

Aus dem Deutschen Herzzentrum Berlin  
Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie

DISSERTATION

„Vorhersage des klinischen Verlaufs von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz  
vor Herztransplantation oder Implantation einer mechanischen  
Kreislaufunterstützung unter Nutzung neurohumoraler Parameter“

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Felix Hennig

aus Berlin-Wilmersdorf

Gutachter:           1. Prof. Dr.med. Dr.hc.mult. R. Hetzer  
                          2. Prof. Dr.med. F. Beyersdorf  
                          3. Prof. Dr.med. Dr.hc. R. Körfer

Datum der Promotion: 19.11.2010

meinen Lehrern in tiefer Dankbarkeit gewidmet

# The Pilgrims

Go as a pilgrim and seek out danger,  
Far from the comfort and well-lit avenues of life.  
Pit your very soul against the unknown  
And seek stimulation in the company of the brave.

Experience cold and hunger, heat and thirst,  
And survive to see another challenge and another dawn.  
Only then will you be at peace with yourself,  
And be able to know and say:  
I looked down upon the farthest side of the mountain,  
And fulfilled, and understanding all, and truly content  
That I lived a full life and one that was of my own choice.

We are the pilgrims, master; we shall go  
Always a little further; it may be  
Beyond the last blue mountain barred with snow,  
Across that angry or that glimmering sea.

Anonymous / James Elroy Flecker

## *Inhaltsverzeichnis*

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>9</b>
<b>1.1</b>	<b>Pathophysiologie, Epidemiologie und Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz</b> .....	<b>9</b>
<b>1.2</b>	<b>Diagnostik der Herzinsuffizienz</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3</b>	<b>Behandlung der Herzinsuffizienz</b> .....	<b>11</b>
1.3.1	Pharmakotherapie .....	11
1.3.2	Herztransplantation.....	12
1.3.3	Mechanische Kreislaufunterstützung .....	13
1.3.4	Alternativen zu Herztransplantation und mechanischer Kreislaufunterstützung .....	14
1.3.4.1	Ventrikelreduktionsplastik.....	14
1.3.4.2	Kardiomyoplastie.....	15
1.3.4.3	Biventrikuläre Schrittmachertherapie .....	15
1.3.4.4	Stammzelltherapie.....	15
<b>1.4</b>	<b>Auswahl einer geeigneten Behandlungsstrategie</b> .....	<b>16</b>
1.4.1	Natriuretische Peptide.....	17
1.4.1.1	Aufbau und Synthese .....	17
1.4.1.2	Rezeptoren .....	20
1.4.1.3	Physiologische Wirkung .....	20
1.4.2	Endothelin-1 .....	22
1.4.2.1	Aufbau und Synthese .....	22
1.4.2.2	Rezeptoren .....	23
1.4.2.3	Physiologische Wirkung .....	23
<b>2</b>	<b>FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG</b> .....	<b>25</b>
<b>3</b>	<b>METHODE</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Patienten</b> .....	<b>26</b>
<b>3.2</b>	<b>Definition der Endpunkte</b> .....	<b>26</b>

<b>3.3</b>	<b>Durchgeführte Untersuchungen .....</b>	<b>27</b>
3.3.1	Erfassung klinischer Parameter .....	27
3.3.2	Aufzeichnung von gegebenen Medikamente .....	27
3.3.3	Hämodynamisches Monitoring.....	27
3.3.4	Blutentnahme.....	28
<b>3.4</b>	<b>Zum Ende der Studie .....</b>	<b>28</b>
3.4.1	Aufteilung der Patienten in Gruppen.....	28
3.4.2	Laborbestimmungen .....	29
3.4.2.1	ANP & BNP.....	29
3.4.2.2	big ET-1 .....	29
3.4.2.3	NT-proANP.....	30
3.4.2.4	NT-proBNP.....	30
<b>3.5</b>	<b>Speicherung der Daten und statistische Auswertung .....</b>	<b>31</b>
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1</b>	<b>Vergleich der Parameter bei Aufnahme .....</b>	<b>33</b>
4.1.1	Hämodynamische Parameter und inotrope Unterstützung .....	34
4.1.2	Standardlaborparameter.....	35
4.1.3	Neurohumorale Parameter .....	36
4.1.3.1	Häufigkeit eines kardiogenen Schocks .....	39
<b>4.2</b>	<b>Vergleich der Parameter zwischen dekompensierten und stabilen Patienten während des Krankenhausaufenthaltes .....</b>	<b>40</b>
4.2.1	Hämodynamische Parameter und inotrope Unterstützung .....	40
4.2.2	Standardlaborparameter.....	41
4.2.3	Neurohumorale Parameter.....	42
4.2.3.1	Häufigkeit eines kardiogenen Schocks .....	44
4.2.4	Korrelationen zwischen den Studienparametern .....	44
<b>4.3</b>	<b>Beschreibung der Parameter bei entwöhnten Patienten .....</b>	<b>45</b>
<b>4.4</b>	<b>Zusammenfassende Beurteilung und kritischer Ausblick.....</b>	<b>46</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>47</b>

<b>5.1</b>	<b>Zu den Demographischen Daten.....</b>	<b>48</b>
<b>5.2</b>	<b>„Rescue Support“.....</b>	<b>49</b>
<b>5.3</b>	<b>Dekompensierte vs. stabile Patienten .....</b>	<b>49</b>
5.3.1	Standardlabor.....	49
5.3.2	Hämodynamik .....	50
5.3.3	Physiologie und Anwendung natriuretischer Peptide zur Prognoseabschätzung .....	51
5.3.3.1	NT-proANP / ANP .....	51
5.3.3.2	NT-proBNP / BNP .....	52
5.3.3.3	big Endothelin-1.....	53
<b>5.4</b>	<b>Von inotroper Unterstützung entwöhnte Patienten.....</b>	<b>54</b>
<b>5.5</b>	<b>Diagnostischer Wert der neurohumoralen Marker.....</b>	<b>55</b>
<b>5.6</b>	<b>Bestimmung des Implantationszeitpunkt und der Prognose .....</b>	<b>56</b>
<b>5.7</b>	<b>Limitationen der Studie .....</b>	<b>57</b>
<b>5.8</b>	<b>Abschließende Beurteilung.....</b>	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>61</b>
<b>8</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>63</b>
<b>8.1</b>	<b>Gemessene Parameter bei Aufnahme.....</b>	<b>64</b>
<b>8.2</b>	<b>Parameter einen Tag vor Dekompensation, HTx oder VAD-Implantation .....</b>	<b>67</b>
<b>8.3</b>	<b>Parameter zwei Tage vor Dekompensation, HTx oder VAD-Implantation .....</b>	<b>70</b>
<b>8.4</b>	<b>Parameter drei Tage vor Dekompensation, HTx oder VAD-Implantation.....</b>	<b>73</b>
<b>8.5</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>76</b>
<b>8.6</b>	<b>Glasgow Coma Scale .....</b>	<b>78</b>

<b>8.7</b>	<b>Erklärung.....</b>	<b>79</b>
<b>8.8</b>	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>80</b>
<b>8.9</b>	<b>Publikationsliste .....</b>	<b>81</b>
<b>8.10</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>82</b>



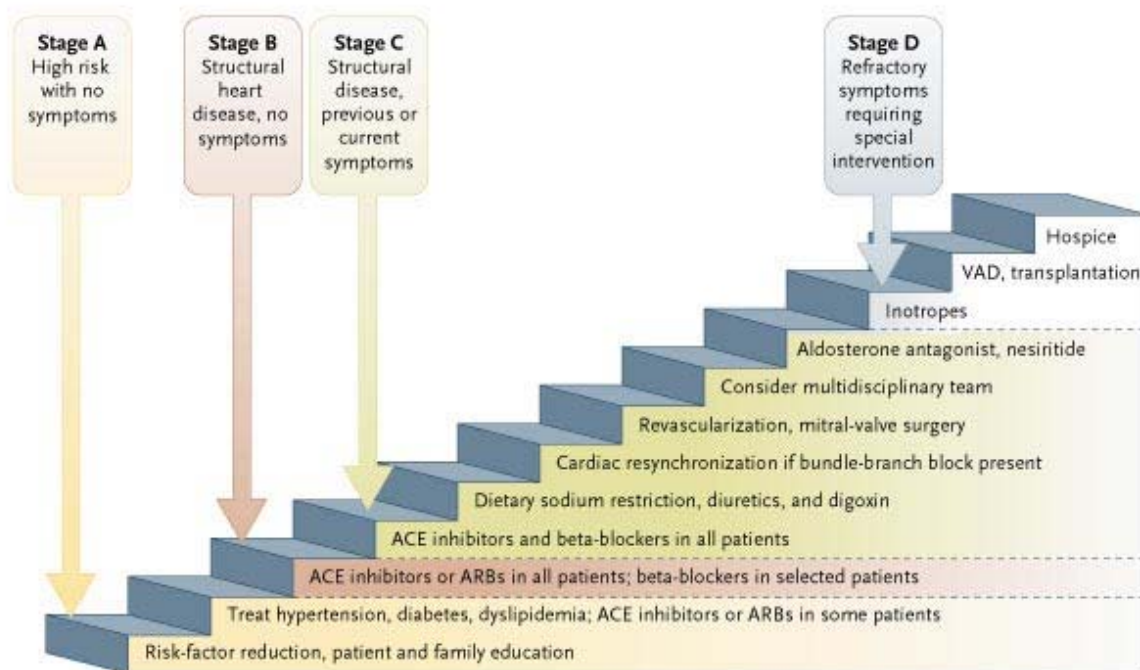
# 1 EINLEITUNG

## 1.1 *Pathophysiologie, Epidemiologie und Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz*

Herzinsuffizienz ist ein pathophysiologischer Zustand, bei dem das Herz nicht in der Lage ist, Blut in einer für den Gewebemetabolismus ausreichenden Menge zu pumpen, oder aber dafür erhöhte Füllungsdrücke benötigt [1].

Klinisch ist Herzinsuffizienz ein komplexes Syndrom, dem jede Ursache zu Grunde liegen kann, die geeignet ist, eine geregelte Füllung oder Entleerung des Herzens zu stören. Hierfür kommen neben primär myokardialen Ursachen im Sinne echter Myopathien z.B. auch Veränderungen in Folge von Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen, angeborenen Herzfehler, Entzündungen, Intoxikationen und Stoffwechselerkrankungen in Frage. Die klassischen Symptome der Herzinsuffizienz sind bedingt durch die an anderen Organen auftretenden sekundären Veränderungen. Als Folge pulmonaler Stauung kommt es zur Atemnot, eine verminderte Nierenperfusion führt zur Salz- und Wasserretention, Minderperfusion der Skelettmuskulatur zu Leistungsminderung. Heute wird Herzinsuffizienz als eine eigenständige Erkrankung behandelt. Der Verlauf ist chronisch progressiv.

Die Einteilung der Schwere der Herzinsuffizienz erfolgt heute im wesentlichen nach der NYHA-Klassifikation, welche die Patienten in vier Gruppen abhängig von ihren klinischen Beschwerden einteilt. Eine präzisere, an strukturellen myokardialen Veränderungen orientierte Einteilung (siehe Abbildung 1) wurde von der American Heart Association und dem American College of Cardiology publiziert [2, 3].



**Abbildung 1: Stadien der Herzinsuffizienz aus Heart Failure, Jessup, M. et al. (N Engl J Med., 2003. 348(20): p. 2007-18)**

Chronische Herzinsuffizienz ist eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität in industrialisierten Ländern. Obwohl genaue epidemiologische Daten fehlen, sind in den USA zurzeit schätzungsweise 5 Millionen Menschen erkrankt, wobei sich ca. 10 bis 15% in fortgeschrittenen und von diesen die Hälfte in therapierefraktären Stadien befinden [4]. Von den in den 47 Nationen der „European Society of Cardiology“ lebenden einer Milliarde Menschen leiden wahrscheinlich ca. 30 Millionen (3%) an Herzinsuffizienz [5]. In Deutschland werden derzeit näherungsweise etwa eine Millionen Patienten mit Herzinsuffizienz behandelt, davon 271526 Patienten im Jahr 2003 stationär [6].

Die mit der Erkrankung verbundene Prognose ist schlecht und hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten erst durch die Fortschritte der Pharmakotherapie und die Versorgung mit implantierbaren Defibrillatoren gebessert [7-9]. Allen Fortschritten der konservativen Therapie ungeachtet, starben allein im Jahr 2003 in Deutschland 59117 Patienten an einer Herzinsuffizienz [10].

## **1.2 Diagnostik der Herzinsuffizienz**

Zentrale Symptome der Herzinsuffizienz sind subjektiv empfundene Atemnot (Dyspnoe), teils anfallsartige Atemnot im Liegen (Orthopnoe), ebenfalls im Liegen gesteigerte Diurese (Nykturie) und eine generelle Minderung der Leistungsfähigkeit.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung finden sich unter anderem Zeichen einer erhöhten adrenergen Aktivität z.B. in Form kalter, blasser, diaphoretischer Extremitäten; feuchte Rasselgeräusche in Folge eines durch erhöhte pulmonal-kapilläre Drücke auftretenden Lungenödems; systemvenöse Stauung, die besonders deutlich in liegender Position an den Jugularvenen zu beobachten ist und sich auch in Form einer Hepatomegalie äußert; Ödeme, in der Regel zu Beginn an kaudalen Körperabschnitten; sowie in fortgeschrittenen Stadien Kachexie. Das Herz selbst stellt sich bei Perkussion oft vergrößert dar, auskultatorisch finden sich durch begleitenden Klappenanomalien hervorgerufene Strömungsgeräusche, sowie typischerweise ein vom linken Ventrikel ausgehender, protodiastolischer dritter Herzton (S<sub>3</sub>-Galopp), der ein unabhängiger Prädiktor für Hospitalisation oder Tod ist [11].

Bei laborchemischen Untersuchungen finden sich häufig eine Dilutionshyponatriämie, Zeichen einer eingeschränkten Nierendurchblutung mit erhöhten Harnstoff- und Kreatininspiegeln, sowie gegebenenfalls Hypoalbuminämie und erhöhte Spiegel von Leberenzymen.

Röntgenuntersuchungen des Thorax zeigen Kardiomegalie und ursachenabhängige, typische Veränderungen der Herzsilhouette. Mittels Elektrokardiographie lassen sich Veränderungen in der Erregungsbildung und -leitung darstellen. Echokardiographisch können ventrikuläre Ejektionsfraktionen und Diameter bestimmt und Vitien diagnostiziert, sowie eventuell vorhandene atriale oder ventrikuläre Thromben dargestellt werden. Belastungsuntersuchungen wie die Spiroergometrie zeigen eine Verminderung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO<sub>2</sub>max) an und helfen so, die Leistungsfähigkeit der Patienten besser einschätzen zu können. Für die Diagnostik der Herzinsuffizienz existieren Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften [12, 13].

## **1.3 Behandlung der Herzinsuffizienz**

### **1.3.1 Pharmakotherapie**

Die grundlegende Strategie besteht hierbei in der Verlangsamung der Progression der Erkrankung durch Entlastung des Herzens in Form von Senkung der Vor- und Nachlast, dem Schutz vor Rhythmusstörungen, der Verbesserung der Inotropie, dem Schutz vor übermäßiger

neurohumoralen Stimulation und damit der Verminderung des pathologischen „Remodeling“. Im Rahmen dieses Konzeptes vermindern Diuretika sowohl die Vor- als auch die Nachlast. Beta-Rezeptorantagonisten schützen das Herz vor adrenerger Überstimulation, verhüten Rhythmusstörungen und senken die Nachlast. Angiotensin-Converting-Enzyme-Inhibitoren (ACE-Hemmer) wirken ebenfalls als Nachlastsenker, ihre mortalitätssenkende Wirkung beruht aber vermutlich auch auf dem Schutz der Kardiomyozyten vor dem durch Angiotensin II vermittelten pathologischen Remodeling. Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten scheinen besonders bei Patienten mit einer Unverträglichkeit gegen ACE-Hemmer zu einer Verbesserung der Prognose zu führen [14]. Aldosteronantagonisten sollen sowohl die Wasser- und Salzretention bekämpfen, als auch die Kardiomyozyten vor den negativen Wirkungen des Aldosterons selbst schützen [15]. Der Wert von Digitalisglykosiden wird kontrovers betrachtet. Bei männlichen Patienten, besonders wenn zusätzlich Vorhofflimmern besteht, vermindern sie die Rate nötiger Hospitalisationen [16].

Die stärkste Zunahme myokardialer Kontraktion kann über die pharmakologische Stimulation von Beta-Rezeptoren oder die Hemmung der Phosphodiesterase III erreicht werden. Die zu diesem Zweck eingesetzten Katecholamine und Phosphodiesterasehemmer unterscheiden sich klinisch im Wesentlichen in ihrer Wirkstärke und dem Grad der ausgelösten Vasodilatation. Die Substanzen werden parenteral verabreicht, von ihrem Einsatz profitieren besonders Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, deren Situation sich über den Einsatz der o.a. Standardmedikation nicht mehr bessern lässt. Der längere Einsatz inotroper Unterstützung scheint sich, verglichen mit frühzeitiger mechanischer Kreislaufunterstützung, negativ auf die Prognose von Patienten vor Herztransplantation auszuwirken [17]. Für die Therapie der Herzinsuffizienz existieren Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften [12, 13].

### **1.3.2 Herztransplantation**

Die Herztransplantation (HTx) in der Technik nach R.R. Lower und N.E. Shumway, modifiziert nach D.A. Cooley [18] hat sich nach ihrer klinischen Einführung durch C.N. Barnard am 3. Dezember 1967 als das Verfahren mit den momentan besten Langzeitergebnissen in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz durchgesetzt [19]. Ihre Vorteile liegen in der Wiederherstellung einer normalen Hämodynamik, ohne erhöhtes Blutungs- oder Thromboembolierisiko. Wesentliche Nachteile sind ungewisse, besonders in Europa und den USA teilweise langen Wartezeiten, die notwendige Immunsuppression mit ihren Nebenwirkungen, sowie die begrenzte Verfügbarkeit von Spenderorganen. Das Ergebnis einer Herztransplantation ist wesentlich vom präoperativen Zustand des Patienten abhängig [17]. Sie

ist daher keine Option für Patienten in extrem schlechtem klinischem Zustand. Die Erfahrungen, die im Rahmen des Transplantationsprogramms des Deutschen Herzzentrums Berlin gesammelt wurde, zeigen, dass etwa die Hälfte der Patienten, bei denen eine Herztransplantation angezeigt wäre nur durch die Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung bis zur Transplantation am Leben erhalten werden können.

### **1.3.3 Mechanische Kreislaufunterstützung**

Die ersten Erfolg versprechenden Experimente mit mechanischer Kreislaufunterstützung in Form von extrakorporaler Zirkulation gehen auf die Arbeitsgruppe um S. Brüchonenko und N. Terebinskij Anfang des letzten Jahrhunderts in Moskau zurück [20]. Am 8. August 1966 gelang M.E. DeBakey die erste erfolgreiche Anwendung eines ventrikulären Unterstützungssystems (VAD) am Menschen bei einer jungen Frau nach einem Doppelklappenersatz [21]. Heute gibt es zur Implantation mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme mehr Indikationen, als das von DeBakey erfolgreich behandelte Herzversagen infolge einer Herzoperation (post cardiectomy heart failure).

Abgesehen von Patienten, die eine mechanische Kreislaufunterstützung zur akuten Behandlung eines sonst therapierefraktären kardiogenen Schocks erhalten, habe sich drei mögliche Einsatzgebiete mechanischer Kreislaufunterstützung herauskristallisiert.

#### **1.3.3.1.1 Bridge to Transplantation**

Bei Patienten, die prinzipiell für eine Herztransplantation in Frage kommen, besteht die Möglichkeit zur Implantation eines VAD, um den Kreislauf zu unterstützen, bis ein geeignetes Spenderorgan zur Verfügung steht. Es ist gezeigt worden, dass sich durch die Verbesserung der Endorganperfusion die Erfolgsaussichten für eine nachfolgenden Herztransplantation durch die Erholung von Immobilität, kardialer Kachexie und chronischer Organischämie erhöhen [17].

Patienten, deren aktueller Zustand zum Beispiel auf Grund einer fixierten pulmonalen Hypertonie, oder einer malignen Grunderkrankung eine Herztransplantation verbietet, können mit Hilfe einer mechanischen Kreislaufunterstützung wieder einen Zustand erlangen, von dem aus eine Transplantation mit vertretbaren Risiken möglich ist [22].

#### **1.3.3.1.2 Bridge to Destination**

Bestehen bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz Kontraindikationen für eine Herztransplantation oder wird sie vom Patienten abgelehnt, so können Systeme zur mechanischen Kreislaufunterstützung als permanente Therapie, alternativ zur Herztransplantation, angeboten werden [23, 24]. Die primäre Absicht liegt hierbei auf dem

Erhalt des Lebens und der Verbesserung der Lebensqualität. Das Auskommen ohne Immunsuppression und damit die Vermeidung von Infektionen, Vaskulopathie, und einer erhöhten Malignominzidenz sind aber ohne Zweifel weitere Vorteile, die besonders mit der fortschreitenden technischen Verbesserung der Systeme zunehmend an Bedeutung gewinnen werden.

#### 1.3.3.1.3 Bridge to Recovery

Bei ausgewählten Patienten, hauptsächlich im Rahmen einer akuten Myokarditis oder mit dilatativer Kardiomyopathie, besonders bei jungen Patienten und kurzer Herzinsuffizienzanamnese, kann sich nach Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung und Entlastung des Herzens eine Erholung der Myokardfunktion einstellen. In solch glücklichen Fällen besteht in der Folge die Möglichkeit zur ersatzlosen Explantation des Systems [25-27].

### 1.3.4 Alternativen zu Herztransplantation und mechanischer Kreislaufunterstützung

#### 1.3.4.1 Ventrikelreduktionsplastik

##### 1.3.4.1.1 Aneurysmektomie

Die Resektion linksventrikulärer Aneurysmen wurde 1958 von D.A. Cooley in die klinische Praxis eingeführt. Für das nach V. Dor modifizierte Verfahren, welches auf eine Rekonstruktion der Geometrie des linken Ventrikels hinzielt, ließen sich deutliche Verbesserungen bezüglich der ventrikulären Funktion und der Symptomatik nachweisen [28].

Besonders Patienten mit Linksherzinsuffizienz in Folge von Obstruktionen der Coronargefäße, ischämischer Mitralklappeninsuffizienz und einem Aneurysma des linken Ventrikels (LOCIMAN Komplex) profitieren von einer zusätzlichen Revaskularisation in Kombination mit Rekonstruktion von Mitralklappe und linkem Ventrikel.

##### 1.3.4.1.2 Partielle Ventrikulektomie nach Batista

Die ursprünglich zur Behandlung der im Rahmen der Chagas Krankheit auftretenden, dilatativen Kardiomyopathie, von R.J. Batista entwickelte Resektion lateraler Anteile des linken Ventrikels hat zum Ziel, das Verhältnis von Herzgröße zu –masse zu normalisieren. Das Verfahren kann zur Zeit trotz der teilweisen Verbesserung der ventrikulären Funktion nicht empfohlen werden. Nach initialem Erfolg erlitten viele Patienten hämodynamische Verschlechterungen und Arrhythmien, die die Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung erforderlich machten [29].

#### **1.3.4.2 Kardiomyoplastie**

Dem 1985 in die klinische Praxis eingeführte Konzept der dynamischen Kardiomyoplastie liegt der Gedanke zu Grunde, einen schrittmacherstimulierten Skelettmuskel (M. latissimus dorsi) um den Herzmuskel zu wickeln und so über eine Verminderung einer weiteren Dilatation (girdling effect) seine Pumpleistung verbessern zu können. Die aus Publikationen zu diesem Thema gewonnenen Daten sind kontrovers, eine eindeutige Verbesserung der ventrikulären Funktion ließ sich nicht belegen [30]. Die Produktion des für die Stimulation des Muskels benötigten Schrittmachers ist allerdings schon jetzt eingestellt worden.

Gegenstand aktueller klinischer Forschung sind Konzepte mit passiven Unterstützungssystemen, die in Form eines Netzes um das Herz gelegt werden und dann im Sinne einer passiven Kardiomyoplastie ein Fortschreiten der Ventrikeldilatation verhindern sollen [31].

#### **1.3.4.3 Biventrikuläre Schrittmachertherapie**

Es wird angenommen, dass bei bis zu 30 - 50% der Patienten mit Herzinsuffizienz intraventrikuläre Erregungsausbreitungsstörungen bestehen. Diese führen durch Störungen der ventrikulären Kontraktion, wie z.B. paradoxe Septumbewegungen, zur Verschlechterung von klinischem Zustand und Prognose [32]. Über eine biventrikuläre Schrittmacherstimulation und damit Ökonomisierung der Herzarbeit kann dem entgegengewirkt werden.

Besonders bei Vorliegen von malignen Arrhythmien profitieren die Patienten von der präventiven Implantation eines Defibrillators [33].

Die dargestellten Alternativen bieten sich in der Regel nur bei Patienten mit geringer bis mäßiger Herzinsuffizienz (NYHA II - III) an. Zur Therapie der terminalen Herzinsuffizienz (NYHA IV) stellen einzig die Transplantation eines Spenderorgans oder die mechanische Kreislaufunterstützung Erfolg versprechende Methoden dar.

#### **1.3.4.4 Stammzelltherapie**

Klinisch erprobt wird die Therapie mit mesenchymalen Vorläuferzellen, von denen nach intramyokardialer Injektion eine Differenzierung in kontraktiles Myokard erwartet wird; einzelne klinische Erfolge wurden berichtet [34].

## 1.4 Auswahl einer geeigneten Behandlungsstrategie

Eine der Herausforderungen in der chirurgischen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz im Endstadium, d.h. der Transplantation eines Spenderherzens oder der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung, besteht in der Wahl des für den individuellen Patienten den größten Erfolg versprechenden Verfahrens, sowie dessen zeitgerechter Anwendung. Im Wesentlichen müssen abhängig von Symptomen und Indikation die generelle Eignung, bzw. der Nutzen des Verfahrens, sowie das zu erwartende Operationsrisiko gegeneinander abgewogen werden. Um das Operationsrisiko möglichst gering zu halten, muss die chirurgische Therapie auf den zu erwartenden Verlauf der Herzinsuffizienz abgestimmt sein, und zwar derart, dass eine hämodynamische Dekompensation mit nachfolgendem Multiorganversagen und der damit verbundenen Prognoseverschlechterung möglichst verhindert wird. In der Regel werden also Patienten mit einem hohen vermuteten Risiko für das Auftreten einer nicht kontrollierbaren hämodynamischen Verschlechterung möglichst frühzeitig eine mechanische Kreislaufunterstützung erhalten, während bei Patienten bei denen das Risiko einer Dekompensation geringer eingeschätzt wird, die teils langen Wartezeiten, die mit einer Herztransplantation verbunden sind, eher akzeptiert werden. Für den Therapieerfolg ist es besonders bei katecholaminpflichtigen Patienten von entscheidender Bedeutung, eben diese Risikoabschätzung jeden Tag möglichst genau treffen zu können [17, 35-37].

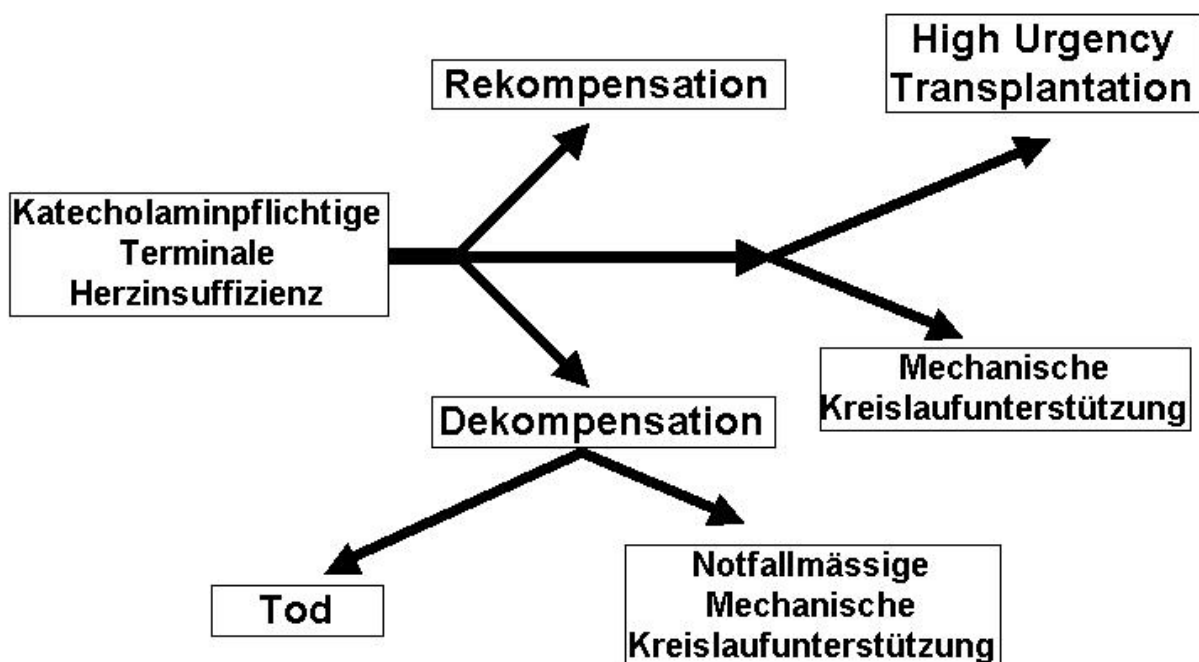


Abbildung 2: Verlauf und Behandlung chronisch herzinsuffizienter Patienten



In verschiedenen Studien wurden diverse Marker für die Risikoabschätzung identifiziert. G.A. MacGowan und Kollegen fanden bei 26 Patienten vor Herztransplantation Veränderungen im Serumnatrium als unabhängige Prädiktoren einer hämodynamischen Verschlechterung [38]. Deng und Kollegen ermittelten im Rahmen der retrospektiven Untersuchung von 464 LVAD Patienten unter anderem Septikämie und Beatmungspflichtigkeit als Risikofaktoren [39]. Urinproduktion, Beatmungspflichtigkeit, Leukozytose, zentraler Venendruck und Prothrombinzeit zeigten in einer von Oz und Kollegen durchgeführten Untersuchung von 56 LVAD Patienten ein höheres Risiko für Komplikationen an [40]. O.H. Frazier und Kollegen fanden bei 280 LVAD Patienten unter anderem im Falle von erhöhtem Kreatinin und Bilirubin ein erhöhtes Mortalitätsrisiko [41]. L.E. Samuels kombinierte hämodynamische Daten mit den Mengen verabreichter Katecholamine, um beim Herzversagen nach herzchirurgischen Eingriffen klare Indikatoren zur Implantation von Systemen zur mechanischen Kreislaufunterstützung zu haben [42]. A. El-Banayosy und Kollegen fanden erhöhte Bilirubinspiegel als Prädiktoren für eine hämodynamische Verschlechterung [43]. Die Evaluierung der Sauerstoffaufnahme unter Belastung (peakVO<sub>2</sub>), die sonst für die Auswahl der Patienten zur Herztransplantation eine Rolle spielt, ist bei Patienten mit katecholaminpflichtiger terminaler Herzinsuffizienz auf Grund der Intoleranz gegenüber Belastungen in der Regel nicht möglich.

Fazit: Im Rahmen der hier vorgestellten, methodisch sehr heterogenen Studien haben sich einige unspezifische Parameter zur Abschätzung der Prognose *nach* Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung gefunden. Eine verlässliche Aussage lässt sich mit Hilfe der publizierten Parameter nicht machen. Nur die von MacGowan über 26 Patienten veröffentlichte Arbeit beschreibt Marker zum Erkennen eines erhöhten Risikos für eine Dekompensation *vor* Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung, alle anderen sind auf das postoperative Überleben fokussiert.

## **1.4.1 Natriuretische Peptide**

### **1.4.1.1 Aufbau und Synthese**

Bis heute sind vier Moleküle bekannt, die die Gruppe der kardialen natriuretischen Peptide bilden. Atriales Natriuretisches Peptide (ANP), B-Type Natriuretisches Peptide (BNP), C-Type Natriuretisches Peptide (CNP) und D-Type Natriuretisches Peptide (DNP). Für jedes Peptid kodiert ein eigenes Gen, wobei die sehr ähnlichen Exon-Intron-Muster auf einen gemeinsamen entwicklungsgeschichtlichen Vorläufer schließen lassen [44]. Alle vier Proteine formen einen durch eine Disulfidbrücke zusammengehaltenen intramolekularen Ring.

Die Aminosäuren innerhalb dieses Rings sind hochkonserviert und von Bedeutung für die Rezeptorbindung.

ANP wird hauptsächlich in den Vorhöfen des Herzens gebildet. In den Ventrikeln des gesunden Erwachsenen kann es nur in geringen Mengen nachgewiesen werden. In hypertrophem Myokard liegt es in höheren Konzentrationen vor, ebenso in gesundem fetalem Myokard. Zur Freisetzung von ANP kommt es zum einen durch mechanische Reizung der Kardiomyozyten wie sie bei gesteigerter Wandspannung infolge Volumenüberladung auftritt, zum anderen durch Hormone und Neurotransmitter wie Endothelin, Arginin-Vasopressin und Katecholamine. Auch schnelle Herzrhythmusstörungen, wie supraventrikuläre Tachykardien oder Vorhofflimmern, werden als Reiz diskutiert [45, 46].

Die Synthese des ANP findet in den Kardiomyozyten selbst statt. Eine ca. 1kb lange mRNA kodiert für die 151 Aminosäuren lange Vorstufe preproANP. Nach Abspaltung eines 25 Aminosäuren langen Signalpeptids wird das resultierende proANP in sekretorischen Granulae gespeichert. Eine membranständige Atriopeptidase (Serinprotease), vermutlich Corin, teilt das proANP bei Sekretion in das biologisch aktive, c-terminale, 28 Aminosäuren lange ANP und einen n-terminalen Rest, NT-proANP. Beide Moleküle werden äquimolar freigesetzt, zeigen dann aber einen unterschiedlichen Metabolismus [47].

BNP kann im menschlichen ZNS und im Ventrikelmyokard nachgewiesen werden. Die Synthese des BNP verläuft ähnlich der von ANP. Ein 134 Aminosäuren langes preproBNP wird durch Abspaltung eines 26 Aminosäuren langen Signalpeptids in das 108 Aminosäuren lange proBNP umgewandelt. Ebenfalls durch eine membranständige Serinprotease erfolgt die Aufspaltung in das biologisch aktive, c-terminale, 32 Aminosäuren lange BNP, sowie das n-terminale 76 Aminosäuren lange NT-proBNP [48]. Auffällig ist die im Vergleich zu ANP wesentlich geringere Speicherung von BNP in den Kardiomyozyten. Das BNP-Gen gehört zur Gruppe der rapid kinetics, oder auch early response Gene [49], die gebildete mRNA ist kurzlebig. Eine vermehrte Freisetzung von BNP kann nur auf der Ebene einer verstärkten Neusynthese erfolgen, während ANP dagegen aus intrazellulären Speichern mobilisiert werden kann. Während also ANP eher auf eine kurzfristige Regulation der Homöostase zu zielen scheint, wird BNP erst nach prolongierter Überlastung des ventrikulären Myokards vermehrt ausgeschüttet. Erhöhte Plasmaspiegel finden sich sowohl bei Ventrikelhypertrophie und Herzinsuffizienz, als auch bei Hypertension, Myokardischämie und Niereninsuffizienz [48, 50].

Über die Bildung des parakrin wirkenden, im Endothel gebildeten CNP ist weniger bekannt. Aus proCNP (126 Aminosäuren), einem Vorläufer, wird ein 53 Aminosäuren langes biologisch

aktives CNP abgespalten. Aus diesem kann dann ein stärker aktives 22 Aminosäuren langes c-terminales Fragment freigesetzt werden, dass seine Wirkung im Endothel, aber auch im ZNS und in der Niere entfaltet [51].

DNP wurde primär aus dem Gift der grünen Mamba (*dendroaspis angusticeps*) isoliert, seine physiologische Wirkung ist der anderer natriuretischer Peptide ähnlich. Auf Grund eines sehr langen c-terminalen Restes ist die Plasmahalbwertszeit aber länger [52].

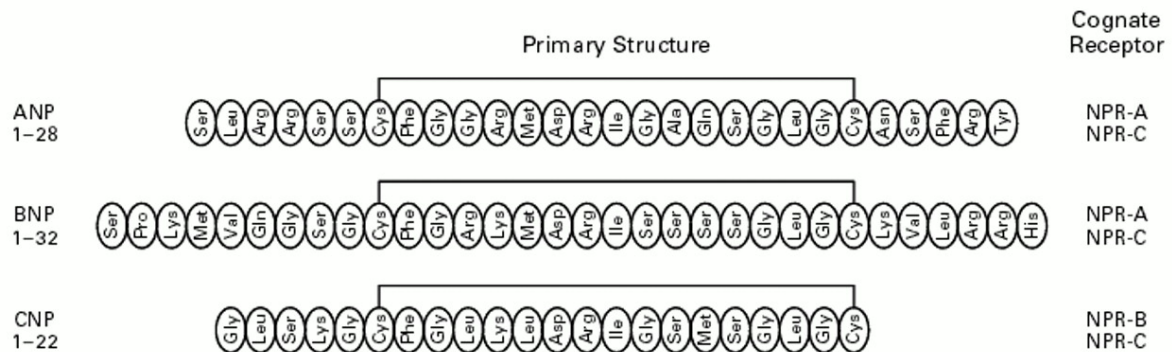


Abbildung 3: Aufbau natriuretischer Peptide nach Levin (N Engl J Med, 1998. 339(5): p. 321-8)

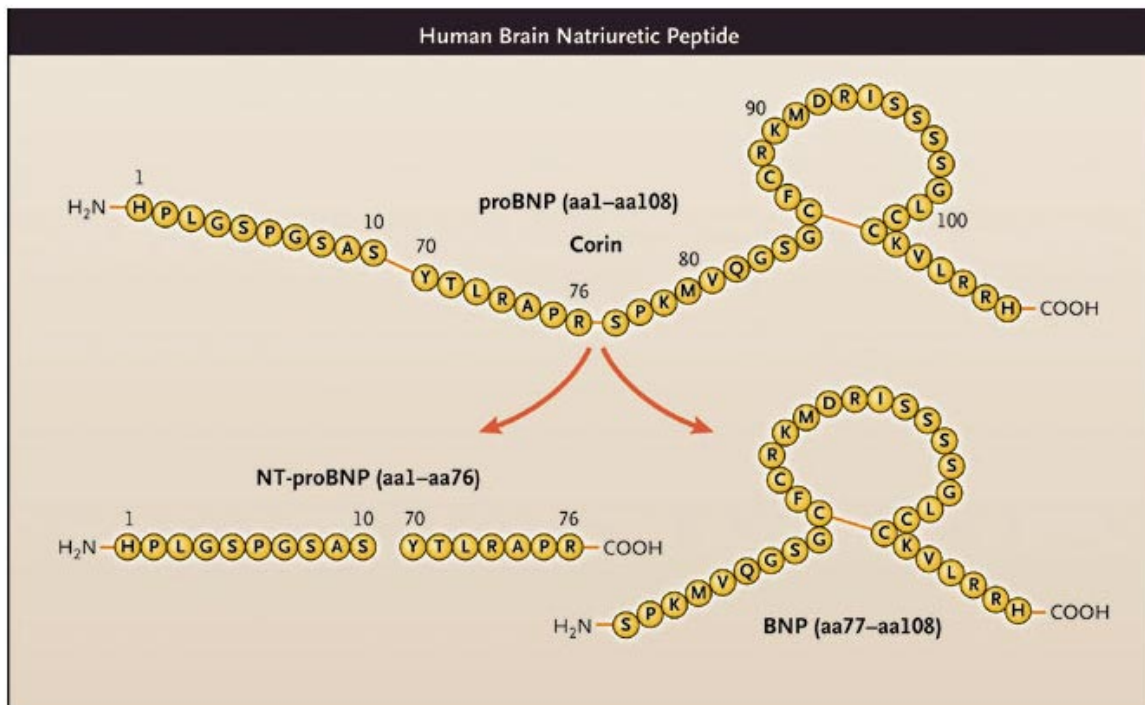


Abbildung 4: Synthese von BNP und NT-proBNP nach Topol (N Engl J Med., 2005. 353(2): p. 113-6)

### **1.4.1.2 Rezeptoren**

Natriuretische Peptide entfalten ihre Wirkung über die Interaktion mit spezifischen Rezeptoren an den Oberflächen ihrer Zielzellen. Bis heute konnten drei verschiedene Subtypen, NPR-A, -B und -C identifiziert und geklont werden.

NPR-A findet sich hauptsächlich in großen Gefäßen, den Nieren und Nebennieren. Genau wie NPR-B liegt der Rezeptor als Tetramer mit einer extrazellulären Bindungsdomäne, einem transmembranären Anteil, sowie einer zytosolischen Signaldomäne, welche aus einem Anteil mit Kinaseaktivität und einer Guanylatzyklase besteht, vor [53]. Über zyklisches Guanosinmonophosphat erfolgt die Anbindung an den Zellstoffwechsel.

NPR-B kann ebenfalls in Nieren und Nebennieren nachgewiesen werden, ist jedoch am häufigsten im ZNS lokalisiert. ANP und BNP binden vornehmlich an NPR-A, wobei ANP eine um eine Zehnerpotenz höhere Rezeptoraffinität aufweist. Für NPR-B ist CNP der wesentliche Ligand. NPR-C unterscheidet sich von den vorher genannten Rezeptoren unter anderem durch das fast völlige Fehlen einer zytoplasmatischen Domäne. Diese ist nur ca. 40bp lang, kann aber unabhängig davon trotzdem mit intrazellulären G-Proteinen interagieren [44]. Alle drei natriuretischen Peptide binden mit vergleichbarer Affinität an den Rezeptor, der relativ gleichförmig im Gewebe verteilt ist, in besonders hoher Dichte aber in der Lunge vorliegt. Das Rezeptormolekül selbst bildet ein durch eine Disulfidbrücke gehaltenes Homodimer und ist ebenfalls in der Zellwand lokalisiert. Funktionell stehen weniger die Regulation von Blutdruck oder Natriurese, als vielmehr der Abbau der NP im Vordergrund. Nach Ligandbindung kommt es zur Endozytose des Ligand-Rezeptor-Komplexes mit lysosomalem Abbau des Peptids und nachfolgendem Recycling des Rezeptormoleküls [48].

Bei Schafen ist NPR-C etwa zur Hälfte am Umsatz der natriuretischen Peptide beteiligt, während der Rest von membranständigen, zinkabhängigen, neutralen Endopeptidasen gespalten wird, welche ebenfalls in hoher Konzentration in der Lunge nachweisbar sind [54].

### **1.4.1.3 Physiologische Wirkung**

Natriuretische Peptide wirken sowohl auf das kardiovaskuläre System, als auch auf Niere und ZNS. Durch eine Verstärkung des venösen „Poolings“, sowie eine Erhöhung der Permeabilität des Kapillarendothels mit nachfolgender Volumenverschiebung in das Interstitium bewirken sie eine Reduktion der auf das Herz wirkenden Vorlast [55]. Über eine Dämpfung sympathischer Efferenzen, eine Hemmung der Katecholaminfreisetzung, sowie eine verminderte Barorezeptoraktivität wird eine nachlastsenkende Wirkung erreicht. Eine Senkung der Schwelle zur Erregbarkeit vagaler Afferenzen führt zur Dämpfung von durch die Vor- und

Nachlastsenkung hervorgerufenen Reflextachykardien und komplettiert somit die kardialen Wirkungen [56, 57]. Natriuretische Peptide hemmen die Proliferation von Fibroblasten und vermindern so das Remodeling [58].

Am Glomerulum bewirken natriuretische Peptide eine vermehrte Filtration von Primärharn. Dieser liegt neben einer Dilatation der zuführenden und Konstriktion der abführenden Arteriolen, eine cGMP vermittelte Relaxation der Mesangiumzellen mit daraus resultierender Vergrößerung der Filtrationsfläche zu Grunde [59-61]. In den in der Nierenrinde gelegenen Sammelrohren reduzieren natriuretische Peptide die durch Vasopressin vermittelte Wasserrückresorption, während sie in den marknahen Sammelrohren die Natriumabsorption blockieren [62-64]. Im proximalen Tubuluskonvolut wirken sie hemmend auf den über Angiotensin II vermittelten Natrium- und Wassertransport [65]. Die Ausschüttung von Renin aus den Zellen der Macula densa wird unter Einwirkung von natriuretischen Peptiden vermindert, ebenso wie die Aldosteronausscheidung aus der Zona glomerulosa der Nebenniere [66].

Alle drei natriuretischen Peptide werden auch im ZNS gebildet. Sie verstärken hier über zentrale Mechanismen ihre peripheren Wirkungen. Neben einer Verminderung des Salz- und Wasserappetits wird eine Hemmung von zum Tractus nucleus solitarii gerichteten Barorezeptorsignalen [56] ebenso diskutiert wie eine Dämpfung des sympathischen Tonus [57, 67].

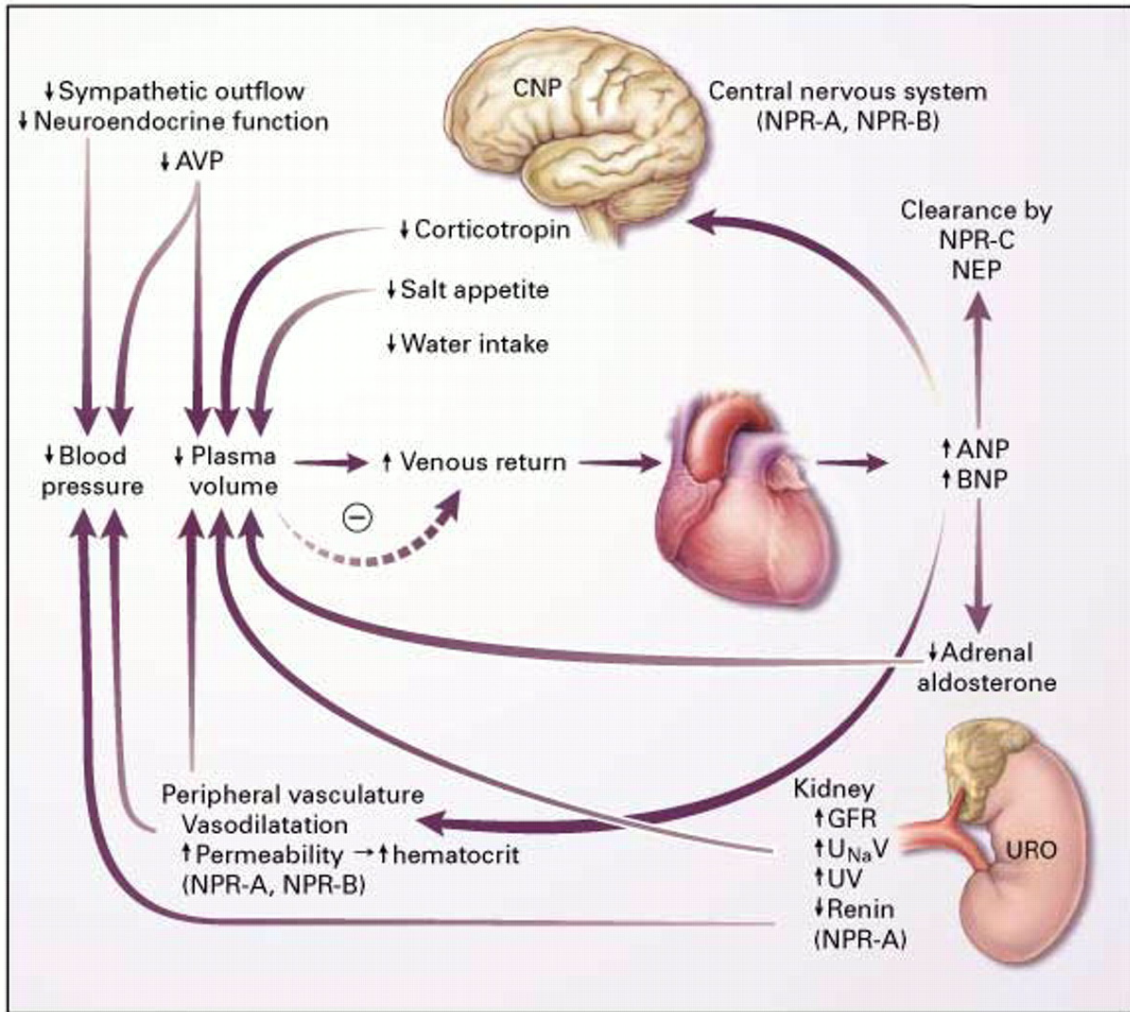


Abbildung 5: Physiologie natriuretischer Peptide nach Levin (N Engl J Med, 1998. 339(5): p. 321-8)

## 1.4.2 Endothelin-1

### 1.4.2.1 Aufbau und Synthese

Humanes Endothelin-1 (ET-1) ist ein 21 Aminosäuren langes, durch zwei intramolekulare Disulfidbrücken haarnadelförmig gefaltetes Protein, das zusammen mit Endothelin-2 und -3 die Familie der Endotheline bildet. Die für ET-1 kodierende DNA liegt auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 und liefert bei Transkription das 212 Aminosäuren lange preproEndothelin-1, welches im Folgenden durch eine furinähnliche Endopeptidase zum big ET-1 (Proendothelin) gespalten wird. Endothelin-Converting-Enzyme 1 und -2, zwei Metalloproteinasen setzen aus diesem dann das ca. 140 fach vasoaktivere, para- bzw. autokrin wirkende ET-1 frei [68]. Obwohl ET-1 im wesentlichen von Endothelzellen gebildet wird, kann es auch in Kardiomyozyten, Zellen der Niere, des ZNS und der glatten Muskulatur der Aorta nachgewiesen werden [69].

ET-1 wird in nur unwesentlichem Ausmaß in der Zelle gespeichert, sodass die Regulation der Sekretion im Rahmen der Steuerung der Neusynthese erfolgt. In diesem Sinne führen Endotoxine, Hypoxie, vaskuläre Scherspannung und Katecholamine genauso zu einer Zunahme der Sekretion, wie Angiotensin II, Wachstumsfaktoren, Interleukin 1 oder Endotheline selbst [68, 70]. Prostazykline, Stickstoffmonoxid und ANP wirken hemmend auf die Synthese [71-73].

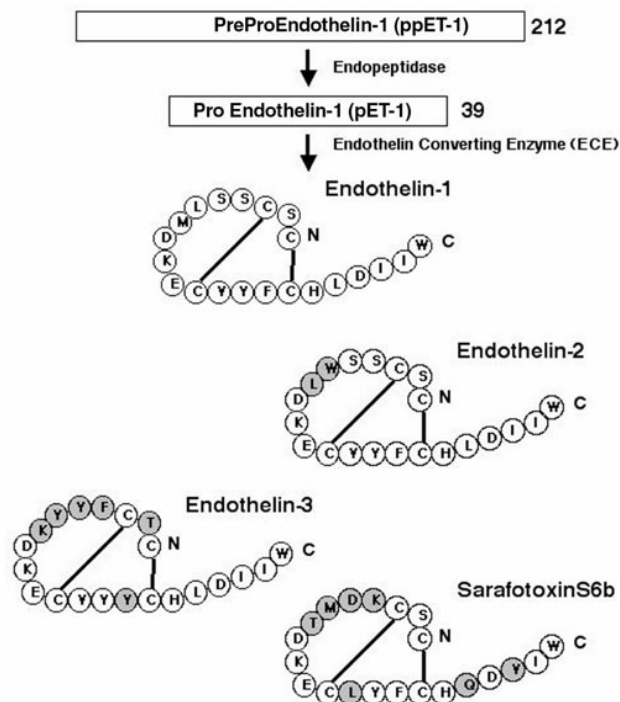


Abbildung 6: Endothelinsynthese nach Fagan (Respir Res., 2001. 2(2): p. 90-101)

### 1.4.2.2 Rezeptoren

Abhängig von der Bindungsaffinität zu den verschiedenen Endothelinen werden zwei Gruppen von Endothelinrezeptoren,  $ET_A$  und  $ET_B$ , unterschieden. Während  $ET_B$  alle Mitglieder der Endothelinfamilie mit vergleichbarer Affinität bindet, hat Endothelin-1 die stärkste und Endothelin-3 die schwächste Affinität zu  $ET_A$  [74]. Beide Rezeptoren finden Anschluss an den Zellstoffwechsel über die G-Protein gesteuerte Aktivierung von Phospholipase C [75].

### 1.4.2.3 Physiologische Wirkung

An den Gefäßen bewirkt ET-1 nach Applikation eine minutenlange Vasodilatation, der eine über etwa eine Stunde andauernden Vasokonstriktion folgt [76]. Am Herzmuskel entfaltet es positiv inotrope und chronotrope Effekte [68]. Nach intrakoronarer Applikation bewirkt es eine

ausgeprägte Vasokonstriktion der Herzkranzgefäße, bis hin zur Ischämie nachgeschalteter Herzmuskelareale [77]. Die Applikation von ET-1 in die A. renalis führte bei Kaninchen zu einer Verminderung des renalen Blutflusses, der kortikalen Perfusion, der glomerulären Filtration, der Urinproduktion und der Salzausscheidung. Ein gegensätzlicher Effekt ist bei Gabe von ET-1 direkt in die medulla renalis zu beobachten [78]. Im ZNS führt ET-1 dosisabhängig erst zu einer Steigerung von Herzfrequenz, Blutdruck, Atemfrequenz und renaler Sympathikusaktivität und dann, nach einigen Minuten zu einer längeren Verminderung dieser Parameter [79].



## 2 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG

In Rahmen der vorliegenden Studie soll untersucht werden, ob es möglich ist, mit Hilfe von hämodynamischen (Herzzeitvolumen, Blutdrücke, pulmonalkapillärer Verschlussdruck, gemischtvenöse Sättigung), laborchemischen und neurohumoralen Parametern (ANP, BNP, NT-proBNP, NT-proANP, big ET-1) den klinischen Verlauf von Patienten mit katecholaminpflichtiger, terminaler Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von bis zu 72 Stunden vorherzusagen.

Zu diesem Zweck wird folgendes Vorgehen gewählt:

Einschluss von Patienten mit terminaler, chronischer Herzinsuffizienz, die einer Katecholamintherapie bedurften. Bis zum Erreichen eines definierten Endpunktes tägliche körperliche Untersuchung, Erhebung hämodynamischer Daten sowie tägliche Blutentnahmen.

Nach Abschluss der Studie:

- Retrospektive Aufteilung der Patienten in vier verschiedene Gruppen entsprechend des beobachteten klinischen Verlaufs (des erreichten Endpunktes).
- Vergleich der untersuchten Parameter zwischen den Gruppen.
- Identifikation der Marker, die für die Abschätzung der Prognose und somit besonders der Unterscheidung von im Verlauf dekompenzierten und während des Verlaufes stabilen Patienten von Relevanz sind.

## **3 METHODE**

### **3.1 Patienten**

Die Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit den Deklarationen von Helsinki (Ethikantrag Nr.119/2001). In die Studie aufgenommen wurden 86 Patienten mit terminaler chronischer Herzinsuffizienz, die zwischen 01.05.2001 und 31.12.2002 der Intensivstation des Deutschen Herzzentrums Berlin zugewiesen wurden. Alle Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Aufnahme trotz optimierter, hochdosierter, medikamentöser Therapie in der funktionellen Klasse IV nach NYHA, hatten einen hohen Bedarf an intravenöser inotroper Unterstützung (modifizierter Katecholaminscore  $\geq 3$ ) [80] und kamen zur Evaluation für die Implantation eines VAD oder eine Herztransplantation.

Patienten, die jünger als 16 Jahre waren oder vor weniger als vier Wochen einen Herzinfarkt erlitten hatten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Eine mögliche alternative chirurgische Therapieoption wie Revaskularisation, Aneurysmaresektion oder Klappenersatz führten ebenfalls zum Ausschluss.

### **3.2 Definition der Endpunkte**

Vor Studienbeginn wurden drei primäre Endpunkte abhängig vom klinischen Verlauf definiert:

- Massive Verschlechterung der hämodynamischen Situation des Patienten auf der Intensivstation, definiert als:
  - Notwendigkeit der Verdopplung der inotropen Unterstützung innerhalb von 12 Stunden.
  - Intubation bei einem neu aufgetretenem Lungenödem oder Reanimationspflichtigkeit.
  - Tod auf Grund der kardialen Situation.
- Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung oder Herztransplantation.
- Entwöhnung von intravenöser inotroper Unterstützung.

### **3.3 Durchgeführte Untersuchungen**

Nach Aufnahme auf die Intensivstation wurde bei allen Patienten im Rahmen der klinikinternen Routine eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Einmal alle 24 Stunden wurden bis zum Erreichen eines Endpunktes die folgenden Maßnahmen durchgeführt.

#### **3.3.1 Erfassung klinischer Parameter**

Jeder Patient wurde im Rahmen der Studie einmal täglich klinisch untersucht, die Glasgow Coma Scale (siehe Anhang) wurde erhoben. Zeitgleich wurden Einstellungen von Respirator oder IABP aufgezeichnet, sowie eine Flüssigkeitsbilanz erhoben.

#### **3.3.2 Aufzeichnung von gegebenen Medikamenten**

Es wurde qualitativ erfasst, inwieweit die Patienten bei Studieneinschluss Betablocker oder ACE-Hemmer erhalten haben.

Darüber hinaus wurden die Dosierungen von Katecholaminen und Phosphodiesterasehemmern aufgezeichnet, wobei die aktuellen Medikamentendosierungen einem Vorschlag von Kormos folgend, zwecks besserer Vergleichbarkeit in „inotrope Äquivalente (Inotropic Equivalents - IE)“ umgerechnet wurden [80]. Hierbei galt:

- $1\mu\text{g}/\text{kgKG}\cdot\text{min}^{-1}$  Dopamin, Dobutamin oder Enoximone entspricht einer inotroper Einheit (IE).
- $1\mu\text{g}/\text{kgKG}\cdot\text{min}^{-1}$  Adrenalin oder Noradrenalin entspricht 100 IE.

#### **3.3.3 Hämodynamisches Monitoring**

Die Messung der systemischen Blutdrücke (systolisch, diastolisch, mittel) erfolgte in der Regel mittels intraarteriell liegenden (A. radialis oder femoralis), flüssigkeitsgefüllten Kathetern. Sofern vorhanden wurden über einen Pulmonalkatheter (Edwards Critical Care, Irvine, California, USA) sowohl pulmonale Blutdrücke (systolisch, diastolisch, mittel), der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP), als auch der zentrale Venendruck (ZVD) ermittelt. Herzzeitvolumina (HZV) wurden mit Hilfe eines in der Spitze des Pulmonalkatheters integrierten Thermistors durch einen Vigilance Monitor<sup>®</sup> (Baxter GmbH, Deutschland) kontinuierlich, automatisch bestimmt und der Cardiac Index (CI) berechnet. Ebenfalls über den Pulmonalkatheter erfolgte die Entnahme von Blutproben für die Bestimmung der gemischtvenösen Sauerstoffsättigungen ( $SvO_2$ ).

Die Blutdruckkurven wurde mit Hilfe eines Druckabnehmers (Truwave<sup>®</sup> PX-600F, Baxter GmbH, Deutschland) an eine Solar<sup>®</sup> 7000 Überwachungseinheit (Marquette, Deutschland) übertragen, über welche auch die kontinuierliche Ableitung eines Standard-EKGs, sowie die Bestimmung der Herzfrequenz (HF) erfolgte.

### **3.3.4 Blutentnahme**

Die Blutentnahme erfolgte zeitgleich zur Messung der hämodynamischen Daten alle 24 Stunden am liegenden Patienten aus arteriellen Kathetern in vorgekühlte Sarsted<sup>®</sup> Serum- und Plasmamonovetten. Die Proben wurden auf Eis transportiert und unverzüglich bei 4°C und 3000 rpm. für 10 Minuten zentrifugiert. Aus dem Blut, beziehungsweise dem so gewonnenen Serum und Plasma wurden dann mit Hilfe automatischer, kommerziell erhältlicher Systeme Parameter des Standardlabors – unter anderem Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Kreatinin, Bilirubin, Aspartat-Aminotransferase, Thromboplastinzeit, Albumin, Kreatinkinase, Troponin-T, C-reaktives Protein, Hämoglobin, Thrombozyten und Leukozyten – bestimmt und gespeichert.

Die nach den Routineuntersuchungen übrig gebliebenen Reste von Serum und Plasma wurden bei –85°C eingefroren und bis zum Ende der Studie, zur Bestimmung der neurohumoralen Parameter gelagert.

## **3.4 Zum Ende der Studie**

Zum Ende der Studie erfolgte die retrospektive Aufteilung der Patienten abhängig vom klinischen Verlauf in vier Gruppen, die Analyse der gesammelten Blutproben, sowie die Auswertung der gespeicherten hämodynamischen und klinischen Daten.

### **3.4.1 Aufteilung der Patienten in Gruppen**

Unter Berücksichtigung der Endpunkte (siehe 3.2) erfolgte die retrospektive Aufteilung der Patienten in vier Gruppen:

**Gruppe I (Notfall):** Notfallmäßige Implantation eines VAD unmittelbar nach Aufnahme in die Klinik bei durch medikamentöse Therapie nicht zu beherrschendem kardiogenen Schock (n=10).

**Gruppe II (Dekompensation):** Notfallmäßige Implantation eines VAD nach Entwicklung eines nicht zu beherrschenden kardiogenen Schocks nach über mindestens 24 Stunden stabilem klinischem Verlauf (n=26).

**Gruppe III (Stabil):** Stabiler klinischer Verlauf bis eine geplante VAD-Implantation oder Herztransplantation durchgeführt werden konnte (n=41).

**Gruppe IV (Entwöhnt):** Stabiler klinischer Verlauf mit Entwöhnung der Patienten von intravenöser inotroper Unterstützung und Überweisung in kardiologische Weiterbehandlung (n=9).

### **3.4.2 Laborbestimmungen**

#### **3.4.2.1 ANP & BNP**

Sowohl ANP, als auch BNP Konzentrationen wurden mit Hilfe eines von Shionogi hergestellten Immunradiometrischen Assays (IRMA, Shionogi Co., Osaka, Japan, Katalognummern 38K624 und 38K634) im Plasma bestimmt. Das Prinzip des Verfahrens ist für beide Peptide identisch: Zwei monoklonale Antikörper, im Überschuss zur Probe gegeben, binden spezifisch an zwei sterisch benachbarte Regionen des Peptids. Der erste Antikörper ist an Kunststoffpartikel (beads) gebunden (solid phase), der zweite mit Iod 125 radioaktiv markiert (tracer). Nachfolgende Waschschrte entfernen aus dem Reaktionsgefäß wohl ungebundene Antikörper und Plasmareste, nicht aber den an die Kunststoffpartikel gebundenen Komplex aus bindendem Antikörper, Peptid und radioaktiv markiertem Antikörper. Die am Reaktionsgefäß gemessene Intensität der vom Jod ausgesandten  $\gamma$ -Strahlung wurde mit Hilfe einer Gammakamera gemessen und korrelierte mit der in der Probe vorhandenen Peptidmenge.

Die Sensitivität des Tests lag bei 2 pg/ml, die Intra-Assay-Varianz war kleiner als 6%, die Inter-Assay-Varianz kleiner als 7%. Die Referenzwerte lagen bei 43,0 pg/ml für ANP, beziehungsweise 19,0 pg/ml für BNP.

#### **3.4.2.2 big ET-1**

Die Konzentrationen von big ET-1 wurden mit einem enzymimmunometrischen assay (EIA, Assay Designs Inc., Ann Arbor, MI, USA, Katalognummer 900-022) im Serum ermittelt.

Zwei polyklonale Antikörper, im Überschuss zur Probe gegeben, binden hochspezifisch an benachbarte Regionen des Peptids.

Der erste, an die Mikrotiterplatte gebundene Antikörper fixiert das in der Probe vorhandene big ET-1, der zweite bindet im Folgenden an das immobilisierte Peptid und trägt eine für die Farbreaktion notwendige Peroxidase. Waschschrte entfernen ungebundene Antikörper und Serumreste. Aus einem nun zugegeben Substrat spaltet eine Peroxidase einen Farbstoff ab, die Änderung der optischen Extinktion kann an einem EIA-Reader gemessen werden – sie korreliert mit den in den Proben vorhandenen Mengen von big ET-1.

Die Sensitivität des Tests lag bei 0,23pg/ml, die Intra-Assay-Varianz war kleiner als 5%, die Inter-Assay-Varianz kleiner als 4%. Der Referenzwert lag bei 2,1 pg/ml.

### **3.4.2.3 NT-proANP**

Zur Bestimmung der Konzentrationen des mittregionalen Anteils (AS 53-90) von NT-proANP, wurde ein immunoluminometrischer Assay (Seristra LIA, B.R.A.H.M.S. GmbH, Berlin, Deutschland) verwendet. Mit Hilfe eines polyklonalen Schafantikörpers wird in der Probe vorhandenes mittregionales proANP an das Reaktionsgefäß gebunden. Über einen mit einem Lumineszenzlabel versehenen zweiten Antikörper kann dann mittels einer Eichkurve die Konzentration des Peptids errechnet werden.

Die Sensitivität des Tests lag bei 6 pmol/l, die Intra-Assay-Varianz bei 8% für niedrige Konzentrationen (Mittelwert 20 pmol/l), bei 3,6% für mittlere und hohe Konzentrationen (172 und 1150 pmol/l), die Inter-Assay-Varianz bei 14,5%, 5,8% and 6,9%. Der Referenzwert (97.5%) lag bei 160 pmol/ml.

### **3.4.2.4 NT-proBNP**

Die Bestimmung der NT-proBNP Konzentrationen erfolgte automatisiert aus Serum mit einem handelsüblichen Kit (ECLIA, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany, Katalognummer 03121640). Das Gerät arbeitet nach dem Chemolumineszenzprinzip, wobei zuerst das in der Probe vorhandene NT-proBNP von einem biotynilierten, polyklonalen Antikörper spezifisch gebunden wird. Durch Bindung eines zweiten ebenfalls polyklonalen, mit einer Rutheniumverbindung markierten Antikörpers an das Peptid kommt es zur Ausbildung eines Komplexes. Der so entstandene Komplex wird in einem zweiten Schritt an streptavidintragende Mikropartikel gebunden und durch Wechselwirkung zwischen Biotin und Streptavidin an das Reaktionsgefäß gebunden. Nach einem Waschschrift werden die Mikropartikel einem elektrischen Impuls ausgesetzt, der den Rutheniumkomplex zur Chemolumineszenz anregt. Die ausgesandten Lichtquanten werden von einem Photomultiplier gezählt, ihre Anzahl korreliert mit der in der Probe vorhandenen Menge von NT-proBNP. Die Sensitivität des Tests lag bei 5 pg/ml, die Intra-Assay-Varianz war kleiner als 3%, die Inter-Assay-Varianz kleiner als 3,5%. Der Referenzwert war 150 pg/ml für Männer und 80 pg/ml für Frauen.

### **3.5 Speicherung der Daten und statistische Auswertung**

Sämtliche Daten wurden in einer speziell für diese Studie entwickelten, auf Microsoft Access™ basierenden Datenbank gespeichert, sie konnten so nach jedem beliebigen Kriterium komfortabel sortiert, beziehungsweise zur statistischen Analyse an eine entsprechende Software exportiert werden.

Die bei Patientenaufnahme gewonnenen Daten wurden innerhalb der vier Gruppen verglichen. Die während des Krankenhausaufenthaltes gewonnenen Daten stabiler oder dekompensierter Patienten wurden Tag für Tag verglichen. Tag 0 wurde als der Tag des Erreichen eines Endpunktes definiert, Tag-1, -2, -3 waren dann entsprechend 24, 48, 72 Stunden davor.

Patienten der Notfall-Gruppe (Gruppe I) wurden auf Grund des schon bei Aufnahme bestehenden massiven kardiogenen Schocks und somit Erreichen eines Endpunktes in diesem Teil der Analyse nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der von inotroper Unterstützung entwöhnten Patienten wurden separat analysiert. Ein Zeitraum von fünf Tagen vor dem Ende der inotropen Unterstützung wurde betrachtet, da für diesen Zeitraum genügend Daten zur Verfügung standen. Der erste Tag ohne inotrope Unterstützung galt hierbei als Tag 0.

Die statistische Auswertung, sowie die Erstellung der Graphiken wurde mit Hilfe von SPSS für Windows™, Release 10.0.5 vorgenommen. Zur Beschreibung quantitativer Daten wurden bei nicht normaler Verteilung Mediane und Quartile, bzw. Mittelwerte und Standardabweichungen bei normal verteilten Daten verwendet. Zur Beschreibung qualitativer Daten kamen relative Frequenzen und Prozentwerte zur Anwendung.

Um Unterschiede zwischen den Gruppen bei Aufnahme zu prüfen, kamen abhängig von der Art des Merkmals der Kruskal-Wallis Test oder der  $\chi^2$  Test zur Anwendung. Für Unterschiede zwischen Patienten der Gruppen II und III zu verschiedenen Zeitpunkten wurde der Rangsummentest nach Wilcoxon und Mann-Whitney verwandt. Um nach Risikofaktoren für die akute Dekompensation zum Zeitpunkt der Aufnahme und ein Tag vor dem Eintreten zu suchen, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Mit dem Friedman Test wurde nach Veränderungen über die Zeit in Gruppe IV gesucht.

Für die Analyse von Korrelationen wurde auf Grund der nicht normalen Verteilung der Daten der Spearman Rangkorrelationskoeffizient berechnet.

Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit einer positiven Diagnose bei Patienten mit Risiko für ein Ereignis, die Spezifität die einer negativen Diagnose bei Patienten ohne Risiko für das Ereignis.

Zur Berechnung der odds (engl. Auftretenshäufigkeit, z.B. beim Wetten) wird die Menge der Ereignisse in einer Gruppe durch die Menge der Nicht-Ereignisse dividiert. Werden die odds zweier Gruppen ins Verhältnis gesetzt, spricht man von odds ratio (OR).

Statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert  $\leq 0,05$  angenommen.



## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 *Vergleich der Parameter bei Aufnahme*

Demographische Daten der Gruppen I, II, III und IV bei Aufnahme sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Von 86 Patienten waren 75 männlichen Geschlechts, das mittlere Alter lag bei  $52,7 \pm 12,5$  Jahre, die Spannweite betrug 16-77 Jahre.

In Gruppe I (Notfall) litten zwei Patienten an einer ischämischen Kardiomyopathie, fünf an einer dilatativen Kardiomyopathie und zwei an einer akuten Myokarditis. Bei einem Patienten ließ sich die Ätiologie der Kardiomyopathie nicht klären. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie war ein Patient mit einem Betablocker versorgt, ACE-Hemmer wurden nicht eingenommen.

In Gruppe II (Dekompensation) war die Kardiomyopathie bei sechs Patienten ischämischer, bei 19 Patienten dilatativer und bei einem Patienten nach Chemotherapie einer malignen Erkrankung toxischer Natur. Mit Betablockern waren 3, mit ACE-Hemmern 15 Patienten versorgt.

In Gruppe III (Stabil) hatten 17 Patienten ischämische, 22 dilatative und zwei restriktive Kardiomyopathien. Betablocker erhielten 11, ACE-Hemmer 23 Patienten.

Patienten der Gruppe IV (Entwöhnt) hatten dilatative Kardiomyopathien, mit Ausnahme einer ischämischen Kardiomyopathie und einer akuten Myokarditis. Betablocker erhielten zwei, ACE-Hemmer drei Patienten.

Kein Patient wurde zum Zeitpunkt der Studie mit Vasopeptidaseinhibitoren, Urodilatin oder Neseritide (rekombinantes BNP) behandelt.

Es fanden sich zwischen den Gruppen keine Unterschiede in Rahmen der echokardiographischen Untersuchung.

Alle zehn Patienten der Gruppe I wurden notfallmäßig mit einem VAD versorgt, dabei wurde in zwei Fällen ein linksventrikuläres Unterstützungssystem, in den restlichen acht Fällen ein biventrikuläres Unterstützungssystem (Excor, Berlin Heart, Berlin, Deutschland) implantiert. 60% dieser Patienten lebten nach Implantation länger als 30 Tage.

### 4.1.1 Häodynamische Parameter und inotrope Unterstützung

Die Mittelwerte und Standardabweichungen häodynamischer Parameter und positiv inotroper Medikation bei Aufnahme sind in Tabelle 2 nach Gruppen geordnet zusammengefasst.

Bei Aufnahme in die Studie fanden sich unter den häodynamischen Parametern keine Unterschiede zwischen den Gruppen, mit Ausnahme einer höheren Herzfrequenz in Gruppe I verglichen mit Gruppe III ( $p=0,016$ ), niedrigeren arteriellen Blutdrücken in Gruppe I verglichen mit Gruppe III und IV ( $p<0,01$ ), sowie höheren Katecholamindosen in Gruppe I verglichen mit den anderen Gruppen ( $p<0,001$ ), sowie Gruppe II verglichen mit Gruppe III ( $p=0,014$ ). Ausgewählte häodynamische Parameter bei Aufnahme sind in Abbildung 7 dargestellt.

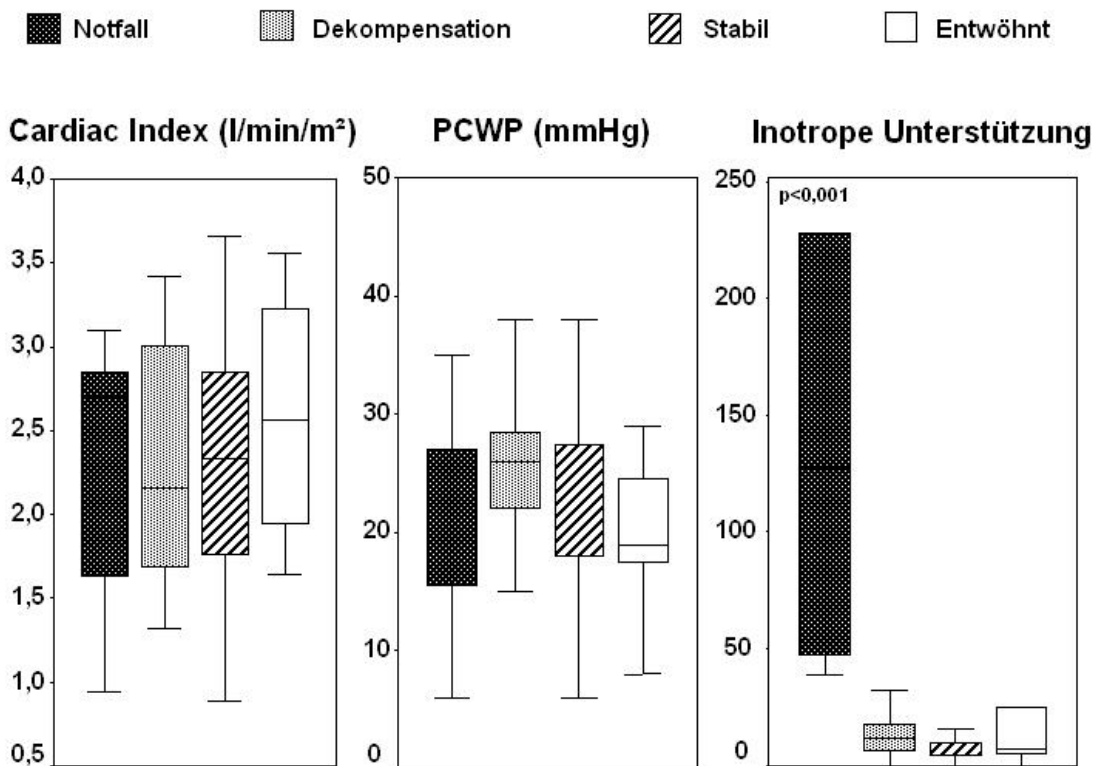


Abbildung 7: Ausgewählte häodynamische Parameter bei Aufnahme

### **4.1.2 Standardlaborparameter**

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Standardlaborparameter bei Aufnahme sind in Tabelle 1 nach Gruppen geordnet zusammengefasst.

In Gruppe III fanden sich signifikant niedrigere Kreatininspiegel als in Gruppe I und II ( $p=0,012$  und  $0,035$  resp.).

In Gruppe I fand sich verglichen mit Gruppe II, III und IV ein signifikant niedrigeres Urinvolumen pro 24 Std. ( $p=0,025$ ;  $0,001$  und  $0,03$  resp.).

In Gruppe II fanden sich signifikant höhere Bilirubinspiegel ( $p=0,003$ ).

In Gruppe I fanden sich signifikant höhere ASAT Spiegel als in den Gruppen II und III ( $p=0,001$  und  $<0,001$  resp.). Gruppe IV zeigte ebenfalls höhere Spiegel als die Gruppen II und III ( $p=0,029$  und  $0,006$  resp.).

In Gruppe I fanden sich signifikant höhere Spiegel von Kreatinkinase als in den Gruppen II und III ( $p=0,002$  und  $0,001$  resp.).

In Gruppe I fanden sich signifikant höhere Leukozytenkonzentrationen als in den Gruppen II und III ( $p=0,001$  und  $<0,001$  resp.). In Gruppe III waren die Leukozytenkonzentrationen signifikant niedriger als in Gruppe IV ( $p=0,023$ ).

### 4.1.3 Neurohumorale Parameter

Die Mediane, 25 Perzentile und 75 Perzentile der neurohumoralen Parameter bei Aufnahme finden sich in Tabelle 3.

Es fanden sich signifikant niedrigere NT-proANP Spiegel bei Patienten der Gruppe IV verglichen mit Patienten der Gruppen II ( $p=0,041$ ), siehe Abbildung 8.

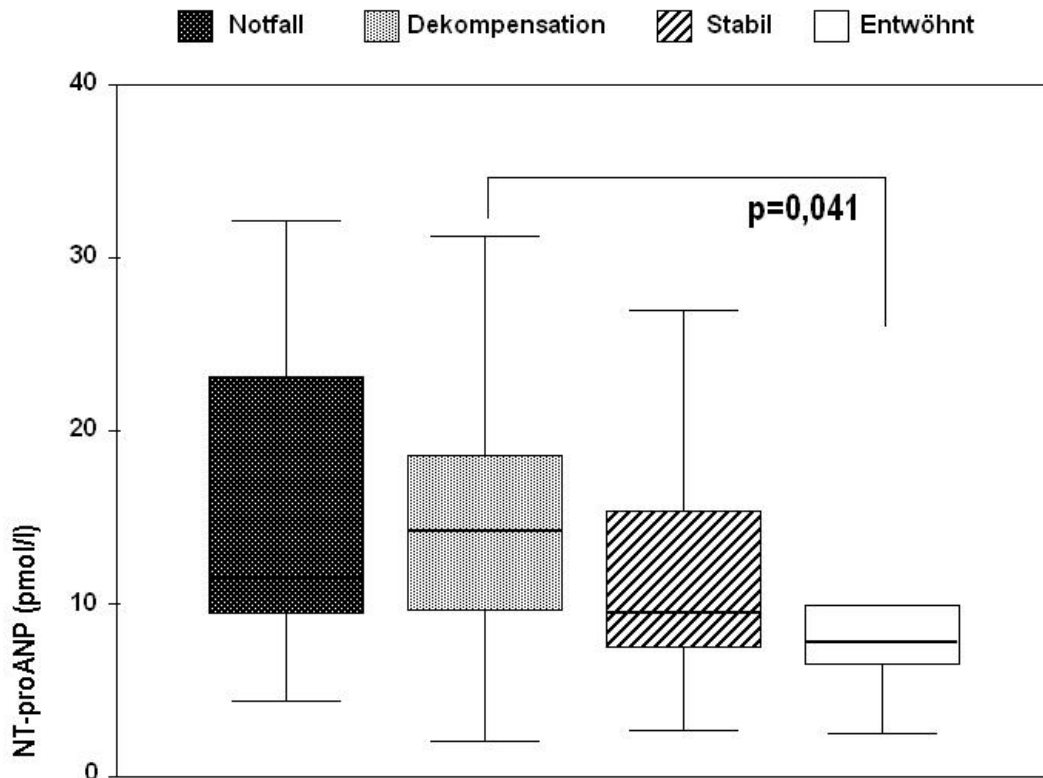


Abbildung 8: NT-proANP bei Aufnahme

Es fanden sich signifikant niedrigere ANP Spiegel bei Patienten der Gruppe IV verglichen mit Patienten der Gruppen II und III ( $p=0,003$  bzw.  $p=0,007$ ), siehe Abbildung 9.

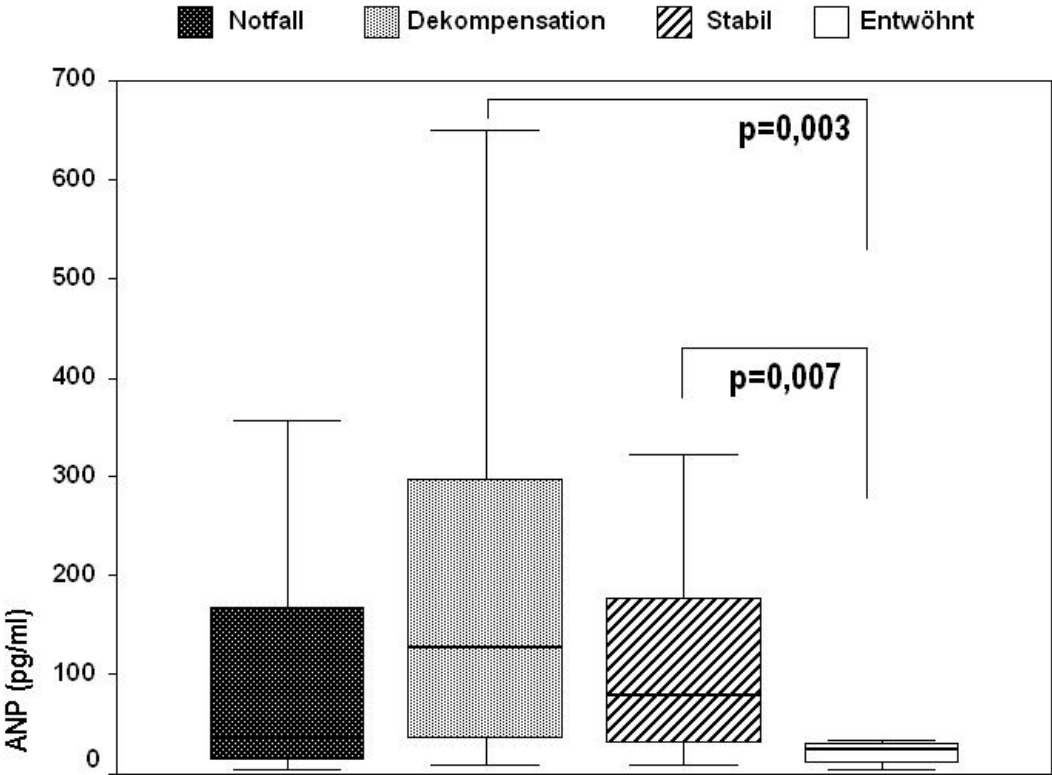


Abbildung 9: ANP bei Aufnahme

Es fanden sich signifikant höhere BNP Spiegel bei Patienten der Gruppe II verglichen mit Patienten der Gruppen III und IV ( $p=0,016$  bzw.  $p=0,032$ ), siehe Abbildung 10.

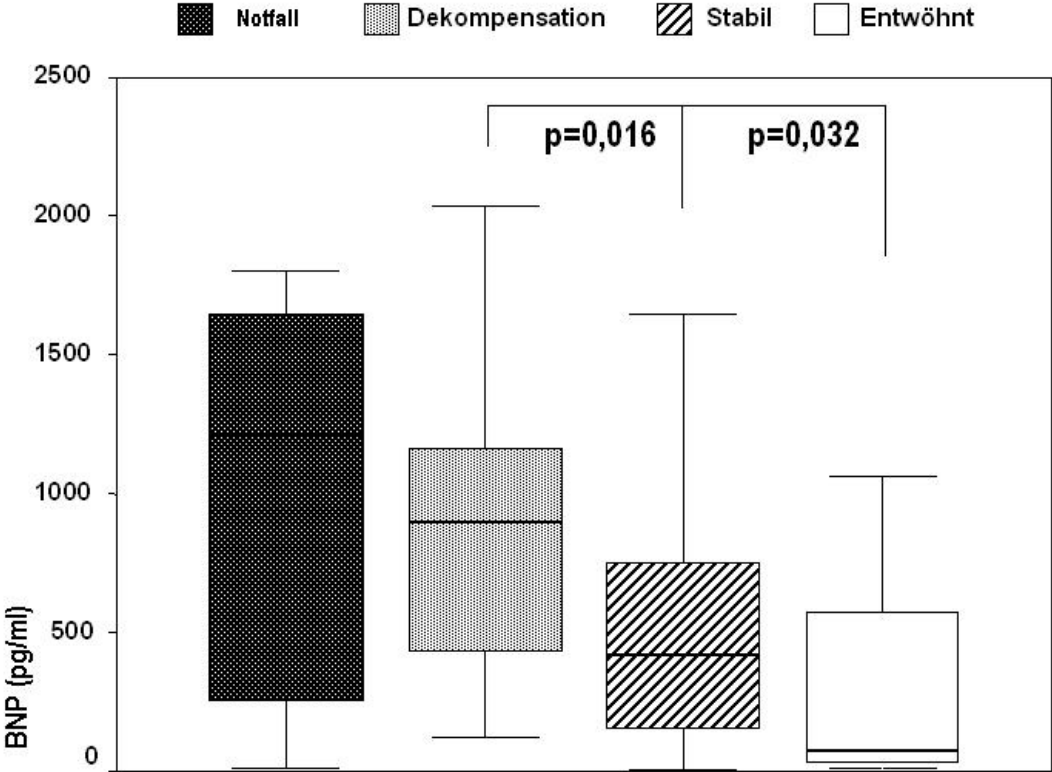


Abbildung 10: BNP bei Aufnahme

Es fanden sich signifikant höhere big ET-1 Spiegel bei Patienten der Gruppe I verglichen mit Patienten der Gruppen III und IV ( $p=0,008$  bzw.  $p=0,042$ ). In Gruppe II waren die Spiegel signifikant höher als in Gruppe III ( $p=0,006$ ), siehe Abbildung 11.

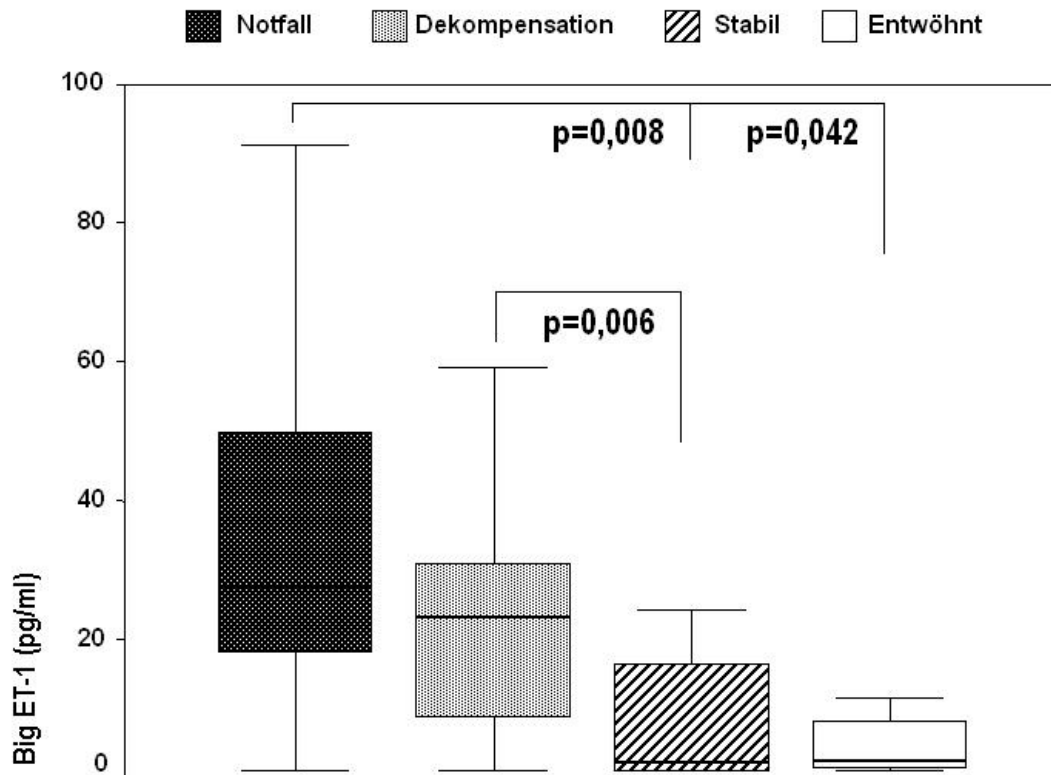


Abbildung 11: big ET-1 bei Aufnahme

#### 4.1.3.1 Häufigkeit eines kardiogenen Schocks

Die odds ratio für das Auftreten eines kardiogenen Schocks während des Klinikaufenthaltes für BNP Spiegel  $> 500$  pg/ml war 3,3 (95% CI 1,1-9,9,  $p=0,033$ ). Die Spezifität war 52,5%, die Sensitivität 72,7%, der negativ prädiktive Vorhersagewert war 77,8% und der positive prädiktive Vorhersagewert 45,7%.

Die Kombination von BNP und big ET-1 erbrachte keine Verbesserung der Vorhersage. Es bestand keine Korrelation zwischen den Studienmarkern und der Dosierung inotroper Medikamente oder begleitenden Herzrhythmusstörungen.

## **4.2 Vergleich der Parameter zwischen dekompensierten und stabilen Patienten während des Krankenhausaufenthaltes**

Die Mittlere Verweildauer bis zum Erreichen eines Endpunktes war  $2.7 \pm 3.5$  Tage in Gruppe II und  $5.9 \pm 5.1$  Tage in Gruppe III.

In Gruppe II wurden 19 Patienten notfallmäßig mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung versorgt (LVAD n=14 und BVAD n=5), davon waren zehn Patienten (53%) nach 30 Tagen am Leben. Bei sieben Patienten bestand eine Kontraindikation zur VAD Implantation, sie verstarben an den Folgen des kardiogenen Schocks.

Bei stabilen Patienten (Gruppe III) wurde in 28 Fällen ein LVAD implantiert, bei 11 Patienten wurde eine „high urgency“ Herztransplantation durchgeführt. Zwei Patienten lehnten weitere therapeutische Interventionen ab und wurden nach Ausschluss aus der Studie konservativ weiterbehandelt. 30 Tage nach VAD Implantation waren 71% der Patienten am Leben. 30 Tage nachdem einer der Endpunkte erreicht wurde, waren signifikant mehr stabile Patienten (Gruppe III) als dekompensierte (Gruppe II) am Leben (35,5 vs. 73 %,  $p=0,005$ ).

### **4.2.1 Hämodynamische Parameter und inotrope Unterstützung**

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der hämodynamischen Parameter während des Krankenhausaufenthaltes sind nach Tagen und Gruppen geordnet in den Tabellen 4, 7 und 10 zusammengefasst.

Einen Tag vor dem Auftreten des kardiogenen Schocks bestanden signifikante Unterschiede in Herzfrequenz, systolischem Blutdruck und gemischtvenöser Sättigung zwischen stabilen (Gruppe II) und dekompensierten (Gruppe III) Patienten ( $p=0,001$ ; 0,025 und 0,026 resp.). Es zeigten sich keine Unterschiede im Bedarf an inotroper Unterstützung (siehe Abbildung 12).



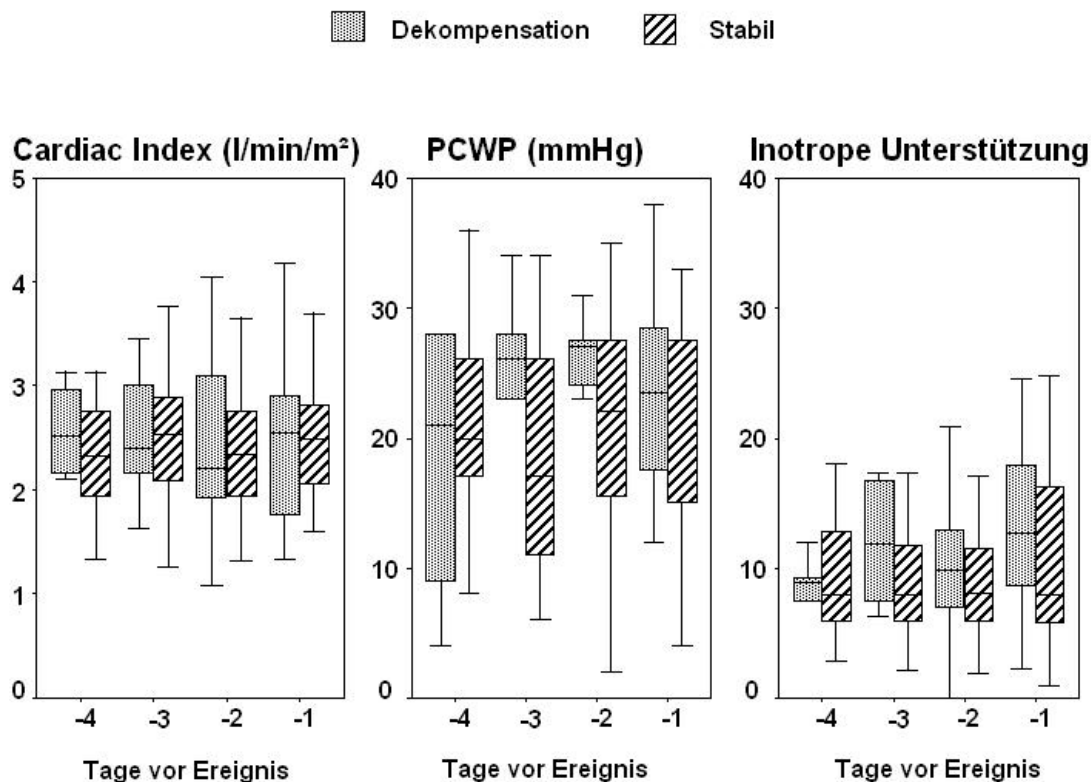


Abbildung 12: Ausgewählte hämodynamische Parameter während des Verlaufs

#### 4.2.2 Standardlaborparameter

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Standardlaborparameter während des Krankenhausaufenthaltes sind nach Tagen und Gruppen geordnet in den Tabellen 5, 8 und 11 zusammengefasst.

Drei Tage vor dem Auftreten des kardiogenen Schocks waren die Kreatininspiegel bei dekompensierten Patienten (Gruppe II) signifikant höher als bei stabilen (Gruppe III) und entwöhnten Patienten (Gruppe IV) ( $p=0,039$  und  $0,034$  resp.).

Zwei Tage vor dem Auftreten des kardiogenen Schocks war die INR bei stabilen Patienten (Gruppe III) signifikant niedriger als bei dekompensierten Patienten (Gruppe II) ( $p=0,044$ ). Bei stabilen Patienten (Gruppe III) fand sich ebenfalls eine geringere Aktivität der Kreatinkinase und eine höhere Aktivität der Aspartataminotransferase ( $p=0,014$  und  $0,027$  resp.).

Einen Tag vor dem Auftreten des kardiogenen Schocks fand sich bei dekompensierten Patienten (Gruppe II) eine signifikant höhere INR als bei stabilen Patienten (Gruppe III) ( $p=0,005$ ). Dekompensierte Patienten (Gruppe II) zeigten außerdem eine signifikant höhere Aktivität der Kreatinkinase, sowie ein niedrigeres Urinvolumen pro 24 Stunden ( $p=0,005$  und  $0,022$  resp.).

### 4.2.3 Neurohumorale Parameter

Die Mediane, 50. und 75. Perzentile der neurohumoralen Parameter während des Krankenhausaufenthaltes sind nach Tagen und Gruppen geordnete in den Tabellen 6, 9 und 12 und den Abbildungen 13 bis 16 zusammengefasst.

Drei Tage vor Dekompensation, Herztransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung fanden sich bei dekompensierten Patienten (Gruppe II) signifikant höhere big ET-1 Spiegel als bei stabilen Patienten (Gruppe III) ( $p=0,012$ ).

Zwei Tage vor Dekompensation, Herztransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung fanden sich bei dekompensierten Patienten (Gruppe II) signifikant höhere big ET-1 Spiegel als bei stabilen Patienten (Gruppe III) ( $p=0,02$ ).

Einen Tage vor Dekompensation, Herztransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung fanden sich bei dekompensierten Patienten (Gruppe II) signifikant höhere Spiegel von NT-proANP, NT-proBNP, BNP und big ET-1 als bei stabilen Patienten (Gruppe III) ( $p=0,049$ ;  $0,026$ ;  $0,016$  und  $<0,0001$  resp.).

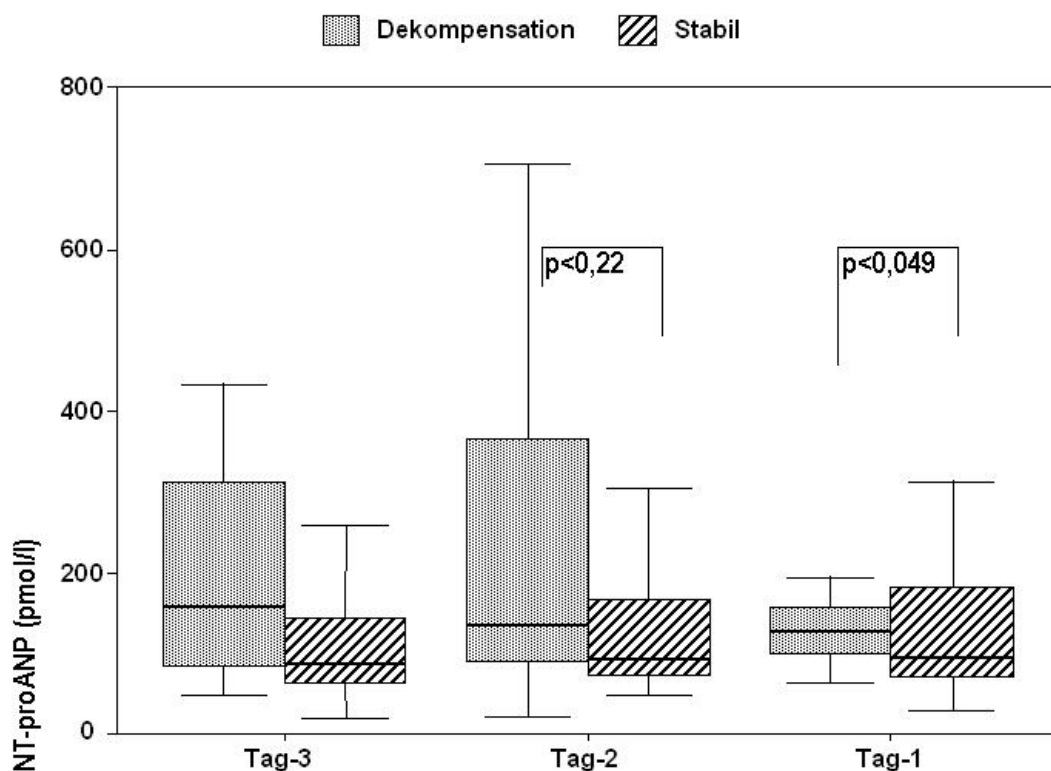


Abbildung 13: NT-proANP im Verlauf

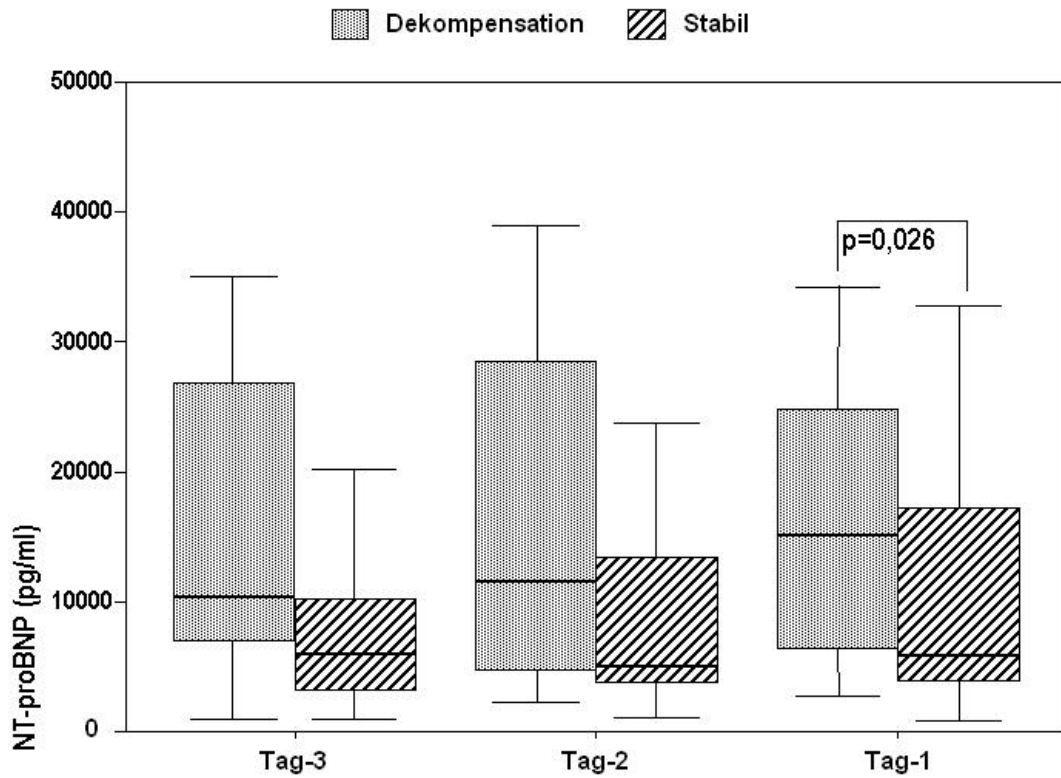


Abbildung 14: NT-proBNP im Verlauf

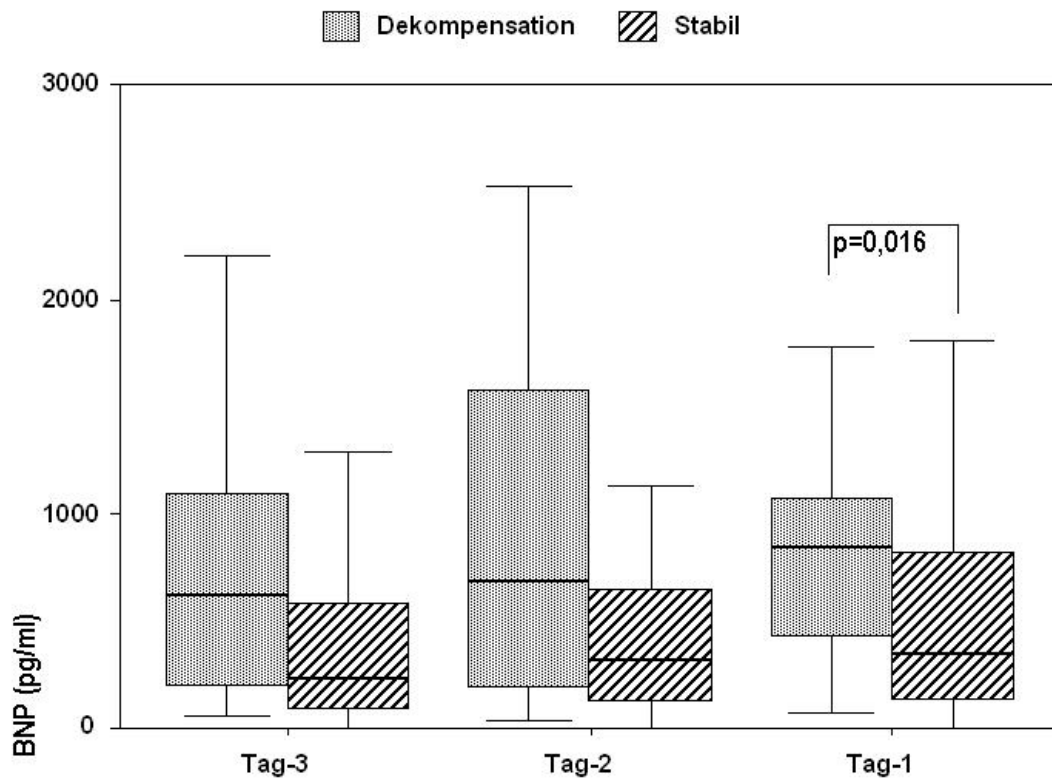


Abbildung 15: BNP im Verlauf

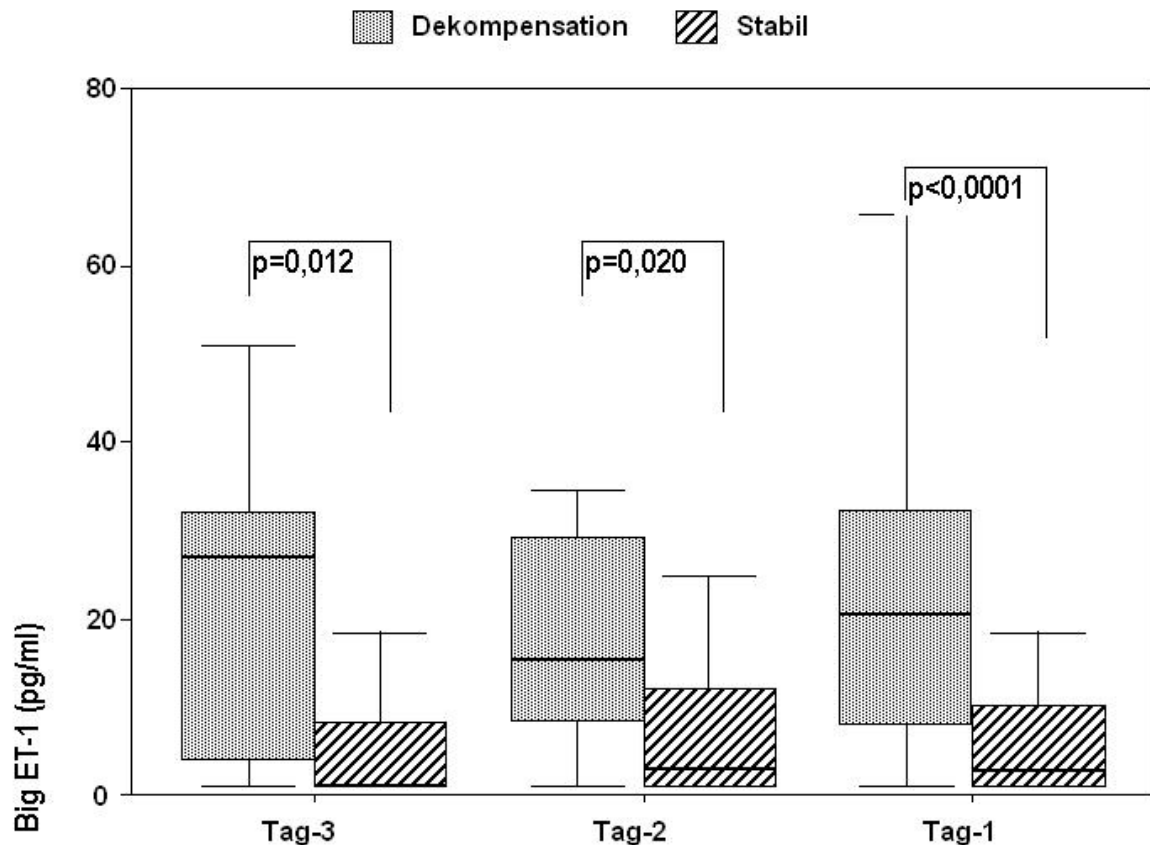


Abbildung 16: big ET-1 im Verlauf

#### 4.2.3.1 Häufigkeit eines kardiogenen Schocks

Die odds ratio für erhöhte BNP Spiegel unter Verwendung eines cut-offs von 500 pg/ml war 4.8 (95% CI 1.5-15.3,  $p=0,008$ ). Die Spezifität betrug 66,0%, wobei die Sensitivität 71,1% war. Der negative prädiktive Vorhersagewert war 80,6%; der positive 53,6%.

Die Kombination von BNP und big ET-1 erbrachte keine Verbesserung der Vorhersage. Es bestand keine Korrelation zwischen den Studienmarkern und der Dosierung inotroper Medikamente oder begleitender Herzrhythmusstörungen.

#### 4.2.4 Korrelationen zwischen den Studienparametern

Einen Tag vor dem Erreichen eines Endpunktes zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Kreatinin und NT-proBNP ( $r=0,616$ ;  $p<0,001$ ). Nach Stratifizierung für Kreatininspiegel  $\leq 2$ mg/dl wurde die Korrelation schwächer ( $r=0,447$ ;  $p=0,002$ ), nach Stratifizierung für Kreatininspiegel  $\geq 2$ mg/dl stärker ( $r=0,658$ ;  $p=0,003$ ).

### 4.3 Beschreibung der Parameter bei entwöhnten Patienten

In Gruppe IV wurden alle neun Patienten nach Hause entlassen, die mittlere Dauer des Klinikaufenthalts betrug  $7,6 \pm 12,5$  Tage. Ein Jahr nach der Entlassung war keiner der Patienten aktiv für eine Herztransplantation gelistet. Unter den gemessenen Parametern zeigte nur NT-proBNP einen signifikanten Abfall im Friedmantest ( $p=0,046$ ) während der letzten fünf Tage mit bestehender Notwendigkeit für eine inotrope Unterstützung. Bei zwei Patienten musste sechs bzw. zehn Monate nach Entlassung die notfallmäßige Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung wegen einer plötzlichen hämodynamischen Dekompensation erfolgen. Bei diesen Patienten fielen die NT-proBNP Spiegel zum Zeitpunkt der Entlassung ebenfalls ab, waren aber im Gegensatz zu den anderen Patienten dieser Gruppe noch deutlich pathologisch erhöht.

Die Serumkreatininspiegel zeigten während der Zeit des Klinikaufenthaltes in dieser Gruppe eine über fünf Tage rückläufige Tendenz ( $p=0,056$ ).

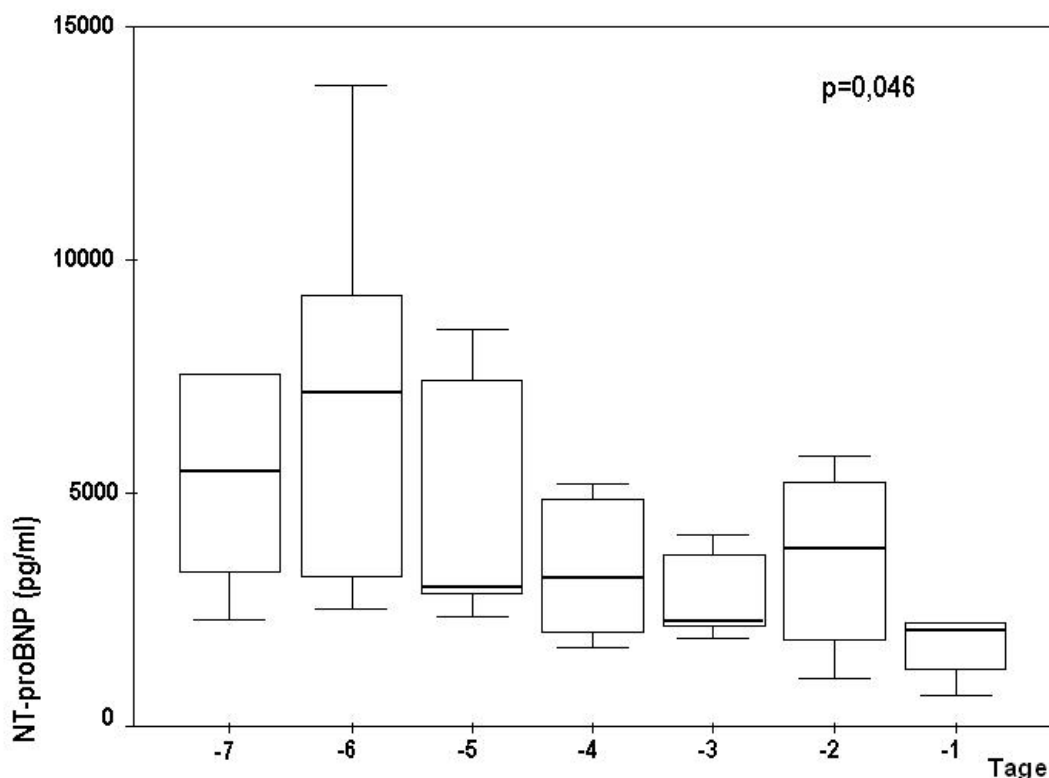


Abbildung 27: NT-proBNP Verlauf in Gruppe IV

#### **4.4 Zusammenfassende Beurteilung und kritischer Ausblick**

Die Studie zeigte signifikant unterschiedliche Serum- und Plasmaspiegel neurohumoraler Hormone bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Endstadium, abhängig vom klinischen Verlauf der Erkrankung. Im Gegensatz dazu war sowohl bei Aufnahme, als auch im Verlauf die Unterscheidung stabiler Patienten (Gruppe III) von dekompensierten Patienten (Gruppe II) mit Hilfe hämodynamischer Parameter wie Cardiac Index, PCWP, Blutdruck, oder dem Bedarf an inotroper Unterstützung nicht möglich.

Aus den Daten lässt sich schließen, dass eine Vorhersage des klinischen Verlaufs von Patienten mit katecholaminpflichtiger, chronischer Herzinsuffizienz mit Hilfe von neurohumoralen Parametern prinzipiell möglich ist, nicht aber mit hämodynamischen Daten, Standardlaborparametern oder Echokardiographie. Im Rahmen der Evaluation von Patienten für eine mechanische Kreislaufunterstützung sollten neurohumorale Parameter daher in der Beurteilung der Gesamtsituation berücksichtigt werden. Wegen der teilweisen Abhängigkeit der Parameter von Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Niereninsuffizienz, darf eine Anwendung nur unter Berücksichtigung des klinischen Kontextes erfolgen. Weitere prospektive Studien sollten folgen, um sowohl valide Grenzwerte zu erarbeiten, als auch Information über den Einfluss begleitender Pathologien zu gewinnen.

## 5 DISKUSSION

Die Ergebnisse der Studie helfen die hämodynamische Situation terminal herzinsuffizienter Patienten für die kommenden 24 bis 72 Stunden zu beurteilen. Die Untersuchung zeigte signifikant unterschiedliche Spiegel neurohumoraler Parameter abhängig vom klinischen Verlauf der Patienten. Im Gegensatz dazu ist eine Vorhersage mit Hilfe hämodynamischer oder sonstiger Laborparameter nicht möglich gewesen.

Die Betreuung von Patienten im terminalen Stadium einer chronischen Herzinsuffizienz stellt hohe Anforderungen an ein interdisziplinäres Team aus Kardiologen, Intensivmedizinern, Anästhesisten und Herzchirurgen. Wenn alle medikamentösen und interventionellen Verfahren ausgereizt sind, bleibt in der Regel nur der Ersatz des geschädigten Herzens entweder durch ein allogenes Spenderherz oder ein artifizielles System in Form einer mechanischen Kreislaufunterstützung. Beide Verfahren haben Vor- und Nachteile und eben deshalb ist es oft auch für den Erfahrenen nicht einfach, eine für jeden individuellen Patienten optimale Strategie zu entwickeln [37].

Die Herztransplantation repräsentiert nach wie vor das Verfahren mit den besten Langzeitergebnissen [19]. Aus diesem Grund wird sie in der Regel die bevorzugte Empfehlung an einen geeignet erscheinenden Patienten sein. Diverse Begleiterkrankungen wie z.B. Malignome, aktive Infektionen oder andere schwere Organpathologie sind es, die einen Patienten als nicht geeignet erscheinen lassen, zum einen um vor dem Hintergrund des bestehenden Organmangels nur unter idealen Bedingungen und mit besten Chancen für das Transplantat zu operieren, zum anderen, um den Patienten nicht durch einen Eingriff in einer nicht optimalen Situation zusätzlich zu gefährden. Begleiterkrankungen können mit Hilfe der zur Verfügung stehenden Methoden zuverlässig erkannt und so in die Planung miteinbezogen werden [81]. Schwieriger ist die Beurteilung der aktuellen Situation des Patienten. Für eine Herztransplantation geeignet ist prinzipiell nur ein Patient, der sich in einem stabilen hämodynamischen Zustand befindet. Eine Transplantation bei einem Patienten mitten in einer katecholaminrefraktären hämodynamischen Dekompensation mit ihren typischen Begleiterscheinungen wie Leberversagen, Nierenversagen, Gerinnungsstörungen etc. durchzuführen bedeutet, sowohl den Patienten als auch das Spenderorgan ohne wesentliche Aussicht auf Erfolg einer extremen Gefährdung auszusetzen [81]. Für dekompensierte Patienten haben sich mechanische Kreislaufunterstützungssysteme als eine wirksame und sichere Methode

der Versorgung bewährt, besonders wenn sie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt implantiert werden [82].

Für eine bessere Therapieplanung und damit geringere Mortalität in der Versorgung terminal herzinsuffizienter Patienten wäre somit die Kenntnis des zu erwartenden hämodynamischen Verlaufs, besonders der kommenden 24 bis 72 Stunden von großer Bedeutung.

## **5.1 Zu den Demographischen Daten**

In die Studie wurden fast zweimal mehr Patienten mit idiopathisch-dilatativer, als mit ischämischer Kardiomyopathie eingeschlossen. Inwieweit sich die Genese der Kardiomyopathie auf die Spiegel der Studienparameter auswirkte, konnte nicht ermittelt werden, da in der vorliegenden Studie die Zahl der Patienten zur Analyse dieser Fragestellung zu klein war. Die Möglichkeit besteht insofern, als für unterschiedlichen Ätiologien von Kardiomyopathie in der Literatur unterschiedlich stark ausgeprägte Veränderungen in den Spiegel neurohumoraler Parameter angegeben werden [83].

Obwohl ACE-Hemmer und Betablocker zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz gehören, erhielten weniger als die Hälfte der Studienpatienten einen ACE-Hemmer, Betablocker wurden von nur knapp einem Viertel der Patienten eingenommen. Der Grund hierfür lag in der Schwere der Erkrankung. Betablocker hätten einen effektiven Einsatz von Katecholaminen verhindert, die blutdrucksenkende Wirkung war der Grund für das Absetzen der ACE-Hemmer. Unabhängig davon hatte aber eine Optimierung der Standardmedikation ihren Anteil an der Möglichkeit 10% der zur Herztransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zugewiesenen katecholaminpflichtigen Patienten (Gruppe IV) nach durchschnittlich acht Tage mit deutlich gebesserter Hämodynamik, ohne Operation und ohne inotrope Medikation in kardiologische Weiterbehandlung zu verlegen.

Patienten mit Anamnese eines akuten Myokardinfarkts vor weniger als einem Monat wurden aus der Studie ausgeschlossen, weil die in der Studie bezüglich prognostischer Aussage bei terminaler Herzinsuffizienz untersuchten Parameter ebenfalls exzellente Aussagen zur Prognose akuter Myokardinfarkte machen und somit eine klare Unterscheidung zwischen den Einflüssen der jeweiligen Erkrankung nicht möglich gewesen wäre [84].

Möglichkeiten einer chirurgischen Behandlung, die nicht in der Herztransplantation oder VAD Implantation bestanden, führten zum Ausschluss aus der Studie, um nur Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz im engsten Sinne der Definition mit einzubeziehen.



## **5.2 „Rescue Support“**

Die nach hämodynamischer Dekompensation in die Studie eingeschlossenen Patienten (Gruppe I) zeigten Veränderungen wie niedrigere Blutdrücke und höhere Herzfrequenzen, die sich gut vor dem Hintergrund eines teils beginnenden, teils schon voll ausgeprägten Multiorganversagens erklären lassen. Die erhöhten Leukozytenkonzentrationen können auf verschiedene Ursachen zurückgeführt werden. Betasympathomimetika bewirken eine verstärkte Demargination von Granulozyten mit Vergrößerung ihres zirkulierenden Anteils [85]. Zusätzlich scheint  $\beta$ -adrenerge Stimulation einen Einfluss auf die Synthese von proinflammatorischen Zytokinen selbst zu haben [86]. In Übereinstimmung damit waren bei Patienten die notfallmäßig versorgt wurden (Gruppe I), der Gruppe mit den höchsten Katecholamindosierungen also, die Leukozytenkonzentrationen am höchsten.

Des Weiteren nimmt Inflammation generell einen Einfluss auf die Progression der Herzinsuffizienz: Gerade bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz konnten erhöhte Zytokin- und Endotoxinspiegel gefunden werden [87] und bei 160 Patienten mit Herzinsuffizienz korrelierten die Spiegel von Chromogranin-A, einem Inflammationsmarker, im peripheren Blut mit der Schwere der Herzinsuffizienz und somit auch der Prognose der Patienten [88]. Eine Kombination von Inflammationsmarkern und natriuretischen Peptiden könnte die Beurteilung der Prognose vor diesem Hintergrund noch weiter verbessern [89].

Nach eingetretener hämodynamischer Dekompensation kann in der Regel nur die Implantation meist biventrikulärer, parakorporaler Unterstützungssysteme überhaupt eine Aussicht auf einen Behandlungserfolg bieten [90]. Weil zu diesem Zeitpunkt der natürliche Verlauf der Erkrankung eine weitere Therapieplanung überflüssig gemacht hat, wurden die aus dieser Gruppe gewonnenen Daten von denen der im Verlauf dekompensierten oder stabilen Patienten (Gruppen II und III) unabhängig ausgewertet.

## **5.3 Dekompensierte vs. stabile Patienten**

### **5.3.1 Standardlabor**

Im Verlauf dekompensierte Patienten zeigten im Vergleich zu stabilen Patienten drei Tage vor Erreichen eines Endpunktes höhere Kreatininspiegel, zwei Tage zuvor höhere Spiegel von INR und CK, sowie geringere ASAT Spiegel. Am Tag vor dem Erreichen des Endpunktes fand sich bei dekompensierten Patienten höhere INR, CK und eine geringere Urinproduktion.

Die gefundenen Unterschiede in den konventionellen Laborparametern lassen sich am ehesten als Zeichen einer mehr oder minder ausgeprägten Multiorgandysfunktion erklären und befinden sich weitgehend in Einklang mit früheren Untersuchungen. In einer Arbeit von E. Gronda et al. fanden sich bei Patienten mit für länger als drei Tage nach Aufnahme bestehenden erhöhten Harnstoff- und Bilirubinspiegeln, sowie erniedrigten Natriumspiegeln ein erhöhtes Risiko für ein Versterben vor Herztransplantation oder mechanischer Kreislaufunterstützung [91].

Eine auf Grund einer venösen Stauung bei ansteigendem zentralen Venendruck eingeschränkte Leberfunktion im Sinne von ansteigenden Leberwerten wie z.B. ASAT, Bilirubin oder fallenden Gerinnungsparametern stellte sich in verschiedenen Studien als prognostisch ungünstiger Parameter heraus [35, 43, 92]. Weshalb in der vorliegenden Studie Patienten mit schlechterer Prognose (Gruppe II) bessere Leberwerte (ASAT) zeigten, ließ sich nicht klären.

Die Nierenfunktion wird kontinuierlich in fast allen Arbeiten, die sich mit Patientenselektion und Ergebnissen bezüglich Herztransplantation und mechanischer Kreislaufunterstützung befassen als prognostischer Parameter herausgearbeitet und korreliert mit der Prognose [35, 40, 93, 94].

### **5.3.2 Hämodynamik**

Weil zwischen den verschiedenen Arbeiten die Definitionen für das Ausmaß der inotropen Unterstützung deutlich variieren, wurde um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten und der unterschiedlichen Wirksamkeit der verwendeten Pharmaka Rechnung zu tragen, die inotrope Unterstützung mit Hilfe eines von Kormos et al. vorgeschlagenen und für die Studie modifizierten Scores aufgezeichnet [80]. Aus der Dosierung positiv inotroper Medikamente die zum Aufrechterhalten eines ausreichenden Kreislaufs nötig war, ließ sich keine prognostische Information bezüglich des Verlaufs ableiten.

Hämodynamische Parameter werden von fast allen Arbeitsgruppen zur Indikationsstellung für Herztransplantation oder mechanischen Kreislaufunterstützung verwendet. In unserem Beobachtungszeitraum und bei unseren Patienten fanden sich aber zwischen dekompensierten und stabilen Patienten (Gruppe II und III) weder bei Aufnahme, noch im Verlauf hämodynamische Unterschiede. Eine Vorhersage des klinischen Verlaufs über den eher kurzen Zeitraum von 24 bis 72 Stunden mittels hämodynamischer Parameter war nach Auswertung der vorliegenden Daten nicht möglich. Analog dazu fanden Stevenson et al. keine Möglichkeit, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz das transplantationsfreie Überleben für zwei Jahre mittels hämodynamischer Parameter vorherzusagen [95].

Ein wesentlicher Anteil der hämodynamischen Daten (Fluss und Druckmessungen in beiden Kreisläufen, SvO<sub>2</sub>) konnte im Rahmen der Studie nur mit Hilfe eines Pulmonalkatheters gewonnen werden. Seit der klinischen Einführung 1970 durch H.J.C. Swan und W. Ganz ist der Pulmonalkatheter zu einem Synonym für die moderne Intensivtherapie geworden [96]. Heute, über 30 Jahre später überwiegen Arbeiten, in denen eine Verbesserung der Prognose der Patienten durch den Einsatz des Pulmonalkatheters, bzw. Kenntnis der mit dessen Hilfe gewonnenen Daten, nicht nachgewiesen werden konnte, die erhobenen Daten also letzten Endes wie in der vorliegenden Arbeit wahrscheinlich keine prognostische Information lieferten und damit nicht zu einer Verbesserung der Therapie führten. [97, 98]. Eine prinzipielle Schwachstelle für aus hämodynamischen Parametern abgeleitete Prognosen stellt die Intensivtherapie selbst dar. Um das Überleben der Patienten zu ermöglichen stehen pharmakologische Präparate von höchster, sich jenseits aller Autoregulation befindlichen, Wirksamkeit zur Verfügung, mit denen eine wenigstens teilweise Normalisierung der Hämodynamik erreicht wird. Es ist zu vermuten, dass solch eine artifiziell normalisierte Hämodynamik keine prognostische Information mehr bietet. Anders als erwartet lies sich auch aus der hierfür erforderlichen Menge positiv inotroper Medikamente keine prognostische Information ableiten.

Zusammenfassend besteht nach wie vor ein Bedarf an neuen Markern, die eine hämodynamische Dekompensation bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz vor ihrem Eintreten anzeigen können.

### **5.3.3 Physiologie und Anwendung natriuretischer Peptide zur Prognoseabschätzung**

Natriuretische Peptide und Endotheline sind beteiligt an der Regulation der Wasser- und Salzhomöostase. Während natriuretische Peptide vasodilatierende, natriuretische, und antimitogene Effekte haben, bewirken Endotheline Wasserretention, Vasokonstriktion und Zellproliferation. Beide Peptide finden sich im Blut von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in erhöhten Konzentrationen, beide Peptide korrelieren mit dem Ausmaß der ventrikulären Dysfunktion und bieten dem Kliniker somit zusätzliche prognostische Information [48, 99-101].

#### **5.3.3.1 NT-proANP / ANP**

Im Rahmen der ANP Synthese wird das biologisch aktive ANP aus seinem Vorläufer proANP abgespalten. Sowohl das biologisch aktive c-terminale ANP, als auch der wahrscheinlich biologisch inaktiven n-terminale Rest können im peripheren Blut gemessen werden. Zur Bestimmung der n-terminalen Fragmente existieren unterschiedliche Assays, die entweder für

den gesamten n-terminalen Anteil, oder aber nur bestimmte, aus dem weiteren Metabolismus hervorgegangene Bruchstücke spezifisch sind. Für die vorliegende Studie wurden das biologisch aktive ANP, sowie der mittlere Anteil (Aminosäure 53-90) des n-terminalen Fragments bestimmt.

Bei den Studienpatienten zeigte sich schon am Tag der Aufnahme ein signifikanter Unterschied zwischen NT-proANP Spiegeln dekompenzierten und im Verlauf entwöhnten Patienten. Zwischen dekompenzierten und im Verlauf stabilen Patienten zeigten sich bis zu zwei Tage vor dem Erreichen eines Endpunktes (Herztransplantation oder VAD-Implantation) signifikante Unterschiede.

NT-proANP ist in seiner Funktion als Marker kardialer Funktion mittlerweile gut untersucht [102, 103]. Methodisch befasst sich der Großteil der publizierten Arbeiten aber mit Aussagen zur mittel- oder langfristigen Prognose. Der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit hingegen lag bei der kurzfristigen Beurteilung schwerst kranker Patienten. Morgenthaler et al. fanden bei 100 intensivpflichtigen, also schwerstkranken Sepsispatienten, analog zur vorliegenden Studie, abhängig vom kurzfristigen Überleben signifikant unterschiedliche NT-proANP Spiegel schon bei der Ankunft auf der Intensivstation [104]. Auch wenn die Ursachen für den Aufenthalt auf der Intensivstation verschieden waren – Sepsis vs. Herzinsuffizienz –, zeigen beiden Studien eine Beziehung zwischen NT-proANP und der kurzfristige Prognose der Patienten. Ein Zusammenhang zwischen Inflammation und Herzinsuffizienz scheint somit noch wahrscheinlicher.

Für ANP zeigten sich in der vorliegenden Arbeit signifikante Unterschiede nur am Tag der Aufnahme, hier waren die Spiegel von im Verlauf entwöhnten Patienten deutlich niedriger, als von stabilen oder dekompenzierten Patienten, was sich in Übereinstimmung mit der Literatur darstellt [105]. ANP wird als Reaktion auf eine Volumenüberladung des Kreislaufs ausgeschüttet, worauf dann vermutlich auch seine prognostischen Eigenschaften beruhen [106]. Es wäre denkbar, dass sich aus diesem Grund nur bei Aufnahme und nicht im Verlauf nach der auf der Intensivstation induzierten Diurese, und der damit einhergehenden Verminderung der Volumenüberladung, Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten.

### **5.3.3.2 NT-proBNP / BNP**

Analog zur Synthese von ANP wird auch das biologisch aktive BNP aus seinem Vorläufer proBNP freigesetzt. Auch hier können das biologisch aktive c-terminale BNP, sowie das wahrscheinlich biologisch inaktiven NT-proBNP im peripheren Blut gemessen werden.

Im Rahmen der Studie zeigten sich bei Aufnahme keine Unterschiede in den NT-proBNP Spiegel zwischen den Patientengruppen, im Verlauf fanden sich einen Tag vor dem Erreichen eines Endpunktes bei dekompensierten Patienten (Gruppe II) signifikant höhere NT-proBNP Spiegel als bei stabilen (Gruppe III). Die BNP Spiegel waren am Aufnahmetag bei im Verlauf dekompensierten Patienten (Gruppe II) höher als bei stabilen (Gruppe III) oder entwöhnten Patienten (Gruppe IV). Einen Tag vor Erreichen eines Endpunktes zeigten sich zwischen dekompensierten (Gruppe II) und stabilen Patienten (Gruppe III) signifikante Unterschiede. Die längerfristige prognostische Bedeutung erhöhter NT-proBNP und BNP Spiegel bei herzinsuffizienten Patienten ist mittlerweile gut untersucht, beide Peptide haben aus diesem Grund Eingang in die Richtlinien der kardiologischen Fachgesellschaft gefunden [13, 107].

### **5.3.3.3 big Endothelin-1**

Sowohl bei Aufnahme, als auch im Verlauf zeigten dekompensierte Patienten höhere Spiegel von big ET-1 als stabile Patienten.

Die Dysfunktion des Endothels hat einen wesentlichen Anteil an der Progression des kongestiven Herzversagens [108]. Als wesentliche Ursache hierfür wird heute eine überschießende Aktivierung von Sympathikus und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System angeschuldigt. Die klinische Einführung von Endothelin-Rezeptor-Antagonisten hat dementsprechend, wenn auch noch nicht Standard, die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz verbessert [109].

Eine prognostische Bedeutung ist für Endothelin-1 ebenso wie für natriuretische Peptide nachgewiesen [68, 100], darüber hinaus ermöglicht Endothelin-1 eine genauere Abschätzung der Prognose der Herzinsuffizienz, als hämodynamische Parameter alleine [110].

Endotheline werden äquimolar, d.h. in einem kalkulierbaren Verhältnis aus ihren Vorläufern, den big Endothelinen freigesetzt. Die Messung der im Blut vorliegenden Konzentration von big ET-1 gibt also einen indirekten Aufschluss über die Höhe der Sekretion von ET-1 [68]. Der wesentliche Vorteil der Messung von big ET-1 liegt in der vielfach höheren in-vitro Stabilität und der damit verbundenen besseren Handhabbarkeit und geringeren Störanfälligkeit. Ein Punkt der gerade für die Eignung als Routinemarkers im Klinikbetrieb von Bedeutung ist und Grund für die Verwendung im Rahmen der vorliegenden Untersuchung [111].

Während die Endotheline im Endothel des Gefäßsystems produziert werden, entstammen die natriuretischen Peptide überwiegend dem Herzmuskel. In der vorliegenden Studie wurden Marker aus beiden Achsen untersucht, weil aus der Kombination eine verbesserte Sensitivität

und Spezifität erwartet wurde. Die natriuretischen Peptide sollten hierbei hauptsächlich die Integrität des Herzmuskels selbst widerspiegeln, während die Endotheline Auskunft über den Funktionszustand des vaskulären Systems geben sollten. Tatsächlich erbrachte die Kombination von Markern beider Gruppen in der vorliegenden Arbeit dann aber keine signifikante Verbesserung der Vorhersagewerte. In späteren Studien kann eventuell über eine Kombination mit Inflammationsmarkern eine bessere prognostische Aussage erreicht werden [112].

#### **5.4 Von inotroper Unterstützung entwöhnte Patienten**

Im Rahmen der Erholung des Kreislaufs fanden sich bei von inotroper Unterstützung entwöhnten Patienten (Gruppe IV) über einen Zeitraum von ungefähr einer Woche stetig abfallende NT-proBNP Spiegel. Zeitgleich kam es zu einer, sich durch sinkende Kreatininspiegel äußernde Verbesserung der Nierenfunktion. Es bleibt offen, ob der Abfall der NT-proBNP Spiegel auf der hämodynamischen Rekompensation und Verminderung der Salz- und Wasserretention oder auf einer, bei Patienten mit weniger schwerer Erkrankung und folglich besserer Prognose bei besserer Nierenfunktion verstärkt stattfindenden renalen Elimination des Peptidfragments beruht.

Es ist auffällig, dass mit zwei Ausnahmen nur Patienten mit idiopathisch, dilatativer Kardiomyopathie von der inotropen Unterstützung entwöhnt werden konnten. Diese Beobachtung deckt sich mit Berichten über Patienten, deren Herzfunktion sich durch Entlastung mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung soweit erholen konnte, dass eine Explantation der Unterstützungssysteme erfolgen konnte. Hierbei hatten natriuretische Peptide ebenfalls eine prognostische Bedeutung [113, 114].

Zwei der entwöhnten Patienten erlitten nach acht bzw. 11 Monaten eine akute schwere hämodynamische Dekompensation, die dann nur durch die Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung zu behandeln war. Bei beiden Patienten sind die NT-proBNP Spiegel im Verlauf der Studie zwar ebenfalls abgefallen, waren aber dennoch bei Entlassung deutlich erhöht. Patienten mit nach der Entlassung weiterhin deutlich erhöhten Spiegeln von NT-proBNP sollten daher unabhängig vom gebesserten klinischen Zustand intensiv kardiologisch betreut werden, um eine drohende Verschlechterung der Herzfunktion rechtzeitig zu erkennen.

## **5.5 Diagnostischer Wert der neurohumoralen Marker**

Der Nutzen eines diagnostischen Verfahrens hängt im Wesentlichen davon ab, inwieweit es in der Lage ist Kranke von Gesunden, oder in diesem speziellen Fall Patienten mit erhöhtem Risiko für das Auftreten einer Komplikation von solchen mit geringerem Risiko zu unterscheiden. Obwohl die untersuchten Marker stellenweise hochsignifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen zeigten, waren sowohl Sensitivität und Spezifität, als auch positiver und negativer Vorhersagewert, unter anderem durch die teils beträchtlichen Streuungen, nicht gut genug, um die Parameter einzeln, oder in Kombination als alleiniges Kriterium für die Vorhersage der Dekompensation zu verwenden. Verschiedene Ursachen sind denkbar:

Einfluss auf die Studienmarker haben Begleiterkrankungen der Patienten gewonnen, die entweder als Folge der Herzinsuffizienz, oder als eigenständiger pathologischer Prozess bestanden. Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Leber- oder Niereninsuffizienz, sowie Störungen der Nebennierenfunktion im Rahmen des Stresses, der sowohl mit der hämodynamischen Dekompensation, als auch der darauf folgenden Intensivtherapie einhergeht, können allesamt Erhöhungen der zirkulierenden Mengen natriuretischer Peptide oder Endotheline bewirken [115-117]. Um diese Abhängigkeiten genauer herauszuarbeiten, war die Zahl der Studienteilnehmer zu klein und zu heterogen. Was sich im Rahmen der Studie aber darstellte, war ein Zusammenhang zwischen den Spiegeln von NT-proBNP und Kreatinin. Die Datenlage aus anderen Arbeiten ist bezüglich dieser Problematik nicht eindeutig. In einer multizentrischen Untersuchung konnten Z. Herrmann et al. keine Korrelation zwischen Spiegeln von NT-proBNP und Kreatinin bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nachweisen [118]. Andere Autoren halten eine renale Exkretion von NT-proBNP und somit eine Abhängigkeit von der Nierenfunktion für wahrscheinlich [49, 119]. Interessanterweise scheint die Niere am Abbau von sowohl BNP, als auch NT-proBNP beteiligt zu sein [120]. Eine vor diesem Hintergrund einleuchtende Korrelation zwischen Kreatinin und BNP lies sich bei unseren Patienten nicht zeigen. Es wäre denkbar, dass eine Ausscheidung von NT-proBNP im Sinne passiver Exkretion vonstatten geht und insofern von der Nierenfunktion abhängiger ist als der rezeptor- und endopeptidasevermittelte Abbau von BNP [49].

Bei den entwöhnten Patienten (Gruppe IV) zeigte sich im Verlauf mit besser werdender Organfunktion ein Abfallen der Kreatininspiegel. Eventuell ist dieser mit am signifikanten Abfall der NT-proBNP Spiegel in dieser Gruppe beteiligt, nicht nur durch eine Verbesserung der

Herzleistung, sondern auch durch eine bessere Nierenfunktion und damit vermehrte Ausscheidung des Peptidfragments.

Eine schlüssige, wenn auch spekulative Erklärung für die geringe Sensitivität und Spezifität der Studienmarker liefert, neben den durch Begleiterkrankungen verursachten Einflüssen, eventuell folgender Gedanke: Die Wasser und Salz ausscheidende, vasodilatierende, antiproliferative Wirkung der natriuretischen Peptide bildet im Organismus eines der Gegengewichte zur wasserretinierenden, vasokonstringierenden Wirkung z.B. des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, welches wesentlich an der Progression der Herzinsuffizienz beteiligt ist [117]. Bei einer terminalen Erkrankung des kardiovaskulären Systems wie der Herzinsuffizienz in diesem Fall, also einer Erkrankung, die sich deutlich jenseits der körpereigenen Kompensationsmöglichkeiten bewegt, sind protektive Systeme wie zum Beispiel die natriuretischen Peptide extrem aktiv [48]. Ihre im Blut messbaren Spiegel wären dann also nicht mehr vom über die Intensität der Neusynthese abgebildeten Schweregrad der Erkrankung (auf dem ja prognostische Aussagen basieren würden) abhängig, sondern nur noch vom Grad der noch zur Synthese befähigten sowieso maximal aktivierten Zellen, sowie der Ausscheidung. In Übereinklang damit bieten natriuretische Peptide bei Patienten mit milder – also noch voll kompensierter – Herzinsuffizienz präzise Aussagen zu eventuell notwendigen Interventionen oder Hospitalisierungen, eben weil die im Blut messbare Menge der Peptide bei diesen Patienten im Wesentlichen abhängig ist vom Grad der im Rahmen der Aufrechterhaltung der Homöostase nötigen Neusynthese. Ebenso sind einflussnehmende Folgeschäden wie zum Beispiel eine kardial bedingte Niereninsuffizienz hier in aller Regel noch nicht so ausgeprägt. Auf Grund ihrer in solchen Situationen sehr guten Aussagekraft haben natriuretische Peptide mittlerweile Eingang in die Richtlinien der kardiologischen Fachgesellschaften zur Diagnose der okkulten Herzinsuffizienz gefunden [13, 107].

## **5.6 Bestimmung des Implantationszeitpunkt und der Prognose**

In der Studie hatten die Patienten eine signifikant bessere Prognose, die rechtzeitig - d.h. vor dem Auftreten einer hämodynamischen Dekompensation - mit einer mechanischen Kreislaufunterstützung, beziehungsweise einer Herztransplantation versorgt werden konnten.

Sowohl Aaronson et al., als auch Deng et al. fanden eine höhere Überlebenschance für Patienten, die mittels mechanischer Kreislaufunterstützung statt intravenösen Katecholamine bis zur Herztransplantation versorgt wurden. Vermutlich auf Grund einer dann während der Wartezeit eintretenden Erholung der Funktion der anderen Organe verbesserte sich auch das



Überleben nach Herztransplantation [17, 121]. Darüber hinaus scheinen intravenöse Katecholamine und Phosphodiesterasehemmer wie Dopamin und Milrinon einen zusätzlichen, schädigenden Einfluss auf den Herzmuskel auszuüben. Stamm et al. fanden eine verstärkte Aktivierung pro-apoptotischer Stoffwechselwege an isoliert perfundierten Kaninchenherzen nach normothermer Ischämie und Dopamingabe [122]. Bei einer Analyse von Daten des „Acute Decompensated Heart Failure National Registry - ADHERE“ fanden Abraham et al. eine höhere Mortalität bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz, die mit Dobutamin oder Milrinon behandelt wurden, verglichen mit Patienten, die ausschließlich Vasodilatoren erhielten [123].

Bei fehlenden Möglichkeiten zur Therapieoptimierung und fortbestehender unzureichender Perfusion kann daher basierend auf der Datenlage, eine frühere Indikationsstellung zur Implantation mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme gerechtfertigt sein.

## **5.7 Limitationen der Studie**

Zur Bestimmung von ANP und BNP wurden Radioimmunoassays verwendet, weil automatisierte Systeme zum Zeitpunkt der Messung noch nicht zur Verfügung standen. Ein von Biosite vertriebenes „point of care“ System (Triage BNP) erschien wegen seines zu schmalen Messbereiches (bis 1300pg/ml zum Zeitpunkt der Untersuchung) und eines Variationskoeffizienten von ca. 20% ungeeignet.

Die Bestimmungen der big ET-1 Spiegel erfolgte mittels eines manuell durchzuführenden, wissenschaftlichen Assays, der für diagnostische Anwendungen nicht zugelassen ist.

Obwohl die Studie sich einer vergleichsweise großen Patientenzahl bediente, sind prospektive Untersuchungen auf der Basis automatisierter, kommerziell erhältlicher Systeme nötig, um die Ergebnisse zu verfeinern und ggf. zu bestätigen.

## **5.8 Abschließende Beurteilung**

Die vorgelegte Studie hat bezüglich valider Kriterien zur kurzfristigen Prognoseeinschätzung chronisch herzinsuffizienter Patienten im terminalen Erkrankungsstadium erste Ergebnisse gebracht. Im Rahmen weiterer Untersuchungen sollten auch andere neurohumorale, sowie Marker der Inflammation miteinbezogen werden, da sie die prognostische Aussage verbessern könnten. Der Gedanke liegt nahe, dass verschiedene physiologische Systeme, unter anderem eben auch Inflammationskaskaden, an der Dekompensation von terminal herzinsuffizienten Patienten Anteil haben könnten. Über die Kombination von Elementen verschiedener Systeme sollte sich eine Verbesserung der prognostischen Aussage erreichen lassen.

Die Zahl von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz wird durch die sich ständig verbessernde medikamentöse Therapie, sowie die zunehmende Versorgung mit implantierbaren Defibrillatoren und biventrikulären Herzschrittmachern in Zukunft zunehmen. Folglich wird also in Zukunft auch die Frage nach zuverlässigen Kriterien zur Prognoseabschätzung noch an Bedeutung gewinnen.

Sachkenntnis, klinisches Urteilsvermögen und Erfahrung sind bis auf weiteres die Kriterien mit der höchsten Validität zur Planung einer chirurgischen Herzinsuffizienztherapie. Die Kombination mit neuen Methoden wie der Analyse von neurohumoralen Parametern kann aber eine zusätzliche Sicherheit offerieren und als Entscheidungshilfe fungieren, in Fällen in denen sich mit Hilfe etablierter Kriterien eine eindeutige Aussage nicht treffen lässt oder andere Ressourcen nicht zur Verfügung stehen.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

### **Einleitung:**

Chronische Herzinsuffizienz ist eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität in industrialisierten Ländern. Eine der Herausforderungen in der chirurgischen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz im Endstadium, d.h. der Transplantation eines Spenderherzens oder der Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung, besteht in der Wahl des für den individuellen Patienten den größten Erfolg versprechenden Behandlungserfahrens, sowie dessen zeitgerechter Anwendung. Um das Operationsrisiko möglichst gering zu halten, muss die chirurgische Therapie auf den zu erwartenden Verlauf der Herzinsuffizienz abgestimmt sein, und zwar derart, dass eine präoperative hämodynamische Dekompensation mit nachfolgendem Multiorganversagen und der damit verbundenen Prognoseverschlechterung möglichst verhindert wird. Für den Therapieerfolg ist es besonders bei katecholaminpflichtigen Patienten in einem terminalen Stadium der Erkrankung von entscheidender Bedeutung, eben diese Risikoabschätzung jeden Tag möglichst genau treffen zu können. Serumspiegel von natriuretischen Peptiden und Endothelinen sind etablierte Marker der Herzfunktion und vielversprechende Kandidaten für die Vorhersage einer hämodynamischen Dekompensation bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Endstadium.

### **Methode:**

In die Studie aufgenommen wurden 86 Patienten mit terminaler, chronischer Herzinsuffizienz, die einer Katecholamintherapie bedurften. Bis zum Erreichen eines Endpunktes (hämodynamische Dekompensation; Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung oder Herztransplantation; Entwöhnung von intravenöser inotroper Unterstützung) erfolgten täglich körperliche Untersuchung, Erhebung hämodynamischer Daten sowie Blutentnahmen (Bestimmung von NT-proANP, NT-proBNP, ANP, BNP, big Endothelin-1 und Standardlaborparametern). Nach Abschluss der Patientenrekrutierung erfolgte die retrospektive Aufteilung der Patienten in vier Gruppen abhängig vom erreichten Endpunkt: Gruppe I, notfallmässige Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung unmittelbar nach Aufnahme in die Klinik bei anders nicht zu beherrschendem kardiogenen Schock (n=10). Gruppe II, notfallmäßige Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung bei anders nicht zu beherrschendem kardiogenen Schock nach über mindestens 24h stabilem klinischen Verlauf (n=26). Gruppe III, stabiler klinischer Verlauf bis zur geplanten Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung oder Herztransplantation (n=41). Gruppe IV, stabiler

klinischer Verlauf mit Entwöhnung von intravenöser inotroper Unterstützung (n=9). Abschließend Auswertung und Vergleich der Parameter zwischen den Gruppen und Identifikation von Parametern mit prognostischer Bedeutung, d.h. Unterscheidung von im Verlauf vor der Operation dekompensierten Patienten von solchen mit stabilem klinischem Verlauf.

### **Ergebnisse:**

Eine Unterscheidung der Gruppen und damit Vorhersage des klinischen Verlaufes mit Hilfe von hämodynamischen Parametern oder Parametern des Standardlabors war nicht möglich. Am Tag der Aufnahme in die Studie zeigten Patienten mit stabilem Verlauf (Gruppe 3) signifikant niedrige Spiegel von BNP und big ET-1 ( $p=0,016$  und  $0,006$  resp.) als Patienten, die während des Aufenthaltes eine hämodynamische Dekompensation erlitten (Gruppe 2). Die odds ratio für das Auftreten eines kardiogenen Schocks während des Klinikaufenthaltes für BNP Spiegel  $> 500$  pg/ml war  $3,3$  (95% CI  $1,1-9,9$ ,  $p=0,033$ ). Der negativ prädiktive Vorhersagewert betrug  $77,8\%$  und der positive prädiktive Vorhersagewert  $45,7\%$ . Einen Tag vor Erreichen eines Endpunktes zeigten Patienten mit stabilem klinischen Verlauf (Gruppe 3) signifikant niedrigere Spiegel von NT-proANP, NT-proBNP, BNP und big ET-1 ( $p=0,049$ ;  $0,026$ ;  $0,016$ ;  $0,0001$  resp.) verglichen mit Patienten, die während des Aufenthaltes eine hämodynamische Dekompensation erlitten (Gruppe 2). Die odds ratio für erhöhte BNP Spiegel unter Verwendung eines cut-offs von  $500$  pg/ml war  $4,8$  (95% CI  $1,5-15,3$ ,  $p=0,008$ ). Der negative prädiktive Vorhersagewert betrug  $80,6\%$ ; der positive prädiktive Vorhersagewert  $53,6\%$ . Patienten mit stabilem klinischen Verlauf, bei denen eine Entwöhnung von inotroper Unterstützung möglich war, zeigten signifikant fallende Spiegel von NT-proBNP im Friedmann-Test ( $p=0,046$ ).

### **Diskussion:**

Die vorgelegte Studie hat bezüglich valider Kriterien zur kurzfristigen Prognoseeinschätzung chronisch herzinsuffizienter Patienten im terminalen Erkrankungsstadium erste Ergebnisse gebracht. Sachkenntnis, klinisches Urteilsvermögen und Erfahrung sind bis auf weiteres die Kriterien mit der höchsten Validität zur Planung einer chirurgischen Herzinsuffizienztherapie. Die Kombination mit neuen Methoden wie der Analyse von neurohumoralen Parametern kann aber eine zusätzliche Sicherheit offerieren und als Entscheidungshilfe fungieren, in Fällen in denen sich mit Hilfe etablierter Kriterien eine eindeutige Aussage nicht treffen lässt oder andere Ressourcen nicht zur Verfügung stehen.

## 7 DANKSAGUNG

Ich wurde während der Durchführung dieser Studie und somit der Erstellung dieser Arbeit, nicht nur von den Mitarbeitern des Deutschen Herzzentrums Berlin, aufs Tatkräftigste unterstützt. Allen Beteiligten sei dafür herzlichst gedankt!

Besonderen Dank schulde ich den Patienten, die sich in einer extrem belastenden Situation bereit erklärt haben an einer Studie teilzunehmen, die ihnen selbst keinen Vorteil erbracht hat, sowie ihren Angehörigen.

Ich danke Herrn Prof. Dr.med. Dr.hc.mult. Roland Hetzer, Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum Berlin, für die Überlassung des Themas und damit die Möglichkeit an einer der weltweit angesehensten herzchirurgischen Kliniken lernen und promovieren zu können.

Besonders dankbar bin ich Herrn PD Dr.med. Evgenij V. Potapov, Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Deutsches Herzzentrum Berlin, der mich bei der Erstellung der Arbeit kontinuierlich begleitet und gefördert hat, und den ich in dieser Zeit sowohl als Chirurgen und Wissenschaftler, als auch als Lehrer sehr zu schätzen gelernt habe.

Herrn Dr.med. Joachim Photiadis, Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie, Deutsches Kinderherzzentrum Sankt Augustin, der mir geholfen hat, sozusagen meinen Einstieg in die Herzchirurgie zu finden.

Herrn Dr.ing. Friedrich Barounig für seine über alle Jahre kontinuierliche, uneigennützig Unterstützung, ohne die mein Weg sehr viel härter gewesen wäre.

Herrn PD Dr.med. Ralf Sodian, Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie, Klinikum Großhadern der Ludwig Maximilians Universität München, für die Möglichkeit nötige Arbeiten zu jeder Zeit in seinem Labor durchführen zu können.

Herrn PD Dr.med. Christoph Knosalla, Deutsches Herzzentrum Berlin, für die kritische Durchsicht des Manuskripts und Beratung bei der Präsentation der Ergebnisse.

Herrn Dr.med. Tobias Blömer, ehemaliger Doktorand der Klinik für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, danke ich für die Unterstützung und die gute gemeinsame Zeit.

Frau Sabine Hübler, Deutsches Herzzentrum Berlin, für Unterstützung während der gesamten Zeit und nicht nur bei der Lösung organisatorischer Probleme.

Herrn Detlef Gösmann, Deutsches Herzzentrum Berlin, für tatkräftige Hilfe bei der Erstellung der für die Studie verwendeten Datenbank.

Herrn PD Dr.rer.nat. Christian Müller, Institut für Laboratoriumsmedizin und Pathobiochemie, Charite Berlin dafür, dass er meine Laborarbeit auf bestmögliche Weise unterstützt hat; aber auch dafür, dass er einen nicht unwesentlichen Teil der Serumproben verloren hat, wofür mir sicherlich noch ein Weg der Wiedergutmachung einfallen wird... ☺

Herrn Dr.med. Rainer Michael, Klinik für Nuklearmedizin, Charite Berlin, für die Hilfe bei der Durchführung der radiochemischen Assays.

Frau Julia Stein für tatkräftige Unterstützung bei Fragen zur Datenauswertung und Statistik.

Frau Cornelia Harke für wirklich bestmögliche Hilfe während der Laborarbeit.

## 8 ANHANG

## 8.1 Gemessene Parameter bei Aufnahme

Tabelle 1; Allgemeine- und Laborparameter; Arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung

Parameter	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	p*
Patientenzahl	10	26	41	9	
Alter (Jahre)	49,3 $\pm$ 17,7	51,3 $\pm$ 11,7	56,1 $\pm$ 10,5	44,7 $\pm$ 13,6	0,09
Geschlecht (m/f)	7/3	20/6	40/1	8/1	0,028
IKMP/DKMP/andere	2/5/3	6/19/1	17/22/2	1/7/1	0,057
Vorhofflimmern	1	10	10	1	0,03
Betablocker	1	3	11	2	0,39
ACE-Hemmer	0	15	23	3	0,07
Natrium (mmol/l)	138,1 $\pm$ 10,7	132,1 $\pm$ 7,7	133,2 $\pm$ 4,7	134,7 $\pm$ 5,7	0,22
Kalium (mmol/l)	4,4 $\pm$ 0,4	4,25 $\pm$ 0,73	4,24 $\pm$ 0,61	4,29 $\pm$ 0,68	0,846
Kreatinin (mg/dl)	2,46 $\pm$ 0,99	2,1 $\pm$ 1,2	1,5 $\pm$ 0,7	2,2 $\pm$ 1,5	0,031
Urinproduktion (l/day)	0,71 $\pm$ 1,01	3,19 $\pm$ 2,82	3,09 $\pm$ 1,69	3,47 $\pm$ 3,57	0,003
Dialyse/CVVHF	0	2	1	1	0,51
Bilirubin (mg/dl)	1,79 $\pm$ 0,74	2,17 $\pm$ 1,11	1,80 $\pm$ 1,25	1,01 $\pm$ 0,61	0,028
ASAT (U/l)	832 $\pm$ 1934	40 $\pm$ 62	106 $\pm$ 401	313 $\pm$ 810	<0,0001
Hämoglobin (g/dl)	13,1 $\pm$ 2,3	12,6 $\pm$ 2,3	13,2 $\pm$ 6,05	13,2 $\pm$ 2,3	0,792
INR	3,19 $\pm$ 1,91	2,03 $\pm$ 0,69	2,24 $\pm$ 1,47	1,88 $\pm$ 0,88	0,247
Kreatinkinase (U/l)	1073 $\pm$ 2043	40 $\pm$ 51	41 $\pm$ 62	538 $\pm$ 1419	0,01
C-reaktives Protein (mg/dl)	9,44 $\pm$ 6,56	5,54 $\pm$ 5,79	4,67 $\pm$ 5,20	7,94 $\pm$ 7,16	0,211
Troponin T (mg/dl)	2,63 $\pm$ 3,99	0,16 $\pm$ 0,23	0,27 $\pm$ 0,93	0,74 $\pm$ 1,16	0,002
Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /L)	222,38 $\pm$ 78,96	212,87 $\pm$ 87,04	191,90 $\pm$ 65,55	210,33 $\pm$ 61,94	0,679
Leukozyten (1000/ $\mu$ l)	22,4 $\pm$ 9,2	11,1 $\pm$ 5,3	9,8 $\pm$ 4,0	15,0 $\pm$ 7,9	<0,0001
Albumin (mg/dl)	3,18 $\pm$ 0,53	3,38 $\pm$ 0,44	3,22 $\pm$ 0,54	3,26 $\pm$ 0,32	0,215
Beatmet	7	6	2	1	<0,0001
IABP	1	3	3	1	0,726
LVEF (%)	17 $\pm$ 8	16 $\pm$ 5	19 $\pm$ 6	17 $\pm$ 6	0,431
LVEDD (mm)	69 $\pm$ 12	74 $\pm$ 11	71 $\pm$ 9	70 $\pm$ 12	0,87

\*p Wert berechnet mit Kruskal-Wallis- oder  $\chi^2$  Test



Tabelle 2; Hämodynamik bei Aufnahme; Arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung

Parameter	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV	p*
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	109 $\pm$ 32	100 $\pm$ 23	90 $\pm$ 20	103 $\pm$ 22	0,048
Systolischer Blutdruck (mmHg)	82 $\pm$ 16	96 $\pm$ 19	96 $\pm$ 14	121 $\pm$ 34	0,011
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	47 $\pm$ 5	54 $\pm$ 10	59 $\pm$ 11	66 $\pm$ 18	0,002
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	58 $\pm$ 8	68 $\pm$ 11	71 $\pm$ 11	85 $\pm$ 23	0,002
Systolischer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	41 $\pm$ 16	52 $\pm$ 17	49 $\pm$ 15	49 $\pm$ 17	0,401
Diastolischer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	24 $\pm$ 9	31 $\pm$ 7	28 $\pm$ 9	29 $\pm$ 9	0,237
Mittlerer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	32 $\pm$ 10	40 $\pm$ 11	36 $\pm$ 11	37 $\pm$ 11	0,296
Lungenkapillar Verschlussdruck (mmHg)	20 $\pm$ 9	26 $\pm$ 6	23 $\pm$ 8	20 $\pm$ 6	0,158
Zentraler venöser Druck (mmHg)	14 $\pm$ 7	16 $\pm$ 9	14 $\pm$ 6	12 $\pm$ 4	0,661
Cardiac Index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,2 $\pm$ 0,8	2,3 $\pm$ 0,7	2,3 $\pm$ 0,7	2,6 $\pm$ 0,7	0,809
Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (%)	59,8 $\pm$ 12,3	56,0 $\pm$ 12,5	61,7 $\pm$ 8,8	62,9 $\pm$ 12,9	0,153
Systemischer vaskulärer Widerstand (dynes*sec/cm <sup>5</sup> )	839 $\pm$ 351	1020 $\pm$ 471	1118 $\pm$ 437	1323 $\pm$ 572	0,252
Pulmonaler vaskulärer Widerstand (dynes*sec/cm <sup>5</sup> )	261 $\pm$ 127	321 $\pm$ 135	269 $\pm$ 159	266 $\pm$ 111	0,312
Inotropic score (siehe Seite 27) (IE)	447 $\pm$ 746	20 $\pm$ 30	8 $\pm$ 6	18 $\pm$ 21	<0,0001

\*p Wert berechnet mit Kruskal-Wallis- oder  $\chi^2$  Test

Tabelle 3; Neurohumorale Peptide bei Aufnahme; Median, 25. und 75. Perzentile

<b>Parameter</b>	<b>Gruppe I</b>	<b>Gruppe II</b>	<b>Gruppe III</b>	<b>Gruppe IV</b>	<b>p*</b>
NT-proANP (pmol/l)	115 (86-321)	143 (96-190)	95 (75-160)	78 (46-131)	0,074
NT-proBNP (pg/ml)	24636 (8066-32561)	14146 (7083-18864)	7355 (3968-16463)	5975 (2961-22697)	0,081
ANP (pg/ml)	35,0 (9,7-185,5)	127,1 (35,4-302,0)	79,3 (31,1-182,3)	25,0 (8,29-32,9)	0,013
BNP (pg/ml)	1206,8 (213,5-1653,5)	897,4 (411,2-1191,6)	419,4 (149,9-783,0)	68,0 (14,3-1060,7)	0,039
big endothelin-1 (pg/ml)	27,5 (15,2-69,5)	23,3 (8,4-32,2)	2,2 (1,0-19,1)	2,3 (1,3-9,9)	0,006

*\*p Wert berechnet mit Kruskal-Wallis- oder  $\chi^2$  Test*

## 8.2 Gemessene Parameter einen Tag vor Dekompensation, HTx oder VAD-Implantation

Tabelle 4; Hämodynamik während des Klinikaufenthalts, einen Tag vor Erreichen eines Endpunktes; Arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung

Parameter	Gruppe II	Gruppe III	p*
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	107 $\pm$ 20	91 $\pm$ 18	0,001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	92 $\pm$ 17	100 $\pm$ 15	0,025
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	53 $\pm$ 10	58 $\pm$ 11	0,123
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	66 $\pm$ 10	70 $\pm$ 13	0,125
Systolischer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	49 $\pm$ 12	48 $\pm$ 16	0,914
Diastolischer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	29 $\pm$ 7	27 $\pm$ 8	0,625
Mittlerer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	38 $\pm$ 8	35 $\pm$ 11	0,539
Lungenkapillar Verschlussdruck (mmHg)	24 $\pm$ 7	21 $\pm$ 8	0,383
Zentraler venöser Druck (mmHg)	16 $\pm$ 7	12 $\pm$ 5	0,072
Cardiac Index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,39 $\pm$ 0,77	2,44 $\pm$ 0,65	0,78
Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (%)	58,1 $\pm$ 12,6	63,4 $\pm$ 7,9	0,026
Systemischer vaskulärer Widerstand (dynes*sec/cm <sup>5</sup> )	954 $\pm$ 465	1117 $\pm$ 445	0,243
Pulmonaler vaskulärer Widerstand (dynes*sec/cm <sup>5</sup> )	314 $\pm$ 145	273 $\pm$ 155	0,347
Inotropic score (IE) (siehe Seite 27)	24 $\pm$ 35	11 $\pm$ 7	0,058

\*p Wert berechnet mittels Mann-Whitney Test

Tabelle 5; Laborparameter während des Klinikaufenthalts, einen Tag vor Erreichen eines Endpunktes; Arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung

<b>Parameter</b>	<b>Gruppe II</b>	<b>Gruppe III</b>	<b>p*</b>
Natrium (mmol/l)	132,4 $\pm$ 7,6	134,8 $\pm$ 5,1	0,22
Kalium (mmol/l)	4,4 $\pm$ 0,7	4,4 $\pm$ 0,3	0,971
Kreatinin (mg/dl)	2,13 $\pm$ 1,38	1,48 $\pm$ 0,82	0,053
Urinproduktion (l/Tag)	3,50 $\pm$ 3,19	5,47 $\pm$ 4,30	0,022
Bilirubin (mg/dl)	2,37 $\pm$ 1,43	1,75 $\pm$ 1,17	0,122
ASAT (U/l)	37 $\pm$ 52	35 $\pm$ 108	0,320
Hämoglobin (g/dl)	12,5 $\pm$ 1,9	12,0 $\pm$ 2,03	0,252
INR	2,24 $\pm$ 0,88	1,88 $\pm$ 1,24	0,005
Kreatinkinase (U/l)	47 $\pm$ 56	16 $\pm$ 11	0,005
C-reaktives Protein (mg/dl)	6,9 $\pm$ 6,2	7,10 $\pm$ 5,7	0,703
Troponin T (mg/dl)	0,16 $\pm$ 0,23	0,31 $\pm$ 1,07	0,218
Albumin (mg/dl)	3,12 $\pm$ 0,49	3,06 $\pm$ 0,46	0,878
Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /L)	172,72 $\pm$ 83,33	183,12 $\pm$ 70,41	0,471
Leukozyten (1000/ $\mu$ l)	11,5 $\pm$ 4,75	9,9 $\pm$ 3,9	0,173

\*p Wert berechnet mittels Mann-Whitney Test

Tabelle 6; Neurohumorale Peptide einen Tag vor Erreichen eines Endpunktes; Median, 25. und 75. Perzentile

<b>Parameter</b>	<b>Gruppe II</b>	<b>Gruppe III</b>	<b>p*</b>
NT-proANP (pmol/l)	126 (99-161)	94 (71-187)	0,049
NT-proBNP (pg/ml)	15077 (6306-25476)	5903 (3578-17533)	0,026
ANP (pg/ml)	134,5 (83,2-302,6)	83,2 (37,0-157,1)	0,056
BNP (pg/ml)	848,2 (414,7-1100,6)	342,2 (129,5-824,6)	0,016
big endothelin-1 (pg/ml)	20,4 (7,7-32,3)	2,7 (1,0-11,3)	<0,0001

*\*p Wert berechnet mittels Mann-Whitney Test*

### 8.3 Gemessene Parameter zwei Tage vor Dekompensation, HTx oder VAD-Implantation

Tabelle 7; Hämodynamik während des Klinikaufenthalts, zwei Tage vor Erreichen eines Endpunktes; Arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung

Parameter	Gruppe II	Gruppe III	p*
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	97 $\pm$ 20	90 $\pm$ 15	0,181
Systolischer Blutdruck (mmHg)	91 $\pm$ 14	97 $\pm$ 16	0,135
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	53 $\pm$ 9	57 $\pm$ 11	0,335
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	66 $\pm$ 9	70 $\pm$ 15	0,25
Systolischer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	50 $\pm$ 17	47 $\pm$ 16	0,657
Diastolischer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	31 $\pm$ 10	28 $\pm$ 10	0,187
Mittlerer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	39 $\pm$ 11	36 $\pm$ 12	0,389
Lungenkapillar Verschlussdruck (mmHg)	24 $\pm$ 6	21 $\pm$ 9	0,344
Zentraler venöser Druck (mmHg)	16 $\pm$ 8	13 $\pm$ 7	0,196
Cardiac Index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,44 $\pm$ 0,81	2,33 $\pm$ 0,57	0,774
Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (%)	59,7 $\pm$ 10,5	64,0 $\pm$ 6,7	0,173
Systemischer vaskulärer Widerstand (dynes*sec/cm <sup>5</sup> )	1101 $\pm$ 730	1095 $\pm$ 342	0,300
Pulmonaler vaskulärer Widerstand (dynes*sec/cm <sup>5</sup> )	286 $\pm$ 124	286 $\pm$ 105	0,800
Inotropic score (IE) (siehe Seite 27)	19 $\pm$ 32	10 $\pm$ 6	0,211

\*p Wert berechnet mittels Mann-Whitney Test

Tabelle 8; Laborparameter während des Klinikaufenthalts, zwei Tage vor Erreichen eines Endpunktes; Arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung

<b>Parameter</b>	<b>Gruppe II</b>	<b>Gruppe III</b>	<b>p*</b>
Natrium (mmol/l)	133,6 $\pm$ 7,7	134,9 $\pm$ 4,7	0,419
Kalium (mmol/l)	4,3 $\pm$ 0,3	4,5 $\pm$ 0,4	0,193
Kreatinin (mg/dl)	1,77 $\pm$ 0,94	1,44 $\pm$ 0,88	0,194
Urinproduktion (l/Tag)	3,52 $\pm$ 2,08	5,02 $\pm$ 2,81	0,167
Bilirubin (mg/dl)	2,38 $\pm$ 1,34	1,82 $\pm$ 1,23	0,164
ASAT (U/l)	28 $\pm$ 21	69 $\pm$ 276	0,027
Hämoglobin (g/dl)	12,4 $\pm$ 2,0	12,0 $\pm$ 1,9	0,397
INR	2,80 $\pm$ 1,91	1,98 $\pm$ 1,29	0,044
Kreatinkinase (U/l)	74 $\pm$ 84	22 $\pm$ 23	0,014
C-reaktives Protein (mg/dl)	5,31 $\pm$ 5,06	6,34 $\pm$ 4,79	0,242
Troponin T (mg/dl)	0,11 $\pm$ 0,11	0,28 $\pm$ 0,98	0,366
Albumin (mg/dl)	3,16 $\pm$ 0,33	3,05 $\pm$ 0,49	0,583
Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l)	183,13 $\pm$ 66,79	183,16 $\pm$ 64,89	1,000
Leukozyten (1000/ $\mu$ l)	11,8 $\pm$ 6,0	9,9 $\pm$ 4,3	0,451

\*p Wert berechnet mittels Mann-Whitney Test

Tabelle 9; Neurohumorale Marker während des Klinikaufenthalts, zwei Tage vor Erreichen eines Endpunktes; Median, 25. und 75. Perzentile

<b>Parameter</b>	<b>Gruppe II</b>	<b>Gruppe III</b>	<b>p*</b>
NT-proANP (pmol/l)	134 (89-414)	93 (72-171)	0,218
NT-proBNP (pg/ml)	11508 (4631-31775)	4991 (3622-13654)	0,172
ANP (pg/ml)	106,4 (56,94-278,5)	110,7 (47,4-151)	0,546
BNP (pg/ml)	680,7 (120,5-1961,4)	321,9 (121,8-733,7)	0,198
big endothelin-1 (pg/ml)	15,4 (8,1-29,7)	3,0 (1,0-12,1)	0,02

*\*p Wert berechnet mittels Mann-Whitney Test*



## 8.4 Gemessene Parameter drei Tage vor Dekompensation, HTx oder VAD-Implantation

Tabelle 10; Hämodynamik während des Klinikaufenthalts, drei Tage vor Erreichen eines Endpunktes; Arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung

Parameter	Gruppe II	Gruppe III	p*
Herzfrequenz (min <sup>-1</sup> )	99 $\pm$ 19	92 $\pm$ 20	0,316
Systolischer Blutdruck (mmHg)	94 $\pm$ 11	100 $\pm$ 13	0,224
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	53 $\pm$ 10	58 $\pm$ 9	0,207
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	66 $\pm$ 9	72 $\pm$ 9	0,061
Systolischer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	49 $\pm$ 13	45 $\pm$ 15	0,45
Diastolischer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	30 $\pm$ 7	25 $\pm$ 8	0,082
Mittlerer pulmonaler Blutdruck (mmHg)	39 $\pm$ 9	34 $\pm$ 11	0,117
Lungenkapillar Verschlussdruck (mmHg)	24 $\pm$ 8	18 $\pm$ 8	0,061
Zentraler venöser Druck (mmHg)	14 $\pm$ 10	11 $\pm$ 6	0,465
Cardiac Index (l/min/m <sup>2</sup> )	2,56 $\pm$ 0,68	2,64 $\pm$ 0,87	0,925
Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (%)	59,4 $\pm$ 7,5	64,9 $\pm$ 7,8	0,101
Systemischer vaskulärer Widerstand (dynes*sec/cm <sup>5</sup> )	977 $\pm$ 446	1108 $\pm$ 514	0,439
Pulmonaler vaskulärer Widerstand (dynes*sec/cm <sup>5</sup> )	275 $\pm$ 109	262 $\pm$ 117	0,619
Inotropic score (IE) (siehe Seite 27)	19 $\pm$ 26	9 $\pm$ 5	0,063

\*p Wert berechnet mit Mann-Whitney Test

Tabelle 11; Laborparameter während des Klinikaufenthalts, drei Tage vor Erreichen eines Endpunktes; Arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung

<b>Parameter</b>	<b>Gruppe II</b>	<b>Gruppe III</b>	<b>p*</b>
Natrium (mmol/l)	131,3 $\pm$ 9,1	135,5 $\pm$ 4,3	0,038
Kalium (mmol/l)	4,4 $\pm$ 0,4	4,3 $\pm$ 0,4	0,542
Kreatinin (mg/dl)	2,29 $\pm$ 1,38	1,45 $\pm$ 0,82	0,039
Urinproduktion (l/Tag)	3,27 $\pm$ 3,25	4,47 $\pm$ 1,89	0,224
Bilirubin (mg/dl)	2,03 $\pm$	1,76 $\pm$ 1,29	0,575
ASAT (U/l)	34 $\pm$ 60	83 $\pm$ 385	0,213
Hämoglobin (g/dl)	12,2 $\pm$ 1,8	11,9 $\pm$ 2,0	0,79
INR	1,93 $\pm$ 1,04	1,99 $\pm$ 1,60	0,36
Kreatinkinase (U/l)	74 $\pm$ 130	34 $\pm$ 55	0,165
C-reaktives Protein (mg/dl)	5,25 $\pm$ 4,81	6,51 $\pm$ 5,83	0,451
Troponin T (mg/dl)	0,14 $\pm$ 0,17	0,32 $\pm$ 1,09	0,297
Albumin (mg/dl)	3,3 $\pm$ 0,4	3,1 $\pm$ 0,4	0,144
Thrombozyten (10 <sup>9</sup> /l)	197,97 $\pm$ 68,34	176,88 $\pm$ 70,93	0,384
Leukozyten (1000/ $\mu$ l)	12,4 $\pm$ 5,9	9,3 $\pm$ 3,3	0,14

\*p Wert berechnet mittels Mann-Whitney Test

Tabelle 12; Neurohumorale Marker während des Klinikaufenthalts, drei Tage vor Erreichen eines Endpunktes; Median, 25. und 75. Perzentile

<b>Parameter</b>	<b>Gruppe II</b>	<b>Gruppe III</b>	<b>p*</b>
NT-proANP (pmol/l)	157 (82-313)	86 (64-147)	0,179
NT-proBNP (pg/ml)	10308 (6257-29334)	5974 (3162-10162)	0,83
ANP (pg/ml)	106,0 (60,6-308,4)	69,9 (20,0-134,5)	0,111
BNP (pg/ml)	623,4 (137,2-1257,1)	236,8 (94,3-598,5)	0,083
big endothelin-1 (pg/ml)	27,0 (2,5-32,5)	1,1 (1,0-9,7)	0.012

*\*p Wert berechnet mittels Mann-Whitney Test*

## **8.5 Abkürzungsverzeichnis**

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
AS	Aminosäure
ASAT	Aspartataminotransferase (GOT)
big ET-1	big Endothelin-1
BNP	B-Type Natriuretisches Peptid
BVAD	Biventricular Assist Device
CI	Cardiac Index
CNP	C-Type Natriuretisches Peptid
DAP	Diastolischer arterieller Druck
DKMP	Dilatative Kardiomyopathie
GCS	Glasgow Coma Scale
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
IE	Inotropic Equivalents (Berechnung siehe Seite 28)
IKMP	Ischämische Kardiomyopathie
INR	International Normalized Ratio
LAP	Linksatrialer Druck
LVAD	Leftventricular Assist Device
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Diameter
MAP	Mittlerer arterieller Druck
NP	Natriuretisches Peptid

NPR-A /-B /-C	Natriuretischer Peptid Rezeptor A / B / C
NT-proANP	N-terminales Atriales Natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminales B-Type Natriuretisches Peptid
OR	Odds Ratio
PAD	Pulmonalarterieller diastolischer Druck
PAM	Pulmonalarterieller Mitteldruck
PAS	Pulmonalarterieller systolischer Druck
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
RVAD	Rightventricular Assist Device
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Diameter
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESD	Rechtsventrikulärer endsystolischer Diameter
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TTE	Transthorakale Echokardiographie
SAP	Systolischer arterieller Druck
SvO <sub>2</sub>	Gemischtvenöse Sättigung
SVR	Systemvaskulärer Widerstand
ZVD	Zentraler Venendruck

## 8.6 Glasgow Coma Scale

<b>Augen öffnen</b>	Spontan	4
	Öffnen auf Ansprache	3
	Öffnen auf Schmerzreize	2
	Keine Reaktion	1
<b>Beste Verbale Reaktion</b>	Orientiert	5
	Verwirrt, desorientiert	4
	Unzusammenhängende Worte	3
	Unverständliche Laute	2
	Keine verbale Reaktion	1
<b>Beste Motorische Reaktion</b>	Befolgt Aufforderungen	6
	Gezielte Schmerzabwehr	5
	Ungezielte Schmerzabwehr	4
	Beugesynergien	3
	Strecksynergien	2
	Keine Reaktion	1

## **8.7 Erklärung**

Ich, Felix Hennig, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Vorhersage des klinischen Verlaufs von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz vor Herztransplantation oder Implantation einer mechanischen Kreislaufunterstützung unter Nutzung neurohumoraler Parameter“ selbst, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

## **8.8 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.



## **8.9 Publikationsliste**

### **Effect of acute brain death on release of atrium and B-type natriuretic peptides in an animal model**

Potapov EV, Blömer T, Michael R, Hennig F, Müller C, Loebe M, Skrabal C, Hetzer R.

Transplantation. 2004 Apr 15;77(7):985-90

### **Natriuretic peptides and E-selectin as predictors of acute deterioration in patients with inotrope-dependent heart failure**

Potapov EV, Hennig F, Wagner FD, Volk HD, Sodian R, Hausmann H, Lehmkuhl HB, Hetzer R.

Eur J Cardiothorac Surg. 2005 May;27(5):899-905.

### **Tricuspid incompetence and geometry of the right ventricle as predictors of right ventricular function after implantation of a left ventricular assist device.**

Potapov EV, Stepanenko A, Dandel M, Kukucka M, Lehmkuhl HB, Weng Y, Hennig F, Krabatsch T, Hetzer R.

J Heart Lung Transplant. 2008 Dec;27(12):1275-81.

## 8.10 Literatur

- [1] D.P. Zipes PL, R.O.Bonow, E. Braunwald. Braunwald's Heart Disease. 7. ed: Elsevier Saunders 2005.
- [2] Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med.* 2003;348(20):2007-18.
- [3] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2001;104(24):2996-3007.
- [4] Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2007;115(5):e69-171. Epub 2006 Dec 28.
- [5] McMurray JJV, Stewart S. The burden of heart failure. *Eur Heart J Supplements.* 2002;4((Suppl D)):D50-D8.
- [6] Bundesamt S. Gesundheitswesen, Diagnosedaten der Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern, Fachserie 12, Reihe 6.2.1: Statistisches Bundesamt 2003.
- [7] Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):685-91.
- [8] Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2004;350(21):2140-50.
- [9] McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441-6.
- [10] Bundesamt S. Gesundheitswesen, Todesursachen in Deutschland, Fachserie 12, Reihe 4: Statistisches Bundesamt 2003.
- [11] Perloff JK. The jugular venous pulse and third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(8):612-4.
- [12] Krum H. The Task Force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). *Eur Heart J.* 2005;4:4.
- [13] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2001;104(24):2996-3007.
- [14] Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1667-75.
- [15] Pitt D. ACE inhibitor co-therapy in patients with heart failure: rationale for the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Eur Heart J.* 1995;16(Suppl N):107-10.

- [16] Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1403-11.
- [17] Aaronson KD, Eppinger MJ, Dyke DB, Wright S, Pagani FD. Left ventricular assist device therapy improves utilization of donor hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(8):1247-54.
- [18] Cooley DA, Messmer BJ, Hallman GL, Leachman RD, Rochelle DG. Technique and results of human heart transplantation. *Langenbecks Arch Chir*. 1969;326(1):5-24.
- [19] Taylor DO, Edwards LB, Mohacsi PJ, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twentieth official adult heart transplant report--2003. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22(6):616-24.
- [20] Alexi-Meskishvili VV, Potapov EV, Beyer EA, Hetzer R. Nikolai Terebinski: a pioneer of the open valve operation. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(4):1440-3.
- [21] DeBakey ME. The odyssey of the artificial heart. *Artif Organs*. 2000;24(6):405-11.
- [22] Potapov EV, Weng Y, Jurmann M, Lehmkuhl H, Hetzer R. Bridging to transplantability with a ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(3):930.
- [23] Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1435-43.
- [24] Jurmann MJ, Weng Y, Drews T, Pasic M, Hennig E, Hetzer R. Permanent mechanical circulatory support in patients of advanced age. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25(4):610-8.
- [25] Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al. Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure. *N Engl J Med*. 2006;355(18):1873-84.
- [26] Hetzer R, Muller JH, Weng Y, Meyer R, Dandel M. Bridging-to-recovery. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(3 Suppl):S109-13; discussion S14-5.
- [27] Hetzer R, Dandel M, Knosalla C. Left ventricular assist devices and drug therapy in heart failure. *N Engl J Med*. 2007;356(8):869-70; author reply 71-2.
- [28] Athanasuleas CL, Stanley AW, Jr., Buckberg GD, Dor V, DiDonato M, Blackstone EH. Surgical anterior ventricular endocardial restoration (SAVER) in the dilated remodeled ventricle after anterior myocardial infarction. RESTORE group. Reconstructive Endoventricular Surgery, returning Torsion Original Radius Elliptical Shape to the LV. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1199-209.
- [29] Doenst T, Ahn-Veelken L, Schlensak C, et al. Left ventricular reduction for idiopathic dilated cardiomyopathy as alternative to transplant--truth or dare? *Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;49(2):70-4.
- [30] Jessup M. Dynamic cardiomyoplasty: expectations and results. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(8 Suppl):S68-72.
- [31] Walsh RG. Design and features of the Acorn CorCap Cardiac Support Device: the concept of passive mechanical diastolic support. *Heart Fail Rev*. 2005;10(2):101-7.
- [32] Santini M, Ricci R. Biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay: state of the art and perspectives. The European view. *Eur Heart J*. 2002;23(9):682-6.
- [33] Winkle RA, Mead RH, Ruder MA, et al. Long-term outcome with the automatic implantable cardioverter-defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13(6):1353-61.
- [34] Rosenzweig A. Cardiac cell therapy--mixed results from mixed cells. *N Engl J Med*. 2006;355(12):1274-7.

- [35] Reedy JE, Swartz MT, Termuhlen DF, et al. Bridge to heart transplantation: importance of patient selection. *J Heart Transplant*. 1990;9(5):473-80; discussion 80-1.
- [36] Miller LW. Patient selection for the use of ventricular assist devices as a bridge to transplantation. *Ann Thorac Surg*. 2003;75(6 Suppl):S66-71.
- [37] Williams MR, Oz MC. Indications and patient selection for mechanical ventricular assistance. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(3 Suppl):S86-91; discussion S114-5.
- [38] MacGowan GA, Kormos RL, McNamara DM, et al. Predicting short-term outcome in severely ill heart failure patients: implications regarding listing for urgent cardiac transplantation and patient selection for temporary ventricular assist device support. *J Card Fail*. 1998;4(3):169-75.
- [39] Deng MC, Loebe M, El-Banayosy A, et al. Mechanical circulatory support for advanced heart failure: effect of patient selection on outcome. *Circulation*. 2001;103(2):231-7.
- [40] Oz MC, Goldstein DJ, Pepino P, et al. Screening scale predicts patients successfully receiving long-term implantable left ventricular assist devices. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl):II169-73.
- [41] Frazier OH, Rose EA, Oz MC, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate vented electric left ventricular assist system in patients awaiting heart transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(6):1186-95.
- [42] Samuels LE, Kaufman MS, Thomas MP, Holmes EC, Brockman SK, Wechsler AS. Pharmacological criteria for ventricular assist device insertion following postcardiotomy shock: experience with the Abiomed BVS system. *J Card Surg*. 1999;14(4):288-93.
- [43] El-Banayosy A, Arusoglu L, Kizner L, et al. Predictors of survival in patients bridged to transplantation with the thoratec VAD device: a single-center retrospective study on more than 100 patients. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(10):964-8.
- [44] Suzuki T, Yamazaki T, Yazaki Y. The role of the natriuretic peptides in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res*. 2001;51(3):489-94.
- [45] Durocher D, Grepin C, Nemer M. Regulation of gene expression in the endocrine heart. *Recent Prog Horm Res*. 1998;53:7-23; discussion 2-3.
- [46] Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*. 1994;90(1):195-203.
- [47] Chan JC, Knudson O, Wu F, Morser J, Dole WP, Wu Q. Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(3):785-90. Epub 2005 Jan 6.
- [48] Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*. 1998;339(5):321-8.
- [49] Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2001;39(7):571-88.
- [50] Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use. *Cardiovasc Res*. 2001;51(3):442-9.
- [51] Kalra PR, Clague JR, Bolger AP, et al. Myocardial production of C-type natriuretic peptide in chronic heart failure. *Circulation*. 2003;107(4):571-3.

- [52] Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem*. 1992;267(20):13928-32.
- [53] van den Akker F, Zhang X, Miyagi M, Huo X, Misono KS, Yee VC. Structure of the dimerized hormone-binding domain of a guanylyl-cyclase-coupled receptor. *Nature*. 2000;406(6791):101-4.
- [54] Charles CJ, Espiner EA, Nicholls MG, et al. Clearance receptors and endopeptidase 24.11: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep. *Am J Physiol*. 1996;271(2 Pt 2):R373-80.
- [55] Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(11):3871-6.
- [56] Yang RH, Jin HK, Wyss JM, Chen YF, Oparil S. Pressor effect of blocking atrial natriuretic peptide in nucleus tractus solitarii. *Hypertension*. 1992;19(2):198-205.
- [57] Schultz HD, Gardner DG, Deschepper CF, Coleridge HM, Coleridge JC. Vagal C-fiber blockade abolishes sympathetic inhibition by atrial natriuretic factor. *Am J Physiol*. 1988;255(1 Pt 2):R6-13.
- [58] Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension*. 1995;25(2):227-34.
- [59] Stockand JD, Sansom SC. Regulation of filtration rate by glomerular mesangial cells in health and diabetic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1997;29(6):971-81.
- [60] Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature*. 1986;324(6096):473-6.
- [61] Fried TA, McCoy RN, Osgood RW, Stein JH. Effect of atriopeptin II on determinants of glomerular filtration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. *Am J Physiol*. 1986;250(6 Pt 2):F1119-22.
- [62] Dillingham MA, Anderson RJ. Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science*. 1986;231(4745):1572-3.
- [63] Seymour AA, Blaine EH, Mazack EK, et al. Renal and systemic effects of synthetic atrial natriuretic factor. *Life Sci*. 1985;36(1):33-44.
- [64] McMurray J, Seidelin PH, Struthers AD. Evidence for a proximal and distal nephron action of atrial natriuretic factor in man. *Nephron*. 1989;51(1):39-43.
- [65] Harris PJ, Thomas D, Morgan TO. Atrial natriuretic peptide inhibits angiotensin-stimulated proximal tubular sodium and water reabsorption. *Nature*. 1987;326(6114):697-8.
- [66] Volpe M, Odell G, Kleinert HD, et al. Effect of atrial natriuretic factor on blood pressure, renin, and aldosterone in Goldblatt hypertension. *Hypertension*. 1985;7(3 Pt 2):I43-8.
- [67] Steele MK, Gardner DG, Xie PL, Schultz HD. Interactions between ANP and ANG II in regulating blood pressure and sympathetic outflow. *Am J Physiol*. 1991;260(6 Pt 2):R1145-51.
- [68] Kedzierski RM, Yanagisawa M. Endothelin system: the double-edged sword in health and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:851-76.
- [69] Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988;332(6163):411-5.

- [70] Kohno M, Horio T, Ikeda M, et al. Angiotensin II stimulates endothelin-1 secretion in cultured rat mesangial cells. *Kidney Int.* 1992;42(4):860-6.
- [71] Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Kurihara N, Takeda T. C-type natriuretic peptide inhibits thrombin- and angiotensin II-stimulated endothelin release via cyclic guanosine 3',5'-monophosphate. *Hypertension.* 1992;19(4):320-5.
- [72] Prins BA, Hu RM, Nazario B, et al. Prostaglandin E2 and prostacyclin inhibit the production and secretion of endothelin from cultured endothelial cells. *J Biol Chem.* 1994;269(16):11938-44.
- [73] Boulanger C, Luscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest.* 1990;85(2):587-90.
- [74] Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends Pharmacol Sci.* 1992;13(3):103-8.
- [75] Takuwa Y, Kasuya Y, Takuwa N, et al. Endothelin receptor is coupled to phospholipase C via a pertussis toxin-insensitive guanine nucleotide-binding regulatory protein in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1990;85(3):653-8.
- [76] Wright CE, Fozard JR. Regional vasodilation is a prominent feature of the haemodynamic response to endothelin in anaesthetized, spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 1988;155(1-2):201-3.
- [77] Ezra D, Goldstein RE, Czaja JF, Feuerstein GZ. Lethal ischemia due to intracoronary endothelin in pigs. *Am J Physiol.* 1989;257(1 Pt 2):H339-43.
- [78] Evans RG, Bergstrom G, Cotterill E, Anderson WP. Renal haemodynamic effects of endothelin-1 and the ETA/ETB antagonist TAK-044 in anaesthetized rabbits. *J Hypertens.* 1998;16(12 Pt 2):1897-905.
- [79] Kuwaki T, Kurihara H, Cao WH, et al. Physiological role of brain endothelin in the central autonomic control: from neuron to knockout mouse. *Prog Neurobiol.* 1997;51(5):545-79.
- [80] Kormos RL, Gasior TA, Kawai A, et al. Transplant candidate's clinical status rather than right ventricular function defines need for univentricular versus biventricular support. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(4):773-82; discussion 82-3.
- [81] Cimato TR, Jessup M. Recipient selection in cardiac transplantation: contraindications and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant.* 2002;21(11):1161-73.
- [82] El-Banayosy A, Cobaugh D, Zittermann A, et al. A multidisciplinary network to save the lives of severe, persistent cardiogenic shock patients. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(2):543-7.
- [83] Mizuno Y, Yoshimura M, Harada E, et al. Plasma levels of A- and B-type natriuretic peptides in patients with hypertrophic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2000;86(9):1036-40, A11.
- [84] Katayama T, Nakashima H, Furudono S, Honda Y, Suzuki S, Yano K. Evaluation of neurohumoral activation (adrenomedullin, BNP, catecholamines, etc.) in patients with acute myocardial infarction. *Intern Med.* 2004;43(11):1015-22.
- [85] Berkow RL, Dodson RW. Functional analysis of the marginating pool of human polymorphonuclear leukocytes. *Am J Hematol.* 1987;24(1):47-54.
- [86] Prabhu SD, Chandrasekar B, Murray DR, Freeman GL. beta-adrenergic blockade in developing heart failure: effects on myocardial inflammatory cytokines, nitric oxide, and remodeling. *Circulation.* 2000;101(17):2103-9.

- [87] Niebauer J, Volk HD, Kemp M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet*. 1999;353(9167):1838-42.
- [88] Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, et al. Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J*. 2002;23(12):967-74.
- [89] Gwechenberger M, Hulsmann M, Berger R, et al. Interleukin-6 and B-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23(7):839-44.
- [90] Magliato KE, Kleisli T, Soukiasian HJ, et al. Biventricular support in patients with profound cardiogenic shock: a single center experience. *Asaio J*. 2003;49(4):475-9.
- [91] Gronda E, Mangiavacchi M, Frigerio M, et al. Determination of candidacy for mechanical circulatory support: importance of clinical indices. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(8 Suppl):S83-8.
- [92] Reinhartz O, Farrar DJ, Hershon JH, Avery GJ, Jr., Haeusslein EA, Hill JD. Importance of preoperative liver function as a predictor of survival in patients supported with Thoratec ventricular assist devices as a bridge to transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(4):633-40.
- [93] Oz MC, Rose EA, Levin HR. Selection criteria for placement of left ventricular assist devices. *Am Heart J*. 1995;129(1):173-7.
- [94] Farrar DJ. Preoperative predictors of survival in patients with Thoratec ventricular assist devices as a bridge to heart transplantation. Thoratec Ventricular Assist Device Principal Investigators. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13(1 Pt 1):93-100; discussion -1.
- [95] Stevenson LW. Patient selection for mechanical bridging to transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(1):380-7; discussion 91-2.
- [96] Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med*. 1970;283(9):447-51.
- [97] Chittock DR, Dhingra VK, Ronco JJ, et al. Severity of illness and risk of death associated with pulmonary artery catheter use. *Crit Care Med*. 2004;32(4):911-5.
- [98] Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med*. 2003;348(1):5-14.
- [99] Burnett JC, Jr., Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science*. 1986;231(4742):1145-7.
- [100] Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, et al. Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation*. 1994;89(4):1580-6.
- [101] Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev*. 2003;24(3):341-56.
- [102] Stanton E, Hansen M, Wijeyesundera HC, Kupchak P, Hall C, Rouleau JL. A direct comparison of the natriuretic peptides and their relationship to survival in chronic heart failure of a presumed non-ischaemic origin. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):557-65.
- [103] Squire IB, O'Brien RJ, Demme B, Davies JE, Ng LL. N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (N-ANP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-BNP) in the prediction of death and heart failure in unselected patients following acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2004;107(3):309-16.

- [104] Morgenthaler NG, Struck J, Christ-Crain M, Bergmann A, Muller B. Pro-atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care*. 2005;9(1):R37-45. Epub 2004 Dec 17.
- [105] Cappellin E, Gatti R, Spinella P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) fragments proANP (1-30) and proANP (31-67) measurements in chronic heart failure: a useful index for heart transplantation? *Clin Chim Acta*. 2001;310(1):49-52.
- [106] Forssmann WG, Richter R, Meyer M. The endocrine heart and natriuretic peptides: histochemistry, cell biology, and functional aspects of the renal urodilatin system. *Histochem Cell Biol*. 1998;110(4):335-57.
- [107] Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, et al. [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol*. 2005;94(8):488-509.
- [108] Lopez Farre A, Casado S. Heart failure, redox alterations, and endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001;38(6):1400-5.
- [109] Bauersachs J, Schafer A. Endothelial dysfunction in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004;2(2):115-24.
- [110] Frey B, Pacher R, Locker G, et al. Prognostic value of hemodynamic vs big endothelin measurements during long-term IV therapy in advanced heart failure patients. *Chest*. 2000;117(6):1713-9.
- [111] Hensen A, Ahlborg G, Ottosson-Seeberger A, Lundberg JM. Metabolism of Big endothelin-1 (1-38) and (22-38) in the human circulation in relation to production of endothelin-1 (1-21). *Regul Pept*. 1995;55(3):287-97.
- [112] Sharma R, Coats AJ, Anker SD. The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1. *Int J Cardiol*. 2000;72(2):175-86.
- [113] Hetzer R, Muller J, Weng Y, Wallukat G, Spiegelsberger S, Loebe M. Cardiac recovery in dilated cardiomyopathy by unloading with a left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(2):742-9.
- [114] Sodian R, Loebe M, Schmitt C, et al. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as a potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory assist systems. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(7):1942-9.
- [115] Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, et al. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Am Heart J*. 2004;147(6):1078-84.
- [116] Thibault G, Amiri F, Garcia R. Regulation of natriuretic peptide secretion by the heart. *Annu Rev Physiol*. 1999;61:193-217.
- [117] Miyauchi T, Masaki T. Pathophysiology of endothelin in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol*. 1999;61:391-415.
- [118] Herrmann Z, Uhl W, Steinberg HW, Dworschack R. The influence of renal function on NT-proBNP levels in various disease groups. *Clin Lab*. 2003;49(11-12):649-56.
- [119] Hall C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker. *J Card Fail*. 2005;11(5 Suppl):S81-3.
- [120] Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, et al. The Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young males. *J Appl Physiol*. 2005;21:21.



- [121] Deng MC, Weyand M, Hammel D, et al. Selection and management of ventricular assist device patients: the Muenster experience. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(8 Suppl):S77-82.
- [122] Stamm C, Friehs I, Cowan DB, et al. Dopamine treatment of postischemic contractile dysfunction rapidly induces calcium-dependent pro-apoptotic signaling. *Circulation*. 2002;106(12 Suppl 1):I290-8.
- [123] Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):57-64.