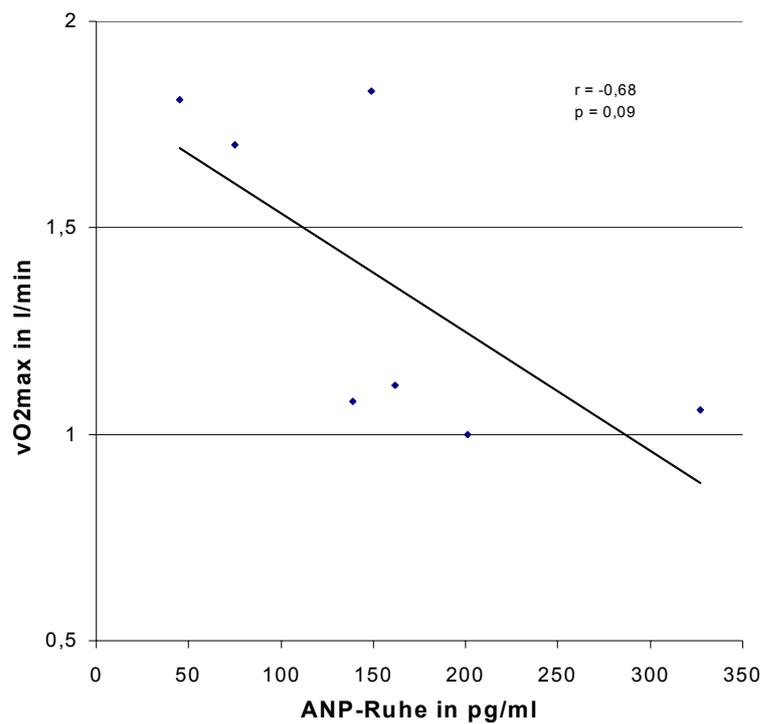
**Abbildung 8** Korrelation der Ruheherzfrequenz mit dem „Koroscore“.

Es wurde die Herzfrequenz in Ruhe gemessen in Schläge pro Minute (bpm). Der Koroscore wurde aus einer vorliegenden Koronarangiographie ermittelt.

Die Ruheherzfrequenz war negativ mit dem Koroscore korreliert ( $r = 0,69$ ,  $p = 0,09$ ). Zu dieser Korrelation trugen besonders zwei Patienten mit hohem Koroscore bei, die jeweils unter hochdosiertem Betablocker standen.

#### 4.3.3.2. *Beziehung zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Belastung und dem ANP-Ruhewert*

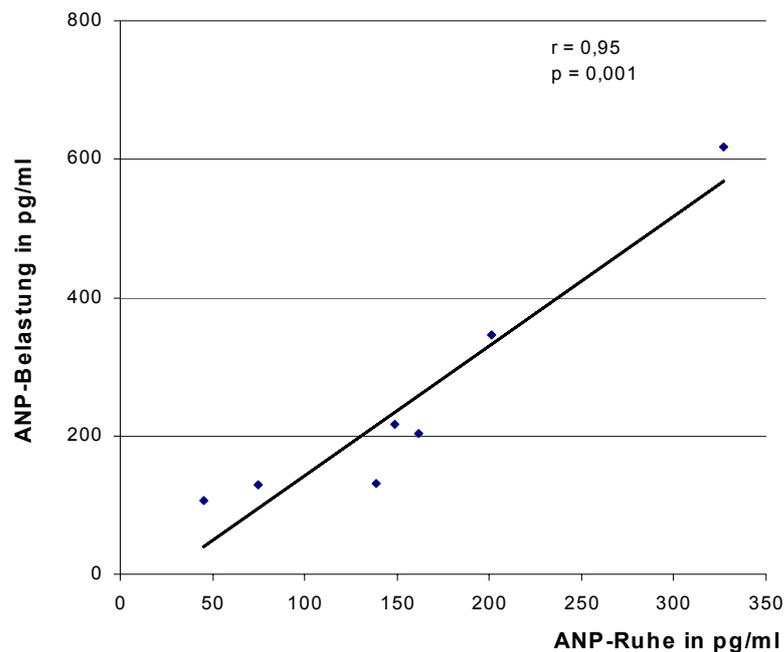
Die Korrelation zwischen der maximalen O<sub>2</sub>-Aufnahme bei Belastung und dem ANP-Wert in Ruhe war negativ ( $r = -0,68$ ;  $p = 0,09$ ) und verfehlte knapp die statistische Signifikanz.



**Abbildung 9** Korrelation zwischen ANP-Ruhe und der VO<sub>2</sub>max. Dem Ruhe-ANP-Wert (pg/ml) wird die bei der Spiroergometrie tatsächlich aufgenommene maximale Sauerstoffaufnahme (l/min) gegenübergestellt.

#### 4.3.3.3. Verhältnis von ANP unter Ruhebedingungen zu ANP unter Belastungsbedingungen

Durch die spiroergometrische Belastung veränderte sich der ANP-Spiegel. Vergleicht man die ANP-Werte vor und nach der Belastungsuntersuchung, so ist der Mittelwert von ANP-Ruhe bei 157 mit einer SD von  $\pm 92$  auf einen Mittelwert von 250 mit einer SD von  $\pm 181$  bei Belastung angestiegen.

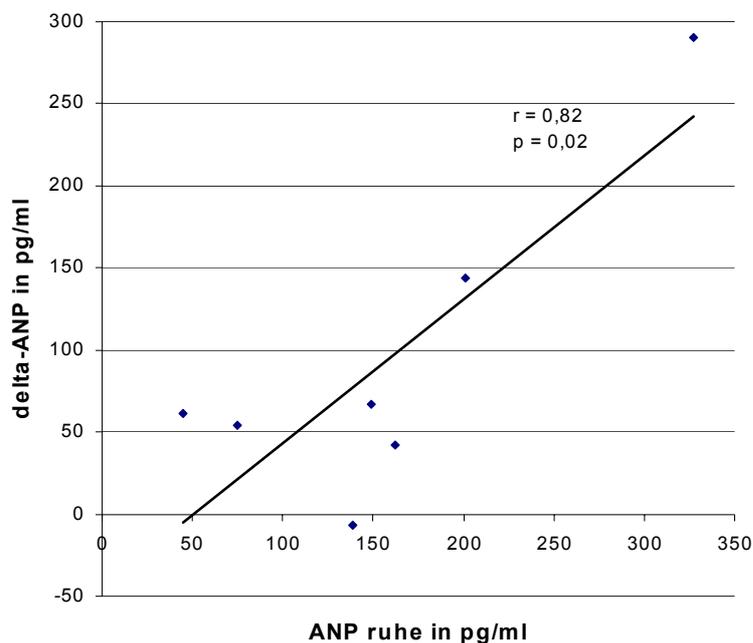


**Abbildung 10** Korrelation zwischen ANP unter Ruhebedingungen und ANP nach Spiroergometrie. Die ANP-Werte (pg/ml) wurden einmal unter Ruhebedingungen und nochmals unmittelbar nach Belastung jeweils aus der V. cubitalis abgenommen.

Es zeigt sich eine positive Korrelation ( $r = 0,95$ ;  $p < 0,001$ ) zwischen den ANP-Werten bei Ruhe und bei Belastung.

#### 4.3.3.4. Korrelation der Differenz von ANP bei Belastung zu ANP bei Ruhe (Delta-ANP) zu ANP in Ruhe

Die Größe des ANP-Anstiegs haben wir als Delta-ANP bezeichnet, was der Differenz zwischen ANP-Belastung und ANP-Ruhe entspricht. Der Mittelwert von Delta-ANP beträgt 93 pg/ml mit einer SD von  $\pm 98$  pg/ml.



**Abbildung 11 Korrelation zwischen ANP unter Ruhebedingungen und dem Anstieg unter Belastung. Dem unter Ruhebedingungen aus der V. cubitalis gewonnenen ANP-Wert (pg/ml) wird die Differenz der ANP-Werte unter Belastungsbedingungen abzüglich der Werte unter Ruhebedingungen (Delta-ANP), jeweils aus V. cubitalis in pg/ml, gegenübergestellt.**

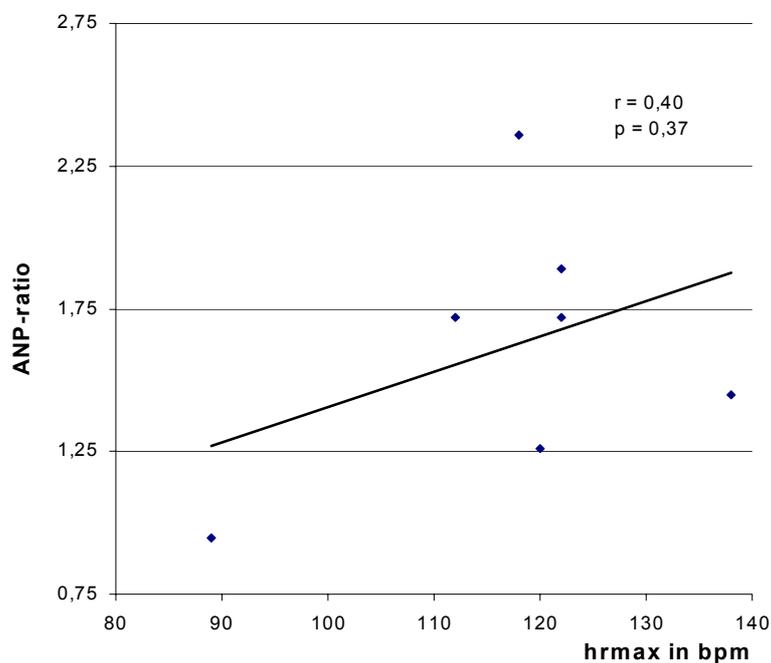
Um zu klären, ob die Größe des ANP-Anstiegs unter Belastung vom Ruhewert des ANP-Spiegels abhängt, haben wir die Korrelation von Delta-ANP zu ANP-Ruhe untersucht.

Delta-ANP korreliert mit den Ruhewerten von ANP positiv, mit  $r = 0,82$  und  $p = 0,02$ .

Das heißt: Die Differenzen zwischen ANP unter Belastung und in Ruhe (Delta-ANP) werden um so größer, je höher der Ruhewert ist.

#### 4.3.3.5. Verhältnis des Quotienten von ANP unter Belastungsbedingungen zu ANP unter Ruhebedingungen, zu der maximalen Herzfrequenz bei Belastung

Im folgenden untersuchten wir die Frage, ob der Grad der Ausbelastung Auswirkungen auf den Anstieg des ANP-Spiegels hat. Wir haben dazu ANP-ratio, also das Verhältnis von ANP-Belastung zu ANP-Ruhe, mit der bei der Untersuchung gemessenen maximalen Herzfrequenzen in Verbindung gebracht.



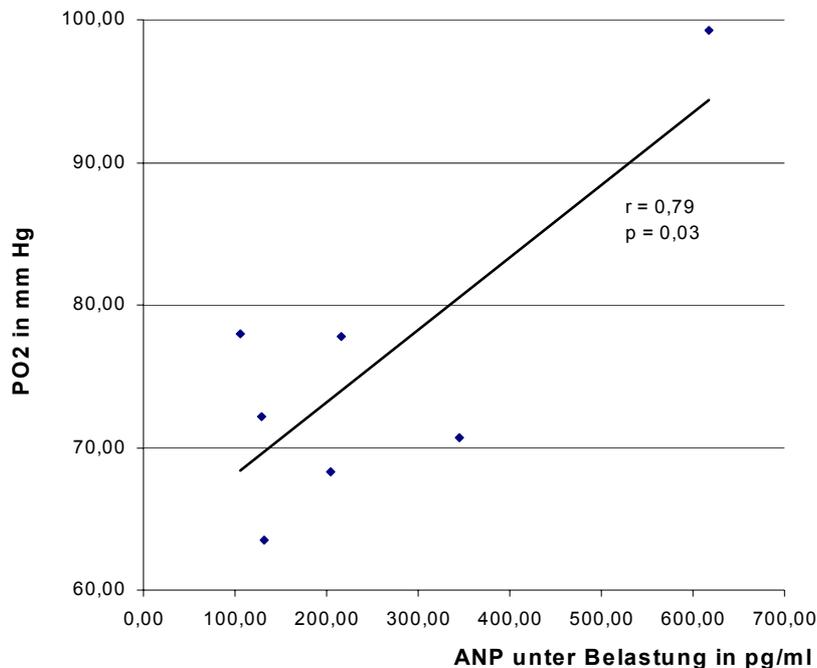
**Abbildung 12 Korrelation zwischen der maximalen Herzfrequenz und dem relativen ANP-Anstieg unter Belastung**

Die ANP-ratio entspricht dem Quotient des ANP-Wertes nach Belastung durch den ANP-Wert unter Ruhebedingungen,

Wie dem Diagramm zu entnehmen ist, korreliert der prozentuale Anstieg ANP-ratio ( $r = 0,40$ ) mit der maximalen Herzfrequenz positiv, allerdings nicht signifikant.

#### 4.3.3.6. *Verhältnis von ANP-Belastung zum arteriellen Sauerstoffpartialdruck in Ruhe*

Der Zusammenhang zwischen ANP unter Belastung und dem arteriellen O<sub>2</sub> Partialdruck unter Ruhebedingungen war mit  $r = 0,79$  und  $p = 0,03$  statistisch signifikant.



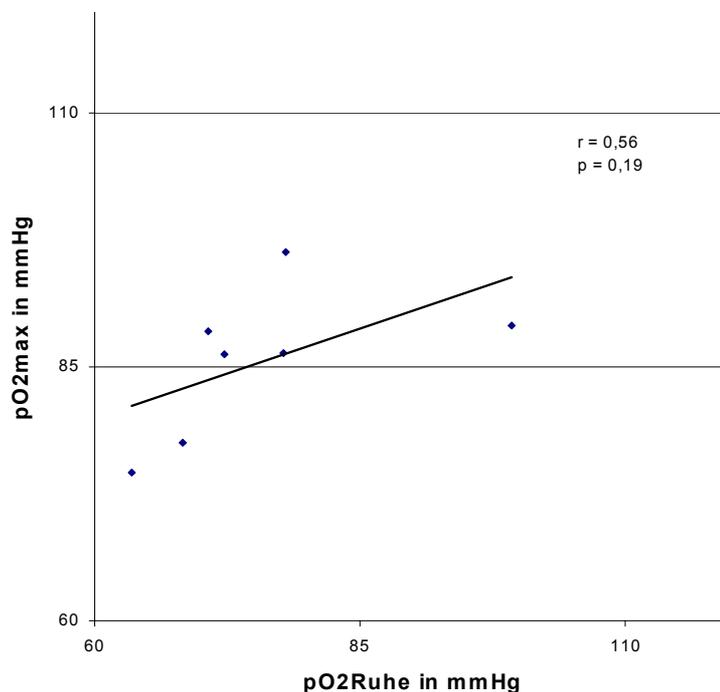
**Abbildung 13 Korrelation zwischen den ANP-Werten bei maximaler Belastung und dem in Ruhe gemessenen arteriellen Sauerstoffpartialdruck.**

In dieser Abbildung wird der vor der Belastungsuntersuchung aus dem hyperämisierten Ohrläppchen bestimmte arterielle Sauerstoffpartialdruck (PO<sub>2</sub> Ruhe in mmHg) den ANP-Werten (pg/ml) gegenübergestellt, die unmittelbar nach maximaler Belastung aus der Vena cubitalis abgenommen und bestimmt wurden.

Mit anderen Worten: Je höher der arterielle Partialdruck unter Ruhebedingungen ist, desto höher steigen auch die ANP-Werte bei körperlicher Belastung. Einschränkend ist zu erwähnen, dass möglicherweise ein einzelner Patient für diese positive Korrelation verantwortlich ist.

#### 4.3.3.7. Beziehung des O<sub>2</sub>-Partialdruckes bei Belastung zum O<sub>2</sub>-Partialdruck in Ruhe

Bei der spiroergometrischen Untersuchung wurde vor der Belastung der arterielle O<sub>2</sub>-Partialdruck ( pO<sub>2</sub>ruhe) gemessen mit (85,53 ± 7,34) und der Wert bei maximaler Belastung (pO<sub>2</sub>max) mit (75,69 ± 11,6) (p= 0,04).



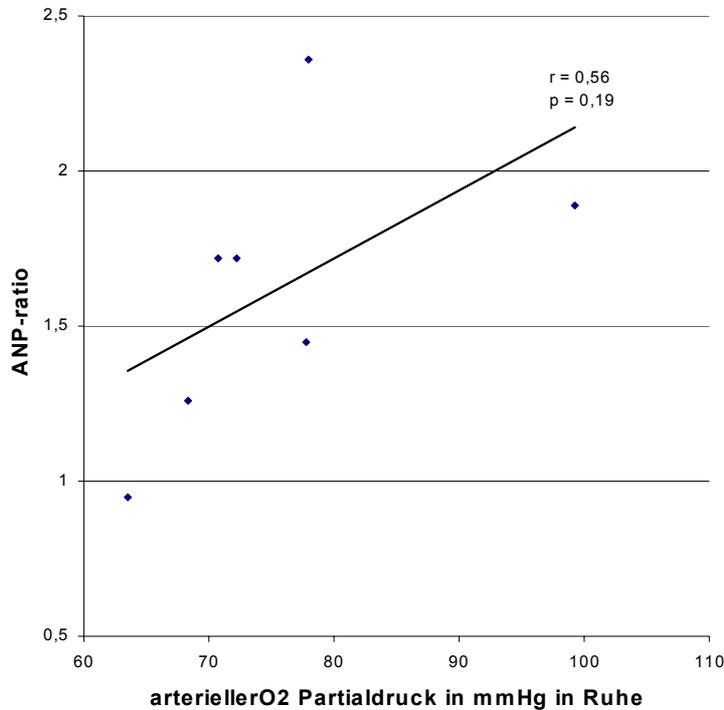
**Abbildung 14 Korrelation zwischen dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck vor der Spiroergometrie und unmittelbar nach maximaler Belastung.**

Der aus dem hyperämisierten Ohrläppchen bestimmte Wert des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (PO<sub>2</sub> Ruhe in mmHg ) wird den entsprechenden Werten gegenübergestellt, die direkt nach maximaler Belastung des Patienten durch die Spiroergometrie, abgenommen wurden (PO<sub>2</sub>max, mmHg).

Dass PO<sub>2</sub>-Ruhe und PO<sub>2</sub>max sich voneinander unterscheiden, konnten wir durch den t-test mit p = 0,04 zeigen.

PO<sub>2</sub>-Ruhe und PO<sub>2</sub>max ( r = 0,56) korrelierten in unserer Untersuchung jedoch ohne statistische Signifikanz ( p = 0,19).

4.3.3.8. *Verhältnis des Quotienten ANP-Belastung zu ANP-Ruhe zum Sauerstoffpartialdruck in Ruhe*



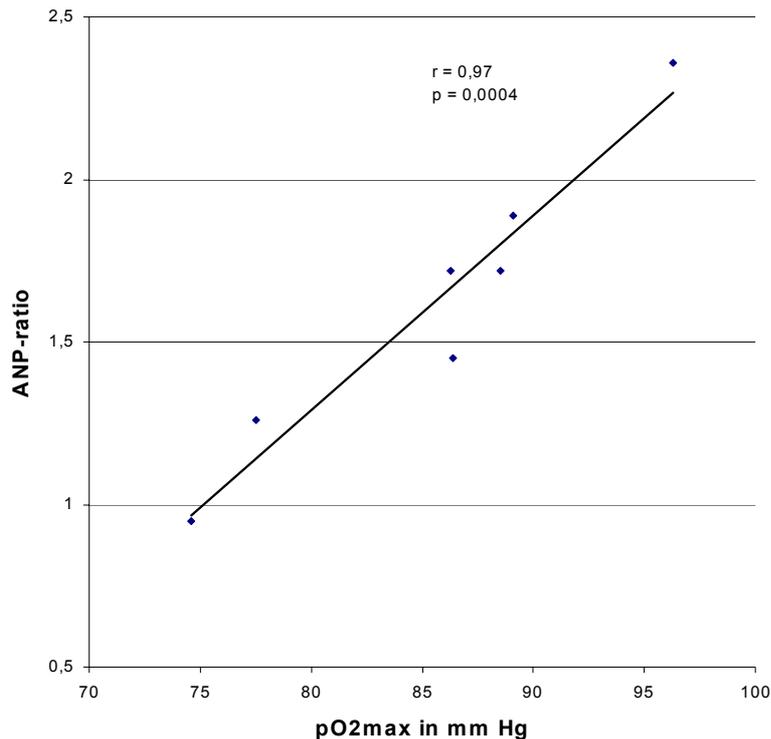
**Abbildung 15 Korrelation zwischen der arteriellen Sauerstoffsättigung in Ruhe und dem relativen ANP-Anstieg unter Belastung**

Der Quotient ANP-ratio stellt den ANP-Wert nach der Belastungsuntersuchung zu dem ANP-Wert unter Ruhebedingungen dar, und wird in der Abbildung in seiner Beziehung zur arteriellen Sauerstoffsättigung unter Ruhebedingungen (PO<sub>2</sub> Ruhe, mmHg) dargestellt.

Betrachtet man das Verhältnis des Quotienten aus ANP-Belastung zu ANP-Ruhe ( ANP-ratio) in seiner Beziehung zum Sauerstoffpartialdruck in Ruhe (PO<sub>2</sub>-Ruhe) so fällt auf, dass mit steigendem Quotienten ANP-ratio auch der PO<sub>2</sub>-Ruhe steigt ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,19$ ).

4.3.3.9. *Verhältnis des Quotienten ANP bei Belastung zu ANP bei Ruhe zum Sauerstoffpartialdruck bei Belastung*

Als nächsten Schritt stellten wir den Quotienten ANP-ratio dem Sauerstoffpartialdruck unter Belastungsbedingungen gegenüber.



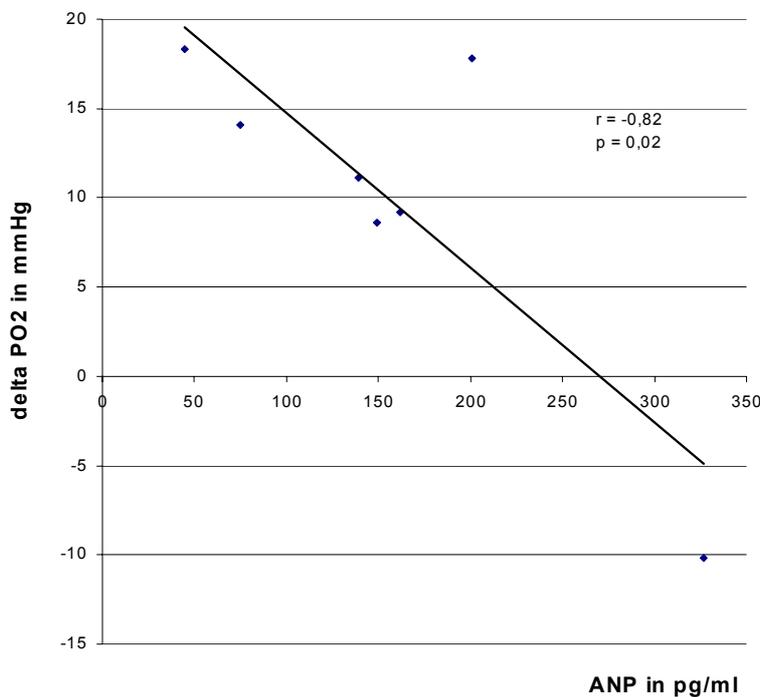
**Abbildung 16 Korrelation zwischen dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck nach Belastung und ANP-ratio.**

Der Quotient ANP-ratio, als Verhältniszahl des ANP-Wertes nach Belastungsuntersuchung zu ANP-Wert unter Ruhebedingungen, wird hier in Bezug auf den arteriellen Sauerstoffpartialdruck nach Belastungsuntersuchung (PO<sub>2</sub>max, mmHg) abgebildet.

Aus dem Diagramm wird ersichtlich, dass ein recht enger Zusammenhang in dem Sinne besteht, dass mit steigendem Quotienten ANP-ratio auch der von den Patienten maximal zu messende Sauerstoffpartialdruck steigt mit einem Korrelationskoeffizienten  $r = 0,97$  und einem statistisch signifikanten  $p = 0,0004$ .

4.3.3.10. *Korrelation der Differenz zwischen dem Sauerstoffpartialdruck bei Belastung zum Sauerstoffpartialdruck in Ruhe (Delta-PO<sub>2</sub>) zu ANP-Ruhe*

Ein weiterer Hinweis auf den Zusammenhang zwischen dem Sauerstoffpartialdruck und den ANP-Werten eines Patienten gibt die Beziehung von delta-PO<sub>2</sub>, der Differenz des Sauerstoffpartialdruckes bei Belastung abzüglich des Wertes in Ruhe, zum ANP-Ruhewert.



**Abbildung 17** Korrelation zwischen den ANP-Werten unter Ruhebedingungen und delta-PO<sub>2</sub>. Die ANP-Werte wurden vor der Spiroergometrie aus der V. cubitalis bestimmt. Delta-PO<sub>2</sub> (mmHg) entspricht der Differenz des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes nach Belastung abzüglich des Wertes unter Ruhebedingungen, wobei beide Blutproben aus dem hyperämisierten Ohrläppchen des Patienten gewonnen wurden.

Wir konnten eine negative Korrelation mit  $r = -0,82$  ermitteln, die statistisch signifikant ist ( $p = 0,02$ ). Mit steigenden ANP-Werten unter Ruhebedingungen sind die zu messenden Differenzen zwischen dem Sauerstoffpartialdruck in Ruhe und bei Belastung, also die Steigerung des Sauerstoffpartialdruckes bei körperlicher Belastung, geringer.

#### 4.4. STUDIENGRUPPE RECHTSHERZKATHETER

##### 4.4.1. ALLGEMEINES

Die Patienten dieser Gruppe unterzogen sich zur Diagnostik einer Rechtsherzkatheteruntersuchung. Im Rahmen der Untersuchung erfolgte die Abnahme von Blut zur Bestimmung der ANP-Werte an verschiedenen Orten: V. cava inferior, V. cava superior, rechter Vorhof, A. pulmonalis, linker Vorhof, linker Ventrikel, Aorta und Sinus coronarius. Die höchsten Konzentrationen ließen sich im Sinus coronarius messen.

(vgl. Abbildung 1)

##### 4.4.2. ANTHROPOMETRISCHE DATEN

Die Hauptdiagnosen der 16 Patienten der Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“ sind der Tabelle 9 zu entnehmen. Dabei gab es in der Studiengruppe 7 Patienten mit einem Aortenvitium  $\geq$  II. Grades, 3 Patienten mit einem Mitralvitium  $\geq$  II. Grades, einen Patienten mit einem Aorten- und Mitralvitium, einen Patienten mit einer dilatativen Form einer Kardiomyopathie, einen Patienten mit einer hypertroph obstruktiven Form einer Kardiomyopathie, einen Patienten mit einem Rezirkulationsherz, einen Patienten mit einem kombinierten Vitium und einen mit einem Trikuspidalvitium  $\geq$  II. Grades.

| <b>Diagnose</b>                       | <b>Anzahl der Fälle absolut</b> | <b>prozentual</b> |
|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| Aortenvitium > oder = II. Grades      | 7                               | 43,00             |
| Mitralvitium > oder = II. Grades      | 3                               | 18,00             |
| Aorten- und Mitralvitium              | 1                               | 6,30              |
| Dilatative Kardiomyopathie            | 1                               | 6,30              |
| Hypertrophobstruktive Kardiomyopathie | 1                               | 6,30              |
| Rezirkulationsherz                    | 1                               | 6,30              |
| Kombiniertes Vitium                   | 1                               | 6,30              |
| Trikuspidalvitium > oder = II. Grades | 1                               | 6,30              |
| Keine Herzerkrankung                  | 0                               | 0,00              |
| Koronare Herzerkrankung               | 0                               | 0,00              |

Tabelle 9 Diagnosen bei den Patienten der Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“

Wie die durch die Herzerkrankung folgende Einschränkung der linksventrikulären Funktion in der Studiengruppe verteilt war, stellt Tabelle 10 dar.

| <b>Merkmal</b>                           | <b>absolut</b> | <b>prozentualer Anteil %</b> |
|--|----------------|------------------------------|
| <b>LV-Funktion normal</b>                | 6              | 37,50%                       |
| <b>LV- Funktion leicht eingeschränkt</b> | 3              | 18,75%                       |
| <b>LV-Funktion mäßig eingeschränkt</b>   | 4              | 25,00%                       |
| <b>LV-Funktion stark eingeschränkt</b>   | 3              | 18,75%                       |
| <b>gesamt</b>                            | 16             | 100,00%                      |

Tabelle 10 Linksventrikuläre Funktion der Patienten der Studiengruppe Rechtsherzkatheter. Die Beurteilung erfolgte im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung.

Tabelle 11 zeigt Alter und Geschlechtsverteilung sowie Haupt- und Nebendiagnosen der Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“.

|             | <b>Patid</b> | <b>Alter</b> | <b>Geschlecht</b> | <b>Diagnosen</b> | <b>LV-Funktion</b> | <b>arterielle Hypertonie</b> |
|-------------|--------------|--------------|-------------------|------------------|--------------------|------------------------------|
|             | 1            | 62           | männlich          | 2                | 2                  | ja                           |
|             | 2            | 61           | weiblich          | 9                | 0                  | nein                         |
|             | 3            | 69           | weiblich          | 2                | 2                  | ja                           |
|             | 4            | 67           | weiblich          | 7                | 0                  | nein                         |
|             | 5            | 64           | männlich          | 1                | 0                  | nein                         |
|             | 6            | 50           | männlich          | 1                | 1                  | nein                         |
|             | 7            | 43           | männlich          | 6                | 0                  | nein                         |
|             | 8            | 72           | weiblich          | 1                | 2                  | nein                         |
|             | 9            | 70           | männlich          | 1                | 3                  | ja                           |
|             | 10           | 53           | männlich          | 1                | 1                  | nein                         |
|             | 11           | 70           | weiblich          | 5                | 3                  | nein                         |
|             | 12           | 55           | weiblich          | 2                | 0                  | ja                           |
|             | 13           | 69           | männlich          | 1                | 3                  | ja                           |
|             | 14           | 65           | weiblich          | 3                | 2                  | ja                           |
|             | 15           | 16           | männlich          | 8                | 1                  | nein                         |
|             | 16           | 68           | weiblich          | 1                | 0                  | ja                           |
| <b>n</b>    | 16           |              |                   |                  |                    |                              |
| <b>mean</b> | 59,63        |              |                   |                  |                    |                              |
| <b>SD</b>   | 14,29        |              |                   |                  |                    |                              |

Tabelle 11 Anthropometrische Daten, Haupt- und Nebendiagnosen der Studiengruppe Rechtsherzkatheter. Für die Spalte „Diagnosen“ gilt folgender Schlüssel: 1 = Aortenvitium  $\geq$  II. Grades, 2 = Mitralklappeninsuffizienz  $\geq$  II. Grades, 3 = Aorten- und Mitralklappeninsuffizienz, 4 = koronare Herzkrankheit, 5 = dilatative Kardiomyopathie, 6 = hypertrophobstruktive Kardiomyopathie, 7 = Rezirkulationsherz, 8 = kombiniertes Vitium, 9 = Trikuspidalvitium  $\geq$  II. Grades.

## 4.4.3.

## GEMESSENE DATEN

Im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung erfolgte die Aufnahme von hämodynamischen Daten, die im Folgenden in der Tabelle 12 tabellarisch dargestellt sind.

| Patid       | HZV   | HI                   | PAP   | Ao    | PAWP  | lvfdp | lvedp | RA   | SVR         | PVR    | SO <sub>2</sub> RA | SO <sub>2</sub> Ao |
|-------------|-------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------------|--------|--------------------|--------------------|
|             | l/min | l/min/m <sup>2</sup> | mmHg  | mmHg  |       |       |       | mmHg | dyn*s*cm-5  |        | O <sub>2</sub> %   | O <sub>2</sub> %   |
| 1           | 3,9   | 2,1                  | 16    | 100   | 13    | 4     | 10    | 3    | 2670        | 62     | 66                 | 95                 |
| 2           | 2,9   | 1,8                  | 28    | 85    | 18    |       |       | 10   | 2120        | 279    | 65                 | 101                |
| 3           | 3,3   | 1,9                  | 36    | 100   | 27    | 8     | 20    | 7    | 2351        | 218    | 73                 | 98                 |
| 4           | 3,66  | 2,15                 | 15    | 85    | 11    | 0     | 6     | 6    | 1730        | 95     | 80                 | 85                 |
| 5           | 4,5   | 2,3                  | 18    | 90    | 10    | 3     | 8     | 9    | 1440        | 180    | 72                 | 94                 |
| 6           | 4,5   | 2,2                  | 13    | 85    |       | 3     | 9     | 4    | 1440        | 125    | 70                 | 99                 |
| 7           | 7,1   | 3,6                  | 15    | 110   |       | 6     | 18    | 2    | 1220        | 110    | 82                 | 97                 |
| 8           | 2,7   | 1,6                  | 15    | 90    | 8     | 6     | 14    | 3    | 2460        | 296    | 70                 | 96                 |
| 9           | 3,1   | 1,55                 | 14    | 80    |       | 6     | 10    | 1    | 2039        | 155    | 63                 | 98                 |
| 10          | 3,9   | 1,9                  | 12    | 70    |       | 4     | 15    | 1    | 1530        | 110    | 63                 | 95                 |
| 11          | 2,9   | 1,75                 | 25    | 90    | 12    | 6     | 20    | 1    | 2455        | 360    | 68                 | 96                 |
| 12          | 3,5   | 2,1                  | 24    | 110   |       | 0     | 10    | 4    | 2423        | 182    | 74                 | 96                 |
| 13          | 2,9   | 1,5                  | 45    | 88    |       | 22    | 35    | 13   | 2000        | 300    | 51                 | 101                |
| 14          | 4,7   | 2,7                  | 52    | 82    | 27    | 14    | 20    | 15   | 1140        | 425    | 64                 | 88                 |
| 15          | 4,8   | 2,2                  | 43    | 55    | 22    | 0     | 8     | 5    | 1170        | 350    | 74                 | 98                 |
| 16          | 4,3   |                      | 14    | 100   | 7     | 5     | 12    | 3    |             | 149    | 73                 | 92                 |
| <b>mean</b> | 3,92  | 2,09                 | 24,06 | 88,75 | 15,50 | 5,80  | 14,33 | 5,44 | 1879,2<br>0 | 212,25 | 69,25              | 95,56              |
| <b>SD</b>   | 1,07  | 0,51                 | 12,64 | 13,56 | 7,14  | 5,53  | 7,20  | 4,17 | 511,51      | 105,87 | 7,20               | 4,15               |

Tabelle 12 Hämodynamische Daten der Studiengruppe Rechtsherzkatheter.

Die Daten wurden während der Katheteruntersuchung erhoben. HZV = Herzzeitvolumen, HI = Herzindex, PAP = pulmonalarterieller Druck, AO = Aortendruck, PAWP = pulmonalkapillärer Verschlussdruck, lvfdp = linksventrikulärer frühdiastolischer Druck, lvedp = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, RA = Druck im rechten Vorhof, SVR = systemisch vaskulärer Widerstand, PVR = pulmonalvaskulärer Widerstand, SO<sub>2</sub>RA = Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof, SO<sub>2</sub>art = Sauerstoffsättigung in der Aorta.

Gleichzeitig erfolgte die Messung von ANP in pg/ml an verschiedenen Orten, wie sie in der obigen Abbildung 1 gezeigt werden. Die Messergebnisse zeigt Tabelle 13.

| Patid       | ANP s1<br>VCI | ANP s2<br>VCS | ANP s3<br>RA | ANP s4<br>PA | ANP s5<br>LA | ANP s6<br>LV | ANP s7 Ao | ANP s8 CS |
|-------------|---------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------|-----------|
| 1           | 125           | 220           |              | 290          |              |              | 311       | 1255      |
| 2           | 358           | 375           |              | 473          |              |              | 394       | 631       |
| 3           | 129           |               | 117          | 122          | 159          | 158          | 172       |           |
| 4           | 203           |               | 215          | 208          | 298          | 206          | 204       |           |
| 5           | 101           |               | 412          | 192          | 212          | 198          | 236       |           |
| 6           | 148           |               | 234          | 243          | 233          | 287          | 287       |           |
| 7           | 152           |               | 175          | 263          | 278          | 307          | 307       |           |
| 8           | 614           |               | 694          | 746          | 749          | 811          | 703       | 1608      |
| 9           | 238           |               | 642          | 497          | 407          | 431          | 439       |           |
| 10          | 117           |               | 122          | 150          | 234          | 171          | 201       | 728       |
| 11          | 184           | 226           |              | 394          |              |              | 415       | 683       |
| 12          | 125           |               | 166          | 238          | 238          | 222          | 245       | 1763      |
| 13          | 499           |               | 835          | 900          | 873          | 873          | 987       |           |
| 14          | 418           | 368           |              | 510          |              |              | 461       | 1452      |
| 15          | 191           | 315           |              | 358          |              |              | 295       | 1756      |
| 16          | 95,3          |               | 132          | 155          | 133          | 152          | 139       | 310       |
| <b>mean</b> | 231,08        | 300,80        | 340,36       | 358,69       | 346,73       | 346,91       | 362,25    | 1131,78   |
| <b>SD</b>   | 151,77        | 66,85         | 250,75       | 214,00       | 230,82       | 246,18       | 210,43    | 518,88    |

Tabelle 13 ANP-Konzentrationen der Studiengruppe Rechtsherzkatheter.

Die Blutabnahme erfolgte während der Katheteruntersuchung und die ANP-Werte wurden in pg/ml angegeben. Es wurde an folgenden Positionen Blut entnommen: VCI = V. cava inferior, VCS = V. cava superior, RA = rechter Vorhof, PA = Pulmonalarterie, LA = linker Vorhof, LV = linker Ventrikel, Ao = Aorta, CS = Sinus coronarius.

#### 4.4.4. SIGNIFIKANTE KORRELATIONEN ZWISCHEN DEN HÄMODYNAMISCHEN PARAMETERN

##### 4.4.4.1. *PAP zu lvedp*

Die von uns in eine Beziehung gestellten Werte zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen Druck und pulmonal arteriellen Druck ergeben einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit  $r = 0,57$  und  $p = 0,024$ . Mit einem Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes geht also ein Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes einher.

##### 4.4.4.2. *PAP zu RAP*

Mit einem Anstieg des pulmonal arteriellen Druckes erwartet man auch einen Anstieg des Druckes im rechten Vorhof. Die in Beziehung gesetzten Daten ergeben eine statistisch signifikante Korrelation mit  $r = 0,75$  und  $p = 0,00076$  und bestätigen, dass mit steigendem pulmonal arteriellem Druck der Druck im rechten Vorhof ansteigt.

##### 4.4.4.3. *RAP zu PVR*

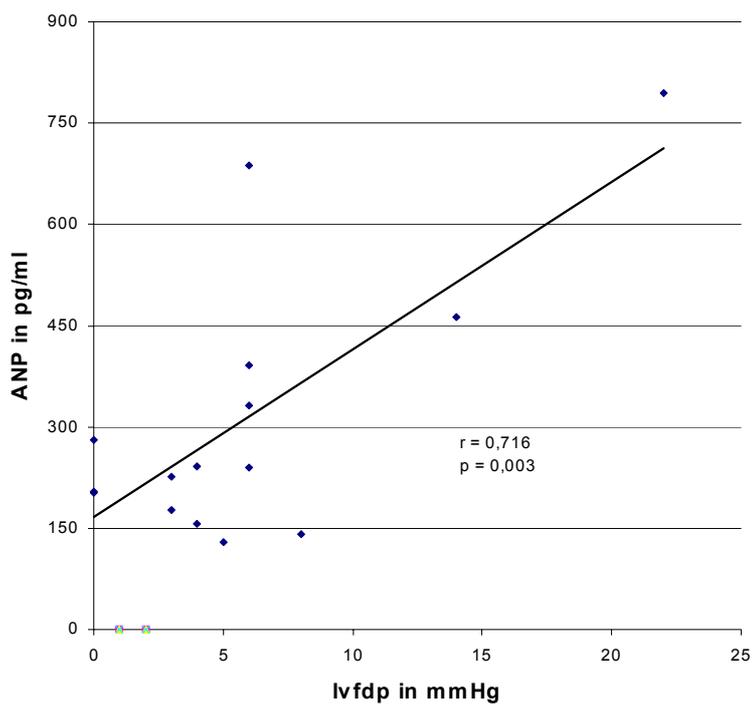
Mit einer Steigerung des pulmonalvaskulären Widerstandes geht nach unserer Beobachtung eine Erhöhung des Druckes im rechten Vorhof einher. Es ergibt sich eine Korrelation mit  $r = 0,55$  und  $p = 0,04$ . Je mehr der Widerstand im pulmonalen Kreislauf steigt, desto höher sind die Druckverhältnisse im rechten Vorhof.

#### 4.4.5. SIGNIFIKANTE KORRELATIONEN MIT DEM ANP-SPIEGEL

Untersucht wurden im Folgenden die Korrelationen zwischen einem mittleren ANP-Wert aus den Abnahmeorten V. cava inferior, Arteria pulmonalis und Aorta und dem linksventrikulären frühdiastolischen Druck, dem linksventrikulären enddiastolischen Druck und der Sauerstoffsättigung in % O<sub>2</sub>, gemessen im rechten Vorhof.

#### 4.4.5.1. ANP und der linksventrikuläre frühdiastolische Druck

Die von uns ermittelten Daten ergeben eine positive Korrelation ( $r = 0,716$ ,  $p = 0,003$ ) in dem Sinn, dass je höher der linksventrikuläre frühdiastolische Druck war, desto höher der entsprechende ANP-Wert lag.

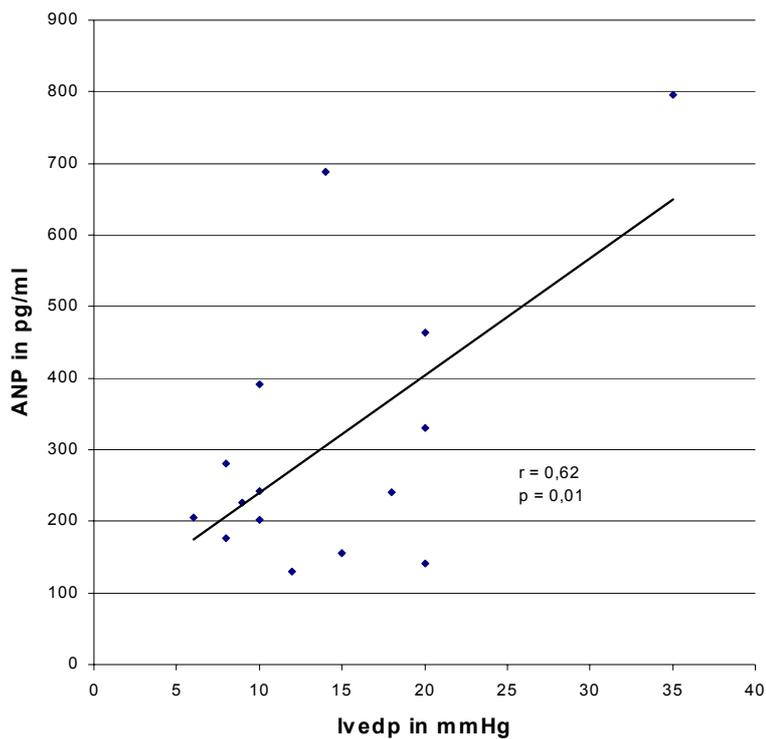


**Abbildung 18 Korrelation zwischen dem linksventrikulären frühdiastolischen Druck in der Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“ und dem mittleren ANP-Wert**

Dargestellt ist der mittlere ANP-Wert als Durchschnittswert der ANP-Werte aus V. cava inf., A. pulmonalis und Aorta in der Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“.

#### 4.4.5.2. ANP und der linksventrikuläre enddiastolische Druck

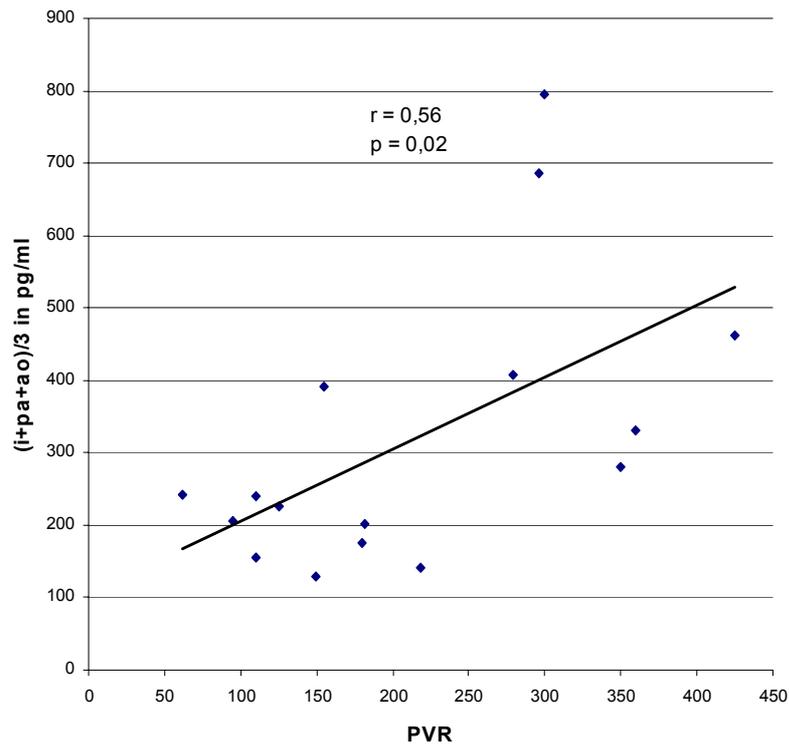
Auch zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen Druck und den gemessenen ANP-Werten fand sich eine positive Korrelation ( $r = 0,62$ ,  $p = 0,01$ ). Mit steigendem linksventrikulärem enddiastolischem Druck stiegen auch die zu messenden ANP-Werte an.



**Abbildung 19 Korrelation zwischen dem linksventrikulären enddiastolischen Druck in der Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“ und dem mittleren ANP-Wert**  
Dargestellt ist der Durchschnittswert der ANP-Werte aus V. cava inf., A. pulmonalis und Aorta.

#### 4.4.5.3. ANP und der pulmonalvaskuläre Widerstand

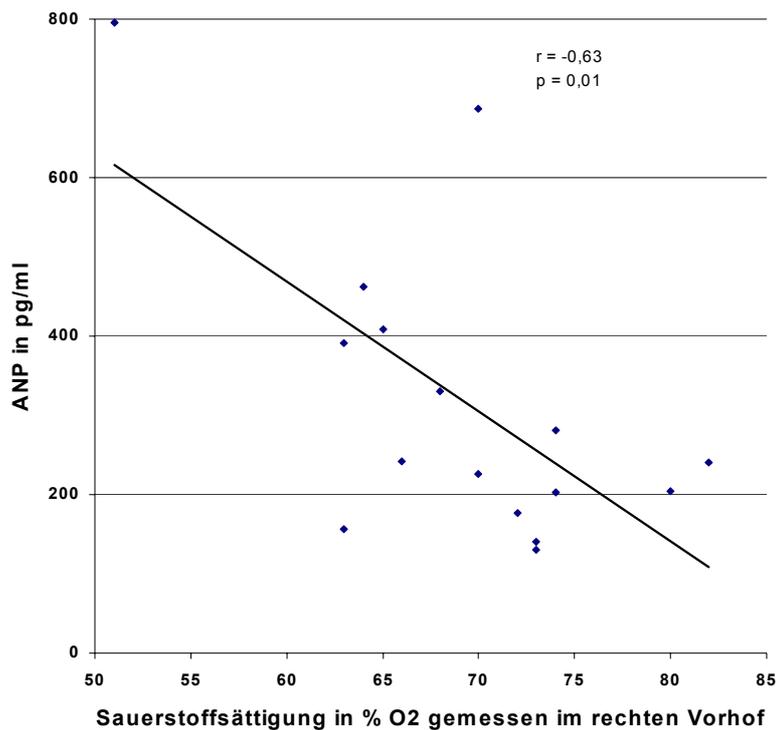
Bezieht man die gemessenen ANP-Werte auf den pulmonalvaskulären Widerstand, so findet sich eine positive statistisch signifikante Korrelation mit  $r = 0,56$  und  $p = 0,02$ . Je höher also der pulmonal vaskuläre Widerstand ist, desto höher steigen die ANP-Werte.



**Abbildung 20 Korrelation des mittleren ANP-Wertes und des pulmonal vaskulären Widerstandes.**  
Dargestellt ist die Korrelation zwischen dem Durchschnittswert der ANP-Werte aus V. cava inf., A. pulmonalis und Aorta in der Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“ und dem pulmonal vaskulären Widerstand.

#### 4.4.5.4. ANP und die Sauerstoffsättigung in % O<sub>2</sub> gemessen im rechten Vorhof

In dieser Beziehung fand sich eine negative Korrelation ( $r = -0,63$ ,  $p = 0,01$ ). Je niedriger die gemessenen Werte der Sauerstoffsättigung in % O<sub>2</sub> im rechten Vorhof waren, desto höher waren die entsprechenden ANP-Werte.



**Abbildung 21** Korrelation zwischen der im rechten Vorhof gemessenen Sauerstoffsättigung und dem mittleren ANP-Wert

Dargestellt ist der Durchschnittswert der ANP-Werte aus V. cava inf., A. pulmonalis und Aorta.

## 5. Diskussion

### 5.1. EINSCHRÄNKUNGEN DER STUDIE

Folgende Einschränkungen müssen bezüglich der vorgelegten Studie formuliert werden:

- Die Patientengruppen waren jeweils relativ heterogen und entsprachen einer „general practice population“. Das galt auch für die Medikation der Patienten.
- Die Fallzahl war jeweils relativ klein.

### 5.2. ANP-BESTIMMUNG

Das Verfahren der ANP-Bestimmung wurde bereits eingehend beschrieben (vgl. Methodik der ANP-Bestimmung). Bei der Durchführung der Messungen wurde großer Wert auf eine sofortige Kühlung der Blutproben gelegt, da das atriale natriuretische Peptid bekanntermaßen eine kurze Halbwertszeit hat und in vitro instabiler ist als das brain natriuretische Peptid (20). Durch die Kühlung wird die chemische Reaktionszeit verlängert, wodurch das relativ instabile Peptid länger nachweisbar ist.

Bei unseren Messungen fanden sich keine unplausiblen Werte für ANP, so dass alle Ergebnisse in die Auswertung einbezogen werden konnten. Beim Vergleich der ANP-Werte in der Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“ vom Abnahmeort linker Vorhof und linker Ventrikel waren die Differenzen der ANP-Werte zwischen diesen Abnahmeorten sehr gering, was für eine gute Reproduzierbarkeit bei unseren Messungen spricht.

Die Blutabnahme zur ANP-Bestimmung aus der V. cubitalis erfolgte in sitzender Position, was niedrigere ANP-Spiegel als in liegender Position zur Folge hat (24, 39). In unserer Studie wurden aber höhere Werte als in Vergleichsstudien (21, 24, 25, 40) festgestellt. Dies erklärt sich durch den verwendeten Test, bei dem der obere Normwert bei 111pg/ml (Mittelwert 61pg/ml, Bereich 25 – 111pg/ml, SD 23 pg/ml) lag, während in anderen Tests niedrigere Werte gemessen wurden. Andererseits spricht es für die Qualität unserer Proben, in denen das ANP offenbar seine Aktivität nicht verloren hatte.

### 5.3. STUDIENGRUPPE „LINKSHERZKATHETER“

Die von uns in dieser Studiengruppe untersuchten Patienten stellen in ihrer Alters- und Geschlechtsverteilung die typische Risikogruppe für eine koronaren Herzerkrankung dar, deren Beschwerden aber zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie zum ersten Mal eine stationäre Behandlung erforderten. Als das entscheidende Ergebnis dieser Studie zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Schwere der Koronarerkrankung und dem ANP-Spiegel. Da die ANP-Konzentration vom Grad der Herzinsuffizienz abhängt und eine koronare Herzkrankheit der wichtigste Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz ist, war eine entsprechende Beziehung zu erwarten. Dennoch ist es bemerkenswert, dass bei einer so kleinen Fallzahl in einem relativ inhomogenen Kollektiv eine signifikante Beziehung festzustellen war. Die Korrelation ist hoch genug um abzuleiten, dass der ANP-Wert einen zusätzlichen Hinweis auf die Schwere der zu Grunde liegenden Erkrankung liefern könnte. Eine gute Differenzierung der Patienten nach dem Ausmaß ihrer Erkrankung kann unter Umständen unterschiedliche Behandlungsmaßnahmen erfordern. Dies gilt nicht nur für die Schwere der koronaren Herzkrankheit sondern auch für das Ausmaß der funktionellen Störung der linksventrikulären Pumpfunktion. Im folgenden werden die in unserer Studie festgestellten Daten im Zusammenhang untereinander und mit Daten aus der Literatur dargestellt.

#### 5.3.1. ANP-WERTE

Wie die Tabelle 3 (Übersicht über die Testdaten der Studiengruppe „Linksherzkatheter“) zeigt, stiegen die ANP-Werte bei einer schlechten linksventrikulären Funktion deutlich an, ebenso bei einem Anstieg des Koroscores und dem Anstieg des linksventrikulären früh- oder enddiastolischen Druckes. Den Zusammenhang zwischen steigenden ANP-Werten und verschlechterter linksventrikulärer Funktion wurde auch von Purgaj et. al. (36) beschrieben.

Tawarahara et. al. (40) und Isnard et. al. (24) fanden einen Zusammenhang zwischen der Ejektionsfraktion als Ausdruck für die linksventrikuläre Funktion und der Höhe der ANP-Werte.

Eine Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion geht mit einer Erhöhung der linksventrikulären Füllungsdrucke einher. Diese steigen nicht nur im Rahmen einer systolischen sondern auch im Rahmen einer diastolischen Störung der Pumpfunktion (Compliancestörung) an. Nach Braunwald (6) wird geradezu die Funktion anhand der Füllungsdrucke definiert: „Der insuffiziente linke Ventrikel, (...) ist charakterisiert durch eine Erhöhung des enddiastolischen Druckes bei körperlicher Belastung, der über den Wert von 12 mmHg hinausgeht, verbunden mit entweder keiner Veränderung des Schlagvolumens oder einem Abfall desselben und einem subnormalen Anstieg des Herzminutenvolumens im Vergleich zum O<sub>2</sub>-Verbrauch pro Minute.“

Der Zusammenhang zwischen der systolischen Pumpfunktion und dem Füllungsdruck kann anhand unserer Daten nachvollzogen werden (Tab. 3). Es ist jedoch anzunehmen, dass nicht die systolische Funktion, sondern eher der Füllungsdruck die ANP-Sekretion bestimmt. Das erklärt sich aus den bekannten Sensormechanismen der ANP-Sekretion (Wandspannung an Vorhöfen und Ventrikeln) und wird aus unseren Daten durch die vergleichsweise gute Korrelation der ANP-Werte mit diesen Füllungsdrücken (zwischen dem linksventrikulären frühdiastolischen Druck ( $r = 0,65$ ;  $p = 0,0002$ ) bzw. dem linksventrikulären enddiastolischen Druck ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,01$ ) und den ANP-Werten) bestätigt. Die Füllungsdrucke sind bekanntlich die wichtigsten Determinanten der entsprechenden Wandspannungen. Diese Beobachtung ist im Einklang mit der Literatur (14, 15, 16).

Omland et al. (35) untersuchten mehrere natriuretische Peptide – ANP, N-terminal-pro-ANP und BNP- auf ihre Fähigkeit Patienten mit leichter linksventrikulärer Schädigung zu identifizieren. Dabei ergab sich für die logarithmisch transformierten ANP-Werte ein signifikanter Zusammenhang zum linksventrikulären enddiastolischen Druck, nicht aber zur

Ejektionsfraktion. Dieses Ergebnis paßt zu der Hypothese, dass nicht nur die systolische, sondern besonders die diastolische Funktion des linken Ventrikels durch die Spiegel der natriuretischen Peptide abgebildet wird.

Die Myokardischämie führt zunächst zur diastolischen und erst dann zur systolischen Störung der Pumpfunktion. Die Ischämie wird durch den Koroscore abgebildet. Die von uns beschriebene positive und statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Koroscore und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (lvedp) ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,05$ ) bestätigt, dass das Ausmaß der koronaren Herzkrankheit einen signifikanten Einfluss auf die linksventrikuläre Pumpfunktion hat.

Wenn zum einen eine signifikante positive Korrelation zwischen den ANP-Werten und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (lvedp) besteht, zum anderen auch eine signifikante positive Korrelation zwischen lvedp und dem Koroscore besteht, ist zu erwarten, dass auch ein eben solches Ergebnis für das Verhältnis zwischen Koroscore und ANP zu beschreiben ist. Dieser Zusammenhang wird durch die positive und statistisch signifikante Korrelation zwischen Koroscore und ANP ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,0005$ ) bestätigt. Es fällt aber auf, dass der Korrelationskoeffizient höher ist, als für den Zusammenhang zwischen Koroscore und LVEDP. Das deutet an, dass zwischen dem Ausmaß der koronaren Herzkrankheit und der ANP-Sekretion ein relativ direkter Zusammenhang bestehen muss, der sich möglicherweise stärker bei Belastung als bei Ruhe über die Wandspannungen erklärt.

Unser Ergebnis, dass mit zunehmendem Ausmaß einer koronaren Herzerkrankung erhöhte ANP-Werte zu messen sind, ist im Einklang mit einer Untersuchung von Tawarahara et. al. (40).

Im Vergleich mit der Literatur ist zu beachten, dass in einigen anderen Untersuchungen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ausgeschlossen wurden. Beispielsweise beschrieben Thomassen et al. Patienten mit ischämischer Herzkrankheit,

jedoch ohne Herzinsuffizienz mit dem Ergebnis, dass trotz nachgewiesener Ischämie die ANP-Werte nicht erhöht waren (4, 41). Entsprechend wurde in anderen Untersuchungen (13; 36) beschrieben, dass es erst dann zu einem messbaren Anstieg der Plasma-ANP-Werte kommt, wenn sich der linksventrikuläre enddiastolische Druck erhöht.

In diesem Sinne ist auch das Ergebnis einer Studie von Ikäheimo et. al. zu sehen (22). Sie untersuchten in einer Gruppe 15 Patienten im Alter zwischen 39 und 64 Jahren, die sich einer elektiven PTCA unterzogen. In einer weiteren Patientengruppe wurden Patienten mit stabiler Belastungsangina, bei denen eine elektive Koronarangiographie geplant war, untersucht. In der Gruppe der Patienten, die sich einer PTCA unterzogen, wurden die ANP-Werte bei akuter Okklusion einer Hauptkoronararterie gemessen. In der Gruppe mit stabiler Belastungsangina wurden die Patienten fahrradergometrisch belastet, beginnend mit 40 Watt und mit einem Anstieg um 40 Watt alle 2 Minuten bis zur Ausbelastung. Abschließend wurde formuliert :“ Zusammenfassend kann gesagt werden, dass bei einigen Patienten, bei denen es während einer PTCA zu einer myokardialen Ischämie kommt, die schwer genug ist einen Anstieg des PCWP hervorzurufen, folglich der Plasma-ANP-Spiegel steigt. Myokardiale Ischämie durch körperliche Belastung scheint mit keinen signifikanten Veränderungen im ANP-Spiegel verbunden zu sein. Somit ist eher die ischämische linksventrikuläre Insuffizienz als die myokardiale Ischämie an und für sich der Grund eine Sekretion von ANP auszulösen.“ (22)

Umgekehrt wurde in der Studie von Selvais et. al. (39) beschrieben, dass trotz normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung die ANP-Werte im Vergleich zu normalen Kontrollprobanden erhöht waren. Die wahrscheinlichste Ursache dieses Widerspruches könnten eine mangelnde Sensitivität der Ejektionsfraktion als Ausdruck der linksventrikulären Funktion sein. Der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der KHK und den ANP-Werten ist am ehesten über eine mit der KHK einhergehende diastolische linksventrikuläre Funktionsstörung zu erklären. In unserer Studie ist die Korrelation zwischen ANP und dem Koroscore ( $r = 0,61$ ;  $p = 0,0005$ ) sogar etwas höher als

die zwischen ANP und lvedp ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,01$ ). Somit wird die Tatsache belegt, dass ANP als nichtinvasiver Parameter wichtige Hinweise auf eine koronare Herzkrankheit liefert.

### 5.3.2. THERAPEUTISCHE MAßNAHMEN IN DER STUDIENGRUPPE LINKSHERZKATHETER

Man hätte erwarten können, dass bei einem niedrigeren Koroscore nach Durchführung einer PTCA als therapeutische Maßnahme die entsprechenden ANP-Werte niedriger ausfallen würden. Die tatsächlich teilweise erhöhten ANP-Werte (siehe Tabelle 4) sind erklärbar auf Grund einer zusätzlichen Medikation mit einem  $\beta$ -Blocker. Es ist zu bedenken, dass die Betablocker-Medikation gleichzeitig mit der Intervention erhöht wurde. Durch die Gabe von  $\beta$ -Blockern wird der ANP-Spiegel gesteigert (27). Möglicherweise hat die Erhöhung der Betablocker-Medikation den erwarteten Abfall der ANP-Konzentration verschleiert. Alternativ könnte eine diastolische Funktionsstörung auch nach Verbesserung des Koroscores noch weiterhin bestanden haben.

### 5.4. STUDIENGRUPPE „SPIROERGOMETRIE“

Die Alters- und Geschlechtsverteilung, wie sie in Tabelle 1 (anthropometrische Daten der Studienpopulationen) dargestellt wird, zeigt die von uns untersuchte Patientengruppe als eine Gruppe, die der typischen Risikoverteilung in Bezug auf eine koronare Herzerkrankung entspricht.

Der spiroergometrischen Belastungsuntersuchung bei den Patienten dieser Studiengruppe waren therapeutische Interventionen vorausgegangen (vgl. Tabelle 6). Die Zusammensetzung der durchgeführten therapeutischen Maßnahmen spiegelt die Tatsache wider, dass die Patienten auf einer internistischen kardiologischen Station versorgt wurden. Patienten, die mittels einer ACB-Operation therapiert wurden, waren hier nicht vertreten.

Seit der Einführung des Belastungs-EKGs in den frühen 30er Jahren des letzten Jahrhunderts dient diese Untersuchungsmethode, zur Beurteilung von Zeichen im EKG, die auf ein

Mißverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und –angebot des Herzens hindeuten. Es werden in einem Belastungs-EKG also die funktionellen Auswirkungen einer Belastungskoronarinsuffizienz sichtbar. Bei Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit dienen Belastungs-EKGs zur Beurteilung des Verlaufes der Erkrankung.

Die von uns untersuchten Patienten unterzogen sich gleichzeitig mit der ergometrischen Untersuchung auf einem Fahrradergometer einer spirometrischen Untersuchung. Diese Untersuchungsweise kommt seit langem in der Sportmedizin zum Einsatz, da die hier gewonnenen Daten eine Aussage über die Leistungsfähigkeit des Patienten erlauben, bei Ermittlung der anaeroben Schwelle auch unabhängig vom subjektiven Empfinden der Patienten.

Wir haben als Untersuchungsmethode die Spiroergometrie mit Blutgasanalyse gewählt, da sie ein nichtinvasives Verfahren darstellt, das sowohl eine Aussage über etwaige Ischämiezeichen und Gasaustauschstörungen als auch über die Belastbarkeit der Patienten erlaubt. Sie ist einem breiten Patientengut zugänglich und relativ einfach durchzuführen. Zusammen mit der Ermittlung der ANP-Werte können wichtige Rückschlüsse auf den Status der Erkrankung bei den untersuchten Patienten gezogen werden.

#### 5.4.1. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM SCHWEREGRAD DER KORONAREN HERZERKRANKUNG (KOROSCORE) UND DER HERZFREQUENZ IN RUHE

Auf Grund der koronaren Herzerkrankung erfolgte die Behandlung mit einem Betablocker, wodurch sich die Korrelation  $r = -0,69$  zwischen der Ruheherzfrequenz und dem Koroscore erklärt. Diese Korrelation ist jedoch bei der kleinen Fallzahl in unserer Studie nicht signifikant ( $p = 0,09$ ). Unsere Beobachtungen werden von Ergebnissen von Arad et. al. unterstützt. Sie beschreiben in ihrem Artikel „Brain und natriuretische Peptide bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung mit und ohne Herzinsuffizienz“ (4) ebenfalls eine niedrigere Herzfrequenz bei den Patienten mit Angina pectoris im Vergleich zu den Patienten ohne Angina pectoris. Die Arbeitsgruppe führt die erniedrigte Herzfrequenz auf eine

intensivere  $\beta$ -Blockertherapie bei diesen Patienten zurück. Der dieser ANP-Steigerung zu Grunde liegende Mechanismus könnte eine durch  $\beta$ -Blocker verursachte erniedrigte Herzfrequenz sein, die wiederum eine Erhöhung der atrialen Wandspannung verursacht, was zu einer Steigerung der ANP-Sekretion führt, wie es in der Studie von Dietz et. al. (13) beschrieben wird.

#### 5.4.2. ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM ANP-RUHEWERT UND MESSPARAMETERN BEI MAXIMALER BELASTUNG

##### 5.4.2.1. *Beziehung zur maximalen Sauerstoffaufnahme*

Die maximale Sauerstoffaufnahme ist ein Kriterium für die aerobe Leistungskapazität (44). Die negative Korrelation des ANP-Ruhewertes zur maximalen Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\max$ ) in unserer Untersuchung spiegelt den Tatbestand wider, dass die Ursachen für erhöhte ANP-Werte gleichzeitig Ursachen einer verminderten Sauerstoffaufnahme sind. Mit einem Korrelationskoeffizienten von  $r = -0,68$  und  $p = 0,09$  weist dieses Ergebnis darauf hin, dass bei Patienten mit höheren ANP-Spiegeln in Ruhe die Leistungskapazität eingeschränkt ist. Dieser Zusammenhang müsste an einem größeren Patientenkollektiv auf seine statistische Signifikanz hin geprüft werden. Die erhöhten ANP-Ruhe-Werte könnten darauf hinweisen, dass die bei den entsprechenden Patienten zu Grunde liegende koronare Herzerkrankung schon zu einer erhöhten Wandspannung geführt hat. Durch diese Beeinträchtigung ist es dem Patienten während der Belastungsuntersuchung nicht möglich, seine  $O_2$ -Aufnahme in vollem Umfang zu steigern oder das Verhältnis von Ventilation und Perfusion zu optimieren, während das Patienten können, die einen niedrigeren Ruhe-ANP-Wert haben.

Auch Chati et al. (10) sind der Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Belastbarkeit eines Patienten und den nach maximaler Belastung zu messenden ANP-Werten nachgegangen. Als Maß für die maximal erreichte Belastbarkeit der Patienten wählte diese Arbeitsgruppe den maximalen Sauerstoffverbrauch ( $VO_2\max$ ). Dabei wurde bei Patienten mit

schwerer CHF und niedrigen Spitzen-VO<sub>2</sub> eine negative Korrelation zwischen ANP und Spitzen VO<sub>2</sub> beschrieben. „Dies kann damit erklärt werden, dass bei so schwer erkrankten Patienten der relative Beitrag der zentralen Hämodynamik zur Belastungseinschränkung dominant wird, mit einem besonderen Anstieg des pulmonalen arteriellen und des kapillären Druckes, von denen man weiß, dass sie positiv mit den Plasmaspiegeln von ANP sowie in Ruhe als auch bei Belastung korrelieren.“ (10) Diese Beobachtungen bestätigen die von uns beschriebene Korrelation von maximaler Sauerstoffaufnahme bei Belastung und dem ANP-Ruhewert. In ihren Ausführungen gehen Chati et al. auch auf die Ergebnisse von Rogers et al. ein, die gesunde Probanden auf den Zusammenhang zwischen Spitzenbelastung und ANP-Plasma-Spiegel hin untersuchten und eine positive Korrelation fanden. Außerdem wird das gleiche Ergebnis in einer Arbeit von Omland et al. (35) beschrieben, in der bei Patienten mit milder CHF eine negative Beziehung zwischen den ANP-Werten bei Belastung und Spitzen-VO<sub>2</sub> gefunden wurde.

#### 5.4.2.2. *Beziehung von ANP-Ruhe zu ANP unter körperlicher Belastung*

Durch die körperliche Belastung müssen die Patienten ein erhöhtes Herzminutenvolumen aufbringen, die Herzfrequenz steigt, der Sympathikotonus steigt und auch die Druckverhältnisse ändern sich. Die Ausschüttung von ANP wird somit über mehrere Wirkmechanismen angeregt. Zum einen über eine Erhöhung der Drucke und der atrialen Wandspannung, zum anderen über eine Anregung des Sympathikotonus. Die von uns beschriebene Verdopplung des ANP unter Belastung (siehe Tabelle 7 und 8) bestätigt diesen Zusammenhang. Er steht in Einklang mit Ergebnissen aus der Literatur (14). Dass die ANP-Werte bei körperlicher Belastung steigen, wird auch von anderen Autoren bestätigt (25, 14, 21).

#### 5.4.2.3. *Korrelation der Differenz von ANP bei Belastung zu ANP bei Ruhe (Delta-ANP) zu ANP in Ruhe*

Die positive Korrelation ( $r = 0,82$ ;  $p = 0,02$ ) zwischen Delta-ANP und ANP-Ruhe zeigt, dass Patienten, die einen in Ruhe bereits hohen ANP-Wert aufwiesen, unter Belastung besonders stark angestiegene ANP-Spiegel aufweisen. Somit reagieren Patienten mit aktiviertem ANP System auf körperliche Belastung mit einem stärkeren Anstieg des ANP, als Patienten mit weniger stark aktiviertem ANP-System, wie es auch in den Arbeiten von Dietz, Itoi, Purgaj und Tawarahara (13, 25, 36,40) beschrieben wurde.

Dietz et. al. (13) beschreiben in ihrer Arbeit eine Steigerung des pulmonalarteriellen Druckes, induziert durch stufenweise körperliche Belastung oder die Verabreichung von Röntgenkontrastmittel, als Auslöser einer Steigerung des ANP-Wertes .

Itoi et. al. formulieren als Ergebnis ihrer Studie (25), in der es um die beschleunigte Sekretion von ANP unter körperlicher Belastung bei Belastungsangina ging, folgendes: „ In beiden Gruppen stiegen die Plasma-ANP-Spiegel signifikant während der Belastung. Die Peptidkonzentration während der Spitzenbelastung war signifikant höher in der Gruppe mit Belastungsangina als in der Kontrollgruppe ... Die Peptidkonzentration korrelierte mit der Dauer der Belastung sowohl in der Gruppe mit Belastungsangina als auch in der Kontrollgruppe. ... Die vorliegenden Resultate zeigen klar, dass der Anstieg des Plasma-ANP während der Belastung bei Patienten mit Belastungsangina deutlich beschleunigt war, verglichen mit denen der Kontrollgruppe.“

In der Arbeit von Purgaj et. al. wurden chronisch herzkranken Patienten fahrradergometrisch untersucht und Blutproben zur ANP-Bestimmung aus der Pulmonalarterie entnommen. „Bei allen Patienten konnte - zusätzlich zu den bereits erhöhten Basalwerten – eine weitere Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids beobachtet werden, die in linearer Beziehung zum Anstieg des mittleren Druckes in der Pulmonalarterie stand.“(36)

Obwohl von der Untersuchung durch die Arbeitsgruppe von Tawarahara et. al. (40) Patienten mit Herzinsuffizienz ausgeschlossen wurden, fanden sich unter Belastungsbedingungen erhöhte ANP-Werte entsprechend dem Ausmaß der Erkrankung, da durch die körperliche Belastung bei zu Grunde liegender koronarer Herzerkrankung sich eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion ergibt, die sich in erhöhten ANP-Werten äußert.

Genau in diesem Punkt, dem Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der koronaren Herzerkrankung und den ANP-Werten, kommen jedoch Itoi et. al. (25) zu einem entgegengesetzten Ergebnis. In seiner Studie stieg ANP unter Belastung und dieser Anstieg korrelierte auch mit der Dauer der Belastung, nicht jedoch mit dem Ausmaß der Gefäßschädigung oder der Verteilung der betroffenen Gefäße.

#### *5.4.2.4. Verhältnis des Quotienten von ANP unter Belastungsbedingungen zu ANP unter Ruhebedingungen, zu der maximalen Herzfrequenz bei Belastung*

In unserer Untersuchung ergab die Gegenüberstellung des Quotienten ANP-ratio (ANP unter Belastung zu ANP unter Ruhebedingungen) zur maximal erreichten Herzfrequenz bei spiroergometrischer Belastung eine positive allerdings nicht signifikante Beziehung ( $r = 0,40$ ;  $p = 0,37$ ). In der Untersuchung von Hu et al. (21) wurde beschrieben, dass die Anstiegsrate der Herzfrequenz mit dem Anstieg des ANP bei Belastung korrelierte. Dieser Zusammenhang erklärt sich daraus, dass das Ausmaß der Belastung sowohl die erreichte Herzfrequenz als auch die Wandspannung erhöht und dadurch, dass die Herzfrequenz selbst die ANP-Sekretion stimuliert.

#### 5.4.3. BEZIEHUNGEN DES ARTERIELLEN SAUERSTOFFPARTIALDRUCKES ZU ANP-WERTEN BEI RUHE UND BELASTUNG

Die positive Korrelation von  $po_{2max}$  zu  $po_2$  Ruhe dokumentiert, dass der arterielle Sauerstoffpartialdruck in Ruhe eine Vorhersage auf die Werte bei Belastung erlaubt. Allerdings ist diese Korrelation mit  $r = 0,56$  nicht strikt, sodass die Untersuchung bei Belastung nicht durch die Ruhewerte ersetzt werden kann. Die positive Korrelation ist dadurch zu erklären, dass sowohl der  $pO_2$  in Ruhe als auch unter Belastung von der

Gasaustauschfunktion der Lunge abhängt. Diese wiederum ist individuell unterschiedlich und sowohl von physiologischen Faktoren (Ventilations-Perfusions-Matching) als auch von strukturellen Erkrankungen der Lungen abhängig (34).

Unsere Untersuchungen zeigten eine positive Korrelation zwischen den ANP-Werten unter Belastungsbedingungen und PO<sub>2</sub>-Ruhe mit  $r = 0,79$  ( $p = 0,03$ ). Eine mögliche Erklärung für die Beziehung könnte darin liegen, dass Patienten mit höherem arteriellen O<sub>2</sub>-Partialdruck durch ein gutes Ventilations-Perfusions-Verhältnis in Ruhe sich bei einer Belastungsuntersuchung besser belasten können und deshalb auch die ANP-Belastungswerte durch die körperliche Belastung entsprechend stärker steigen.

Eine alternative Erklärung wird im Zusammenhang mit der hochsignifikanten Korrelation zwischen ANP-ratio und pO<sub>2</sub> bei Belastung diskutiert (siehe unten).

Es zeigte sich entsprechend auch, dass bei den Patienten mit den höchsten pO<sub>2</sub>-Werten in Ruhe die ANP-Werte den stärksten Anstieg aufwiesen ( $r = 0,56$ ;  $p = 0,19$ ). Dies mag zunächst verwundern, denn hohe ANP-Spiegel sind mit eingeschränkter Leistung assoziiert, dagegen hohe pO<sub>2</sub>-Werte mit einer guten Leistung. Erklärbar ist diese positive Korrelation so, dass ein in Ruhe hoher Sauerstoffpartialdruck auf eine gute Anpassung von Ventilation und Perfusion bei dem betreffenden Patienten schließen lässt. Das bedeutet aber auch ein erhöhtes Maß an hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion und damit das Risiko einer pulmonalen Widerstandssteigerung. Diese kann einen vermehrten ANP-Anstieg erklären. Als weiterer Faktor kommt hinzu, dass Patienten mit niedrigerem Ruhe-pO<sub>2</sub> außerdem niedrigere ANP-Ruhe- Werte aufwiesen. Diese Patienten erreichten auch tendenziell höhere Leistungen und stimulierten entsprechend ihre ANP-Sekretion. Insofern liegen mehrere potentielle Mechanismen vor, welche alle zu der Korrelation des Ruhe pO<sub>2</sub> mit dem relativen ANP-Anstieg beigesteuert haben mögen.

Wie schon das Verhältnis von ANP-ratio zu PO<sub>2</sub>-Ruhe andeutete, so bestätigt die deutlich positive und statistisch hochsignifikante Korrelation von ANP-ratio zu PO<sub>2</sub>max (  $r = 0,97$ ;  $p = 0,0004$ ), den Zusammenhang zwischen Blutgasen und ANP-Anstieg. Da der pO<sub>2</sub> unter Belastung besonders stark von der Genauigkeit der Anpassung der Perfusion an die Ventilation abhängt, liegt die Vermutung nahe, dass diese Anpassung mit einem erhöhten pulmonalen Gefäßwiderstand und einem verstärkten pulmonalen Druckanstieg erkauft wird, welcher den vermehrten ANP- Anstieg erklärt. Hinzu kommen die für den Ruhe pO<sub>2</sub> bereits diskutierten möglichen Mechanismen, welche zu der starken Korrelation zwischen dem Belastungs- pO<sub>2</sub> und dem relativen Anstieg möglicherweise beigetragen haben.

Unsere Untersuchung ergab, dass je höher der ANP-Wert in Ruhe war, desto weniger der pO<sub>2</sub> unter Belastung anstieg (  $r = - 0,82$ ;  $p = 0,02$ ). Mit steigenden ANP-Werten sind die Patienten offensichtlich immer schwerer in der Lage, bei Belastung eine optimierte Ventilations-Perfusions-Anpassung vorzunehmen. Die wahrscheinlichste Ursache ist, dass die Schwere der Herzerkrankung die Höhe des pulmonalen Druckes in Ruhe und bei Belastung bestimmt. Der pulmonale Druck ist wiederum eine wichtige Determinante für den ANP-Spiegel in Ruhe (45) und außerdem für den PAP-Anstieg unter Belastung. Letzterer wieder hat einen negativen Effekt auf das Ventilations-Perfusions-Matching und den pO<sub>2</sub> unter Belastung. Dieser Mechanismus könnte den hier festgestellten Zusammenhang erklären.

Betrachtet man die oben beschriebenen Ergebnisse, so lassen sich folgende **Schlußfolgerungen** ziehen:

Durch die körperliche Belastung eines Patienten steigen die ANP-Werte (ANP-Ruhe zu ANP-Belastung).

Haben Patienten bereits in Ruhe erhöhte ANP-Werte, so werden die ANP-Werte unter Belastung stärker ansteigen als bei niedrigeren ANP-Ruhe-Werten (Delta-ANP zu ANP-Ruhe).

Die Belastbarkeit eines Patienten ist abhängig von der Schwere seiner Grunderkrankung und seiner Fähigkeit, bei körperlicher Belastung die Anpassung von Ventilation und Perfusion zu optimieren. Die Schwere seiner Grunderkrankung kann ausgedrückt werden durch eine Erhöhung des linksventrikulären frühdiastolischen oder enddiastolischen Druckes sowie durch eine Verminderung der Ejektionsfraktion, was einen Anstieg des pulmonalen Widerstandes und des pulmonalarteriellen Druckes zur Folge hat. In diesem Falle können die Patienten unter Belastung den arteriellen Partialdruck nur schwer steigern. Der Steigerung des pulmonalarteriellen Druckes folgt wiederum eine Erhöhung des Wandstresses mit vermehrter Sekretion von ANP, was sich in unserer Studie in erhöhten ANP-Ruhe-Werten äußert (delta-PO<sub>2</sub> zu ANP-Ruhe).

Leidet der Patient bereits an einer Herzinsuffizienz, die jedoch noch nicht zu deutlich erhöhten ANP-Ruhe-Werten geführt hat, so ist er in der Lage, unter körperlicher Belastung die Anpassung von Ventilation und Perfusion zu verbessern und den arteriellen pO<sub>2</sub> zu steigern.

Durch die körperliche Belastung wird über den Mechanismus eines erhöhten Herzzeitvolumens, eines erhöhten Sympathikotonus und eines erhöhten pulmonalen Druckes eine erhöhte Ausschüttung von ANP hervorgerufen. ANP wiederum bewirkt eine systemische und pulmonalarterielle Vasodilatation, die dem Anstieg entgegenwirkt (negativer Feedback) (28). Diese Mechanismen führen zu der positiven statistisch hochsignifikanten Korrelation zwischen ANP-ratio und PO<sub>2</sub>max.

Eine Messung der ANP-Werte unter Ruhe- und Belastungsbedingungen im Rahmen einer spiroergometrischen Untersuchung mit Blutgasanalyse erlaubt letztlich die Belastbarkeit der untersuchten Patienten objektiv zu ermitteln und liefert wichtige Daten zur Beurteilung der

Schwere der Erkrankung der betroffenen Patienten und erlaubt Rückschlüsse auf das Zusammenspiel von hypoxischer pulmonaler Vasokonstriktion und pulmonalem Druck.

## 5.5. STUDIENGRUPPE „RECHTSHERZKATHETER“

### 5.5.1. ALLGEMEINES

Die Untersuchungen bei den Patienten der Studiengruppe „Rechtsherzkatheter“ sollten klären, in welchem Zusammenhang die an den jeweiligen Orten gemessenen ANP-Spiegel mit den gemessenen hämodynamischen Parametern stehen.

„Der pulmonal arterielle Druck ergibt sich aus der Summe von linksatrialem Druck und dem Druckabfall über den in Reihe geschalteten Gefäßwiderständen der arteriellen, kapillären und venösen Strecke.“ (34). Der linksatriale Druck entspricht dem pulmonal kapillären „wedge“-Druck, was unter physiologischen Bedingungen dem linksventrikulären enddiastolischen Druck entspricht (34). Aufgrund dieser Zusammenhänge erklärt sich eine statistisch signifikante Korrelation ( $r = 0,57$ ;  $p = 0,024$ ) des PAWP mit den ANP-Werten.

Der Druck im rechten Vorhof ist dem zentralen Venendruck sehr ähnlich. Dieser Druck ist die wichtigste Determinante für die Wandspannung des rechten Vorhofes und damit für die ANP-Sekretion aus dem rechten Vorhof. Die positive Korrelation zwischen dem Druck im RA und dem PAP erklärt sich dadurch, dass ein Anstieg des PAP zu einer Überlastung der RV Funktion und einem Anstieg des RV-Füllungsdruckes führt. Bei einer Erhöhung des PA Druckes ist somit eine Erhöhung des RA Druckes eine logische Konsequenz, die auch in der positiven Korrelation  $r = 0,75$  und  $p = 0,0008$  zum Ausdruck kommt.

Für den Zusammenhang zwischen PVR und RAP gilt die gleiche Überlegung wie oben für PAP und RAP angestellt. „Der pulmonal vaskuläre Widerstand wird auch als pulmonaler Perfusionswiderstand bezeichnet und berechnet sich aus dem Druckabfall über der gesamten pulmonalen Strombahn und dem Herzzeitvolumen“ (34).

### 5.5.2. SIGNIFIKANTE KORRELATIONEN HÄMODYNAMISCHER PARAMETER ZU ANP-WERTEN

Die Ergebnisse unserer Untersuchung beschreiben eine positive und statistisch signifikante Korrelation zwischen dem ANP und dem linksventrikulären frühdiastolischen Druck und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck. Dies passt mit anderen Untersuchungen aus der Literatur zusammen.

Haass et. al. (19) beschrieben als Ergebnis ihrer Untersuchung 1988: "Es gab eine schwache Korrelation zwischen ANP und LVEDP  $p < 0,05$ ."

Keller et. al. wiederum formulierten 1989: " [Der] Linksventrikuläre enddiastolische Druck war der stärkste unabhängige Faktor um die Höhe des pulmonalen arteriellen Plasma-ANP abzuschätzen, hingegen wies der Herzindex am besten auf die Höhe der aortalen Plasma-ANP-Konzentration hin. Beide, sowohl pulmonale sowie aortale systemische Plasma-ANP-Spiegel korrelierten mit dem systolischen und diastolischen pulmonal arteriellen Druck, dem linksventrikulären enddiastolischen Druck und dem Herzindex. ... Der linksventrikuläre enddiastolische Volumenindex war der wichtigste unabhängige Faktor, der auf die Höhe des systemischen arteriellen Plasma-ANP-Spiegel hinwies." (26).

Die von uns beschriebene Korrelation von ANP zum pulmonalvaskulären Widerstand mit  $r = 0,56$  und  $p = 0,02$  passt ebenfalls zu den Angaben aus der Literatur (45). Sie wird dadurch erklärt, dass der PVR zu einer Belastung des rechten Ventrikels und letztlich des rechten Vorhofes führt. Diese Faktoren stellen letztlich die Ursache der vermehrten ANP-Sekretion dar.

### 5.5.3. ANP UND DIE SAUERSTOFFSÄTTIGUNG IM RECHTEN VORHOF

Die ANP-Werte waren um so höher, je niedriger die zu messende Sauerstoffsättigung in % O<sub>2</sub> gemessen im rechten Vorhof war ( $r = -0,63$ ;  $p = 0,01$ ).

Die geringere Sauerstoffsättigung, gemessen im rechten Vorhof, ist auf ein erniedrigtes Herzzeitvolumen zurückzuführen, was als Folge einer Herzinsuffizienz aufzufassen ist. In der Korrelation kommt somit der Zusammenhang zwischen der ANP-Sekretion und dem Ausmaß der Herzinsuffizienz zum Ausdruck. Eine weitere mögliche Erklärung des Zusammenhanges ist der Befund, dass die ANP-Sekretion in isolierten Vorhofmuskelzellen durch Hypoxie gesteigert wird (30). Es ist aber fraglich, ob die rechtsatriale O<sub>2</sub>-Sättigung überhaupt Einfluss auf die Oxygenierung der Vorhofmyokardzellen hat.

## 6. Zusammenfassung

Die besondere Bedeutung des atrialen natriuretischen Peptids bei Patienten mit koronarer Herzkrankung liegt in seiner Fähigkeit, sowohl den funktionellen Störungen im Sinne einer linksventrikulären Funktionseinschränkung entgegen zu wirken, als auch strukturellen Veränderungen im Sinne eines vaskulären Remodellings. Wir untersuchten die Plasmakonzentrationen an atrialem natriuretischen Peptid bei Patienten mit koronarer Herzkrankung im Hinblick auf die Frage, in wie weit die Höhe der Plasma-ANP-Spiegel auf die Schwere der koronaren Schädigung schließen läßt und in wie weit die Höhe der ANP-Spiegel eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion widerspiegeln. Darüber hinaus untersuchten wir die Beziehung des atrialen natriuretischen Peptids zur kardialen Hämodynamik bei Herzinsuffizienz anderer Genese als der koronaren Herzkrankung.

Bei 29 Patienten mit pectanginöser Beschwerdesymptomatik wurden die ANP-Spiegel gemessen und eine Koronarangiographie durchgeführt. 7 der 29 Patienten bildeten eine weitere Studiengruppe und unterzogen sich einer spiroergometrischen Untersuchung sowie einer Blutgasanalyse vor und nach Belastung. Bei 16 Patienten mit komplexen Herzkrankungen wurde eine Rechtsherzkatheteruntersuchung mit Bestimmung von ANP an multiplen Abnahmeorten durchgeführt.

Unsere Ergebnisse bestätigen, dass die Höhe der ANP-Werte auf die Schwere der linksventrikulären Funktionseinschränkung schließen lassen ( ANP vs. lvfdp  $r = 0,65$ ;  $p = 0,002$  und ANP vs. lvedp  $r = 0,60$ ;  $p = 0,01$ ). Darüber hinaus wird hier erstmals beschrieben, dass die Schwere der koronaren Herzkrankung mit der Höhe des ANP-Spiegels korreliert (Koroscore vs. ANP  $r = 0,61$ ;  $p = 0,0005$ ).

Die Belastungsuntersuchungen bestätigen, dass bei körperlicher Belastung der ANP-Spiegel ansteigt ( ANP-Ruhe vs. ANP-Belastung  $r = 0,95$ ;  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der Anstieg um so größer ist, je höher der ANP-Ruhewert ist (Delta-ANP vs.

ANP-Ruhe  $r = 0,82$ ;  $p = 0,02$ ). Es konnte erstmals ein enger Zusammenhang zwischen Blutgasen und dem ANP-Verhalten beschrieben werden. Je mehr das Verhältnis von ANP in Ruhe zu ANP unter Belastungsbedingungen anstieg, desto mehr steigen die Sauerstoffpartialdrucke bei Belastung (ANP-ratio vs.  $PO_2\max$   $r = 0,97$ ;  $p = 0,0004$ ). Waren hohe ANP-Werte in Ruhe zu messen, so war die Differenz zwischen dem Sauerstoffpartialdruck in Ruhe und bei Belastung geringer, als bei niedrigeren ANP-Ruhe-Werten (Delta- $PO_2$  vs. ANP-Ruhe  $r = 0,82$ ;  $p = 0,02$ ).

Die hämodynamischen Daten im Rahmen der Rechtsherzkatheteruntersuchung bestätigen den kausalen Zusammenhang zwischen dem pulmonal vaskulären Widerstand, dem pulmonal arteriellen Druck, dem rechtsatrialen Druck und dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (RAP vs. PVR  $r = 0,55$ ;  $p = 0,04$ ; PAP vs. RAP  $r = 0,75$ ;  $p = 0,00076$ ; PAP vs. lvedp  $r = 0,57$ ;  $p = 0,024$ ). Die Höhe der ANP-Spiegel korreliert mit dem linksventrikulären frühdiastolischen Druck, dem linksventrikulären enddiastolischen Druck, dem pulmonal vaskulären Druck und der Sauerstoffsättigung im rechten Vorhof ( ANP vs. lvedp  $r = 0,716$ ;  $p = 0,003$ ; ANP vs. lvedp  $r = 0,62$ ;  $p = 0,01$ ; ANP vs. pvr  $r = 0,56$ ;  $p = 0,02$ ; ANP vs.  $SO_2$  RA  $r = 0,63$ ;  $p = 0,01$ ).

Insgesamt bestätigen unsere Ergebnisse die Bedeutung des atrialen natriuretischen Peptids im Zusammenhang mit einer linksventrikulären Dysfunktion auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung. Die Höhe der Korrelation zwischen den ANP-Werten und dem Koroscore und die deutliche statistische Signifikanz weisen auf eine enge Verknüpfung hin, die nicht allein über die systolische linksventrikuläre Funktion erklärt werden kann. Die hämodynamischen Messungen legen nahe, dass sich die koronare Herzkrankheit auf die diastolische Funktion und folglich auf den diastolischen Druck auswirken und so letztlich den Zusammenhang zwischen Koroscore und ANP-Spiegel erklären.

Die Messung von ANP-Werten unter Ruhe- und Belastungsbedingungen im Rahmen einer Spiroergometrie mit Blutgasanalyse liefert richtungsweisende Befunde in Bezug auf die objektive Belastbarkeit des Patienten und den Schweregrad seiner Herzerkrankung. Zusätzlich ergeben sich Hinweise auf die Regulation des pulmonalen Blutflusses, welche von der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion der linksventrikulären Funktion und vom pulmonalem Druck beeinflusst wird.

## 7. Literaturliste

- 1 Adnot, S., Andrivet, P.  
Atrial Natriuretic Factor in Chronic Obstructive Lung Disease with Pulmonary Hypertension;  
*J Clin Invest* 1989, Vol 83, 986 – 993.
- 2 Adnot, S., Chabrier, P. E.  
Atrial Natriuretic Peptide Concentration and Pulmonary Hemodynamics in Patients with Pulmonary Artery Hypertension;  
*Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 951 – 956.
- 3 Andreassi, M.G, Del Rey, S.  
Upregulation of „clearance“ receptors in patients with chronic heart failure: a possible explanation for the resistance to biological effects of cardiac natriuretic hormones;  
*European Journal of Heart Failure* 3 2001, 407 – 414.
- 4 Arad, M., Elazar, E  
Brain and Atrial Natriuretic Peptides in Patients with Ischemic Heart Disease with and without Heart Failure;  
*Cardiology* 1996, 87: 12 – 17.
- 5 Bach, R.; Schieffer, H. (Hrsg.)  
Katheterdiagnostik via Arteria femoralis, Technik, Hindernisse, Komplikationen;  
*Springer Verlag, 1990.*
- 6 Braunwald, Eugene  
Normal And Abnormal Myocardial Function.  
In: Braunwald E.; Isselbacher, K.E.; Petersdorf, R.G.; Wilson, J.D.; Martin, J.B.; Fauci, A.S.  
Harrison’s Principles of Internal Medicine 1, 11. Edition;  
*Mc Graw Hill* 1987, S. 903.
- 7 Brunner-LaRocca, H.P., Weilenmann, D.  
Oxygen uptake kinetics during low level exercise in patients with heart failure: relation to neurohormones, peak oxygen consumption, and clinical findings;  
*Heart* 1999; 81 : 121 – 127.
- 8 Burghuber, O.C., Hartter, E.  
Human Atrial Natriuretic Peptide Secretion in Precapillary Pulmonary Hypertension;  
*Chest*, 1988, 92: 31 – 37.

- 9** Burnett, J.C.  
Atrial natriuretic factor : implications in congestive heart failure and hypertension;  
*Journal of Human Hypertension*, 1989, 3: 41 – 46.
- 10** Chati, Z., Mertès, P.M.  
Plasma levels of atrial natriuretic peptide and of other vasoconstricting hormones in patients with chronic heart failure: relationship to exercise capacity;  
*International Journal of Cardiology*, 1996, 57: 135 – 142.
- 11** Chu, A., Morris, K.G.  
Effects of Atrial Natriuretic Peptide on the Coronary Arterial Vasculatur in Humans;  
*Circulation*, 1989, Vol 80, No. 6: 1627 – 1635.
- 12** Dessi-Fulgheri, P.; Palermo, R.  
Plasma levels of atrial natriuretic factor in mild to moderate hypertensives without signs of left ventricular hypertrophy: correlation with the known duration of hypertension;  
*Journal of Human Hypertension*, 1988, 2: 177 – 182.
- 13** Dietz, R., Haass, M.  
Atrial Natriuretic Factor, Its Role in Hypertension and Congestive Heart Failure;  
*American Journal of Hypertension* 1989, 2:29S – 33S.
- 14** Dietz, R., Purgaj, J.  
Pressure Dependent Release of Atrial Natriuretic Peptide (ANP) in Patients with Chronic Kardiac Diseases: Does It Reset?  
*Klinische Wochenschrift* 1986, 64 Suppl. 6:42 – 6.
- 15** Drexler H., Hirth, C.  
Zur Bedeutung des atrialen natriuretischen Peptids bei Herzinsuffizienz: Experimentelle Befunde,  
*Zeitschrift für Kardiologie*, 1988, 77: Suppl. 2: 47 – 50.
- 16** Drexler H.; Hänze J.  
Atrial Natriuretic Peptide in an Rat Model of Cardiac Failure;  
*Circulation* 1989, Vol 79, No3:620 – 633.
- 17** Gensini, Goffredo, G., M.D.  
Coronary Arteriography  
*New York: Futura Publishing Company, Inc. Mount Kisco*, 1975;
- 18** Haass, M., Dietz, R., Kübler, W.  
Hat die Plasma-ANP-Bestimmung eine diagnostische oder prognostische Bedeutung bei Patienten mit Herzvitien ?

*Zeitschrift für Kardiologie, 1988, 77: Suppl.2, 55 – 60.*

- 19** Haass, M., MD; Dietz, R., MD, Fischer, T.A., BS  
Role of Right and Left Atrial Dimensions for Release of Atrial Natriuretic Peptide in Left-Sided Valvular Heart Disease and Idiopathic Dilated Cardiomyopathy;  
*The American Journal Of Cardiology 1988, 62: 764 – 770.*
- 20** Hall, Ch.  
The value of natriuretic peptides for the management of heart failure: current state of play;  
*European Journal of heart failure, 2001, 3: 395 – 397.*
- 21** Hu, David C.K.; Wong, Eric, F.C.; Wong, Norman L, M.  
The Differential Responses in Atrial Natriuretic Peptide Release During Exercise in Patients With and Without Ischemic Heart Disease;  
*American Journal of Medical Sciences 1988 , 296 (2): 111 – 3.*
- 22** Ikäheimo, M. J., Ruskoaho, H.  
Plasma levels of atrial natriuretic peptide during myocardial ischemia induced by percutaneous transluminal coronary angioplasty or dynamic exercise;  
*American heart journal 1989, 117: 837- 841.*
- 23** Immuno Biological Laboratories;  
Instruction for Use 125J-ANP  
Radioimmunoassay for the Quantitative Determination of Human Atrial Natriuretic Peptide;  
*Gesellschaft Für Innunchemie und –Biologie MBH, Hamburg, 1990*
- 24** Isnard, R. Pousset, F.  
Prognostic Value of Neurohormonal Activation and Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients With Chronic Heart Failure;  
*Am J Cardiol 2000, 86 : 417 – 421.*
- 25** Itoi, K., Mouri, T.  
Accelerated secretion of atrial natriuretic peptide during exercise in effort angina;  
*Am Heart J 1993, 125: 1199 – 1202.*
- 26** Keller, N.; MØgelvang, J.; Saunamäki, K.; Fritz-Hansen, P.  
Determinants of atrial natriuretic factor levels in coronary heart disease: significance of central pressures, heart chamber volumes and left ventricular mass;  
*Journal of Internal Medicine 1989, 226: 195 – 200.*
- 27** Keller, N.; Sykulsy, R.

- Atrial natriuretic peptide during Exercise in patients with Coronary Heart Disease before and after Single Dose of Atenolol and Acebutotol;  
*Acta Med Scand 1988; 233:305 – 11.*
- 28** Laragh J.H., M.D.  
Atrial Natriuretic Hormone, The Renin-Aldosterone Axis, And Blood Pressure-Electrolyte Homeostasis;  
*New England Journal of Medicine 1985, 1330 – 1340.*
- 29** Levin, E.R., Gardener, D. G.  
Natriuretic peptides;  
*New England Journal of Medicine, 1998, Vol. 339, No 5: 321 – 328.*
- 30** Ljusegren, M.E., Andersson, R. G. G.  
Hypoxia induces release of atrial natriuretic peptide in rat atrial tissues: a role for this peptide during low oxygen stress;  
*Naunyn-Schmiedeberg`s Arch Pharmacol, 1994, 350: 189 – 193.*
- 31** McClure, S.J.; Caruana, L.; Davie, A.P.; Goldthorp, S.; McMurray, J. J.V.  
Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular systolic dysfunction in primary care;  
*British Medical Journal 1998; 317: 546 – 519.*
- 32** Neyses, L, Nitsch, J., Tüttenberg, H.-P., Lüderitz, K und B.  
Erhöhtes atriales natriuretisches Peptid (ANP) bei essentieller Hypertonie – Abhängigkeit vom rechtsatrialen Druckverhalten;  
*Klinische Wochenschrift, 1989, 67 : 756 – 761.*
- 33** Ogawa, T., Linz, W.  
Evidence for Load-Dependent and Load-Independent Determinants of Cardiac Natriuretic Peptide Production;  
*Circulation , 1996, Vol 93, No 11: 2059 – 2067.*
- 34** Olschewski, H.  
Physiologie der pulmonalen Zirkulation  
In: Olschewski, H.; Seeger, W.  
Pulmonale Hypertonie. Pathophysiologie, allgemeine Maßnahmen und Entwicklung einer selektiven Therapie;  
*Bremen, Uni-Med, 2000, S. 16 – 25.*
- 35** Omland, T., Aakvaag, A.

Plasma cardiac natriuretic peptide determination as a screening test for the detection of patients with mild left ventricular impairment;

*Heart* 1996; 76: 232 – 237.

**36** Purgaj J; Merkel, R.E.

Ist die Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) bei Patienten mit chronischen Herzerkrankungen gestört?

In: Kreye, V.A.W.; Bussmann, W.-D.;

ANP- Atriales natriuretisches Peptid und das kardiovaskuläre System.

*Darmstadt, Steinkopff Verlag* 1988, S. 191 – 201.

**37** Rajfer, Sol, I., M.D.; Nemanich, John, W.

Metabolic responses to exercise in patients with heart failure;

*Circulation*, 1987, 76 (suppl VI), VI- 46 – VI-53.

**38** Sagnella GA

Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease;

*Clinical Science* 1998, 95 (5): 519 – 529.

**39** Selvais, P.L., Donckier, J.E.

Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation;

*European Journal of Clinical Investigation*, 1998, 28: 636 – 642.

**40** Tawarahara, K., Kurata, Ch.

Usefulness of Measurement of Plasma Atrial Natriuretic peptide Levels in Exercise Testing of Patients With Coronary Heart Disease;

*Am J Cardiol* 1999, Vol 83: 782 – 785.

**41** Thomassen, A.R., Bagger, J., P., Nielsen, T., T., Pedersen, E.B.

Atrial natriuretic peptide during pacing in controls and patients with coronary arterial disease,

*International Journal of Cardiology*, 1987, 17: 267 – 276.

**42** Turk, J.R.

Physiologic and pathophysiologic effects of natriuretic peptides and their implications in cardiopulmonary disease;

*JAVMA*, 2000, Vol 216, No. 12.; 1970 – 1975.

**43** Ulmer, H.-V.

Arbeitsphysiologie - Energiehaushalt,

in: Physiologie des Menschen,

R.F. Schmidt und G. Thews. 22., Aufl.,

*Berlin; Heidelberg; New York; London; Paris; Tokyo: Springer 1985, S. 575*

**44** Ulmer, H.-V.;

Arbeitsphysiologie – Umweltphysiologie

In: Physiologie des Menschen

Schmidt, R. F.; Thews, G. 20. Korrigierte Auflage,

*Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo, Springer Verlag, 1985, S. 619.*

**45** Wiedemann, R.

Atrial Natriuretic Peptide in Severe Primary and Nonprimary Pulmonary Hypertension,  
Response to Iloprost Inhalation,

*Journal of the American College of Cardiology, 2001, Vol. 38, : 1130 – 1136.*

## **8. Danksagung**

Herrn PD Dr. Horst Olschewski danke ich für die unermüdliche, geduldige und immer wieder Mut machende Betreuung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Tillmanns danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Oberarzt Dr. Waas, Leiter des Herzkatheterlabors, danke ich für die gute Zusammenarbeit und das Interesse an der Arbeit.

Für die Unterstützung der Labortätigkeiten danke ich Frau Peichel und Frau Fuchs.

Ein Dankeschön sage ich Frau Bettina Fischermanns für die tatkräftige Hilfe bei Computerproblemen sowie der Firma Microsoft für die Überlassung eines „Microsoft Office '97 Paketes“ zur Erstellung der Arbeit.

Frau Mechtild Detlefsen sei für die geistliche Begleitung und Frau Tanja Hehl für das Korrekturlesen des Textes gedankt.

Besonders zu erwähnen ist die Geduld mit der mein Mann und unsere Kinder mir zeitliche Freiräume für die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.

## 9. Lebenslauf

|                 |  |
|-----------------|--|
| Name            | Gebhardt, geb. Hehl  |
| Vorname         | Susanne  |
| Geburtsdatum    | 28.11.65   |
| Familienstand   | verheiratet, vier Kinder   |
| Nationalität    | deutsch  |
| Konfession      | evangelisch-freikirchlich  |
| 9/71 bis 3/73   | Ostschule Saarbrücken  |
| 3/73 bis 7/75   | Grundschule Ingolstadt-Haunwöhr  |
| 9/75 bis 7/84   | Apian-Gymnasium Ingolstadt   |
|                 | Abitur 1984  |
| 7/84 bis 8/86   | betriebliche Ausbildung zur Landwirtin   |
|                 | Abschluß 1986  |
| 10/86 bis 10/93 | Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen   |
| 08/89           | 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  |
| 02/92           | Geburt von Hanna Gebhardt  |
| 03/92           | 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  |
| 10/93           | 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  |
| 01/94           | Geburt von Anika Gebhardt  |
| 08/95 bis 03/96 | Tätigkeit als Ärztin im Praktikum<br>in der Gemeinschaftspraxis Pfaff, Weppner, Noeske, Büdinger<br>am Krankenhaus Balsersche Stiftung |
| 05/96           | Geburt von Victor Gebhardt   |
| 10/98           | Geburt von Georg Gebhardt  |

---

Seit der Niederlassung meines Mannes als selbstständiger Zahnarzt im Juli 1996, bin ich neben meiner Hauptaufgabe als Familienfrau, für Verwaltungsarbeiten für seine Praxis zuständig.

Darüber hinaus wurde ich im Juni 2001 in den Vorstand des Fördervereines der Grundschule Krofdorf-Gleiberg gewählt.

