

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
Campus Virchow Klinikum  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

NT-proBNP als Biomarker bei der Risikostratifikation von Patienten  
mit dilatativer Kardiomyopathie

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Kattrin Rosa Pazurek

aus Forchheim/Oberfranken

Gutachter/in:      1. Prof. Dr. med. W. Haverkamp  
                             2. Prof. Dr. med. S. Willems  
                             3. Prof. Dr. med. M. Horlitz

**Datum der Promotion: 24.02.2012**

## **NT-proBNP als Biomarker bei der Risikostratifikation von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie**

<b>1. Einleitung</b>	4
1.1. Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien	4
1.2. Dilatative Kardiomyopathie	5
1.2.1. Epidemiologie und Ätiologie	5
1.2.2. Diagnostik und klinischer Verlauf	5
1.2.3. Therapieoptionen	6
1.3. Natriuretische Peptide und Herzinsuffizienz	7
1.3.1. Physiologie des B-typ-natriuretischen-Peptids (BNP)	7
1.3.2. BNP und NT-proBNP als Biomarker bei Herzinsuffizienz	8
1.4. Bedeutung von Prognosemarkern bei dilatativer Kardiomyopathie	9
<b>2. Fragestellung</b>	10
<b>3. Methodik</b>	10
3.1. Patienten	10
3.2. Untersuchungsmethoden	11
3.2.1. Laboruntersuchungen	11
3.2.2. Klinische Daten und Untersuchungsparameter	12
3.3. Statistik	12
<b>4. Ergebnisse</b>	13
4.1. Patientencharakteristika	13
4.2. NT-proBNP-Konzentrationen im Vergleich verschiedener Krankheitsverläufe	17
4.3. Univariate und multivariate Analyse der postulierten Risikofaktoren für einen kardial bedingten Tod	18
4.4. Kaplan-Meier-Überlebenskurven	20
<b>5. Diskussion</b>	23
5.1. Risikostratifikation bei chronischer Herzinsuffizienz infolge nichtischämischer Kardiomyopathie	23
5.2. Evaluation von NT-proBNP als Prognosemarker bei dilatativer Kardiomyopathie	25
5.3. Kritische Betrachtung der Ergebnisse	35
<b>6. Zusammenfassung</b>	36
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	38
<b>8. Lebenslauf/Danksagungen</b>	51
<b>9. Selbständigkeitserklärung</b>	52

## **1. Einleitung**

### 1.1. Definition und Klassifikation der Kardiomyopathien

Nach einer von der World Health Organisation WHO 1995 verfassten Definition werden Kardiomyopathien entsprechend den dominierenden pathophysiologischen und ätiologischen Zusammenhängen eingeteilt. Unterschieden werden im klassischen Sinne der Kardiomyopathien vier Krankheitsbilder: die dilatative Kardiomyopathie, die hypertrophe Kardiomyopathie, die restriktive Kardiomyopathie und die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. Als fünftes wird eine kleine Gruppe von „nicht klassifizierten Kardiomyopathien“ benannt, diese Formen haben sehr seltene Ätiologien und sind keiner der vier anderen Gruppen eindeutig zuzuordnen (z. B. Fibroelastose, „noncompaction“ des Kammermyokards). Gemeinsam ist den Herzmuskelerkrankungen aus diesen fünf Gruppen, dass sie mit einer kardialen Funktionsstörung einhergehen und dass es sich um nichtischämische Kardiomyopathien handelt. Herzmuskelerkrankungen, deren ätiologisches Korrelat bekannt ist, werden dagegen als spezifische Kardiomyopathien bezeichnet. Dazu gehören die ischämische Kardiomyopathie und die hypertensive Kardiomyopathie (1).

2006 veröffentlichte die American Heart Association (AHA) eine aktualisierte Stellungnahme zur Klassifikation der Kardiomyopathien unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es sich hierbei um eine in vielerlei Hinsicht sehr heterogene Gruppe von Erkrankungen handelt (2). Die AHA definiert zwei Hauptgruppen, die primären und die sekundären Kardiomyopathien. Die primären Kardiomyopathien werden unterteilt in genetische, gemischte (genetische und nichtgenetische) und erworbene Formen. Zu den genetisch bedingten Kardiomyopathien zählen dabei z. B. die hypertrophe Kardiomyopathie (HCM), die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC/D) und mitochondrial bedingte Kardiomyopathien. Die dilatative und die restriktive Kardiomyopathie zählen zu den gemischten Formen. Zu den erworbenen Formen gehören beispielsweise die inflammatorische, die peripartale, die streßbedingte und die tachykardieinduzierte Kardiomyopathie. Als Ursache für sekundäre Kardiomyopathien wird in dieser Klassifikation eine lange Liste von systemischen Erkrankungen angeführt, beispielsweise Speichererkrankungen (Hämochromatose u.a.) und Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematoses u.a.).

## 1.2. Dilatative Kardiomyopathie

### 1.2.1. Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz der dilatativen Kardiomyopathie liegt bei 5-8/100000 Einwohnern pro Jahr mit einer Prävalenz von ca. 36/100000 Einwohner (3, 4, 5, 6, 7). Männer haben ein etwa 2,5-fach höheres Erkrankungsrisiko (5). Nach der Definition der AHA von 2006 gehört die dilatative Kardiomyopathie zu den primären Kardiomyopathien. Sowohl genetische als auch nichtgenetische Faktoren können das phänotypische Bild einer dilatativen Kardiomyopathie hervorrufen. 20 – 30% der Erkrankungsfälle sind auf Genmutationen zurückzuführen (8, 9). Zu den wichtigsten nichtgenetischen Faktoren gehören Infektionserreger, häufig Viren, die im Rahmen einer Myokarditis eine Dilatation des Myokards hervorrufen, sowie exzessiver Alkoholkonsum (2). In den letzten Jahren haben sich auch Hinweise darauf ergeben, dass Autoantikörper gegen den Beta-1-Adrenorezeptor an der Entstehung einer dilatativen Kardiomyopathie beteiligt sein können (10, 11). Unterstützt wurde diese Hypothese durch kleine Studien, die bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und zirkulierenden Antikörpern positive Effekte der Immunadsorption auf den klinischen Zustand und die Herzleistung zeigten (12, 13).

### 1.2.2. Diagnostik und klinischer Verlauf

Führendes Symptom bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ist die Dyspnoe. Anhand der Anamnese und körperlichen Untersuchung lassen sich als Ursache hierfür Symptome der Herzinsuffizienz identifizieren. In der konventionellen Röntgenthoraxaufnahme stellt sich eine Kardiomegalie dar, je nach Krankheitsstadium eventuell auch eine Lungenvenenstauung. Die transthorakale Echokardiographie ist bei Herzinsuffizienz das zentrale bildgebende Verfahren. Bei der dilatativen Kardiomyopathie zeigen sich eine Vergrößerung aller Herzhöhlen, ableitbar aus dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD), und eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion. Im Gegensatz zur ischämischen Kardiomyopathie besteht eine überregionale Hypokinesie der gesamten Ventrikelwand. Zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung wird in der Regel eine Herzkatheteruntersuchung mit Koronarangiographie und lävokardiographischer Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion durchgeführt.

Neben der Verminderung der linksventrikulären Pumpfunktion kann die Dilatation der Herzhöhlen zum einen durch die veränderten Strömungsverhältnisse zu intrakavitärer Thrombenbildung und damit zu arteriellen und pulmonalen Embolien führen. Zum anderen wird das Auftreten von supra- und insbesondere auch von ventrikulären Rhythmusstörungen begünstigt. Haupttodesursachen bei der dilatativen Kardiomyopathie sind das progrediente myokardiale Pumpversagen und der rhythmogen bedingte plötzliche Herztod.

### 1.2.3. Therapieoptionen

Die primäre dilatative Kardiomyopathie ist eine nicht kausal behandelbare Erkrankung. Die symptomatische Therapie der Herzinsuffizienz steht im Vordergrund. Die Richtlinien der AHA aus dem Jahre 2005 empfehlen eine medikamentöse Therapie bereits im asymptomatischen Stadium, sobald eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion diagnostisch gesichert ist (14). In Abhängigkeit vom Krankheitsstadium kommen infolge der Ergebnisse großer Studien zur Herzinsuffizienztherapie (SOLVD-Prevention, SOLVD-Treatment, MERIT-HF, CIBIS II, RALES) in erster Linie die Substanzgruppen Betablocker, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer) bzw. Angiotensin(AT)-1-Rezeptorantagonisten und in niedriger Dosierung auch Aldosteronantagonisten zum Einsatz (15, 16, 17, 18, 19). In der DIG-Studie (20) konnte bei Einsatz von Digoxin zwar kein Effekt auf die Mortalität, jedoch eine Reduktion der Hospitalisierungsraten gezeigt werden. Diuretika können bei Volumenretention zusätzlich eingesetzt werden, sie vermindern die kardiale Vorlast durch vermehrte renale Natriumausscheidung (14).

Einige Studien (21, 104) beschäftigten sich in den letzten Jahren mit der Frage, welche Rolle eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) mittels biventrikulärem Herzschrittmacher bzw. die Implantation eines Cardioverter-Defibrillator-Systems (ICD) zusätzlich zur medikamentösen Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz spielen. Für die NYHA-Stadien III und IV wird in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahre 2005 eine Zweikammerstimulation zur Steigerung der Belastbarkeit und Minimierung der Hospitalisierungsraten und damit zur Verbesserung der Lebensqualität empfohlen (22). Auch die Implantation eines Cardioverter-Defibrillator-Systems (ICD) zur Verbesserung der Überlebensrate bei Patienten, die einen plötzlichen Herztod überlebt haben oder die unter symptomatischen anhaltenden ventrikulären Tachykardien leiden, wird in den Leitlinien

empfohlen. Alter und Komorbidität der Patienten sollten jedoch beachtet werden, da die Effektivität der ICD-Implantation als zeitabhängig gilt.

Als Therapieoption bei der terminalen Herzinsuffizienz können nach Rose et al mechanische linksventrikuläre Assist-Device-Systeme diskutiert werden (23). Ein signifikanter Überlebensvorteil über mindestens ein Jahr zeigte sich für Patienten, die nicht für eine Herztransplantation in Frage kamen, im Vergleich zur ausschließlich medikamentösen Therapie.

Für Patienten, die keine Kontraindikationen aufweisen, ist bei terminaler Herzinsuffizienz die Herztransplantation indiziert. Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie sollten diesbezüglich frühzeitig evaluiert werden, da die begrenzte Anzahl an Spenderherzen die entscheidendste Limitation für diese Therapieoption ist.

### 1.3. Natriuretische Peptide und Herzinsuffizienz

#### 1.3.1. Physiologie des B-typ-natriuretischen-Peptids

Die endokrine Funktion des Myokards war bereits vor Jahrzehnten Gegenstand der Forschung. 1981 konnten deBold und Mitarbeiter tierexperimentell an Ratten demonstrieren, dass die Injektion von Vorhofmyozyten zur Diurese und Natriurese führt (24). Flynn fand wenig später das dafür verantwortliche, aus 28 Aminosäuren bestehende, sogenannte „atriale natriuretische Peptid“ (ANP) (25). Im Jahre 1988 wurde aus Schweinehirn das „brain natriuretic peptide“ isoliert. Nachdem sich später als Syntheseort die Herzmuskelzellen herausstellten, wird dieses natriuretische Peptid heute als „B-typ natriuretisches Peptid“, kurz BNP, bezeichnet. Vom Vorläufermolekül preproBNP wird im Kardiomyozyten zunächst ein N-terminales Signalpeptid abgespalten. So entsteht proBNP, bestehend aus 108 Aminosäuren. Dieses Prohormon enthält eine Ringstruktur mit stabilisierender Disulfidbrücke und ein N-terminales Ende. Vermutlich das Enzym Furin (27) spaltet proBNP in das aus 76 Aminosäuren bestehende, biologisch inaktive NT-proBNP (N-terminales pro-B-typ-natriuretisches Peptid) und das aus 32 Aminosäuren bestehende biologisch aktive BNP, das die Ringstruktur enthält. Beide Metabolite gelangen in die Blutbahn. NT-proBNP und BNP werden somit in äquimolaren Mengen ins Blut sezerniert. Das Ventrikelmyokard gilt als Hauptsyntheseort für BNP. Wichtigster Stimulus für die Ausschüttung von NT-proBNP und BNP in die periphere Blutbahn ist die Dehnung des

Myokards (28). Dieser Mechanismus funktioniert hauptsächlich mechanisch, wird aber auch über lokale Faktoren wie Angiotensin II, Endothelin I und Stickstoffmonoxid vermittelt (26, 29, 30). Neben der belastungsabhängigen bzw. dehnungsabhängigen Ausschüttung werden BNP und NT-proBNP in geringen Mengen kontinuierlich aus den Kardiomyozyten in die Blutbahn abgegeben. Die Plasmahalbwertszeit beträgt für BNP ca. 22 Minuten, für NT-proBNP ca. 120 Minuten (28).

Zu den wichtigsten biologischen Wirkungen von BNP zählen Diurese, Natriurese und Vasodilatation (26). Auch antifibrotische und sympathoinhibitorische Effekte durch BNP werden vermutet (28). Die Elimination der natriuretischen Peptide erfolgt über zwei Hauptwege, zum einen über Bindung an den sogenannten C-typ-natriuretischen Peptidrezeptor und nachfolgende endozytotische Aufnahme mit lysosomalem Abbau, zum anderen über Proteolyse durch das Enzym "neutrale Endopeptidase", das die Ringstruktur aufbricht. Vermutet wird außerdem für NT-proBNP, dass die renale Elimination eine entscheidende Rolle spielt (26, 28).

### 1.3.2. BNP und NT-proBNP als Biomarker bei Herzinsuffizienz

Mit der Ventrikeldehnung als wichtigstem physiologischem Stimulus für die Ausschüttung von BNP und NT-proBNP können diese Peptidhormone als Biomarker für die Herzinsuffizienz, bei der Volumenbelastung und Wandspannung des Herzens pathologisch gesteigert sind, herangezogen werden. Entscheidend für die diagnostische Verwendung ist der hervorragende negative prädiktive Wert der natriuretischen Peptide, d. h. die Wahrscheinlichkeit einer schwerwiegenden kardialen Dysfunktion ist bei normwertigen BNP- und NT-proBNP-Konzentrationen sehr gering (39). Die frühzeitige Bestimmung von BNP bei akuter Dyspnoe führte in prospektiven Studien zu einer zielgerichteten Klärung der Symptomatik und zu rascherer Therapieeinleitung (37, 38). Auch ein positiver Effekt auf die Krankenhausverweildauer und die Behandlungskosten konnte in diesen Studien gezeigt werden. Insbesondere die PRIDE-Studie (106) stellte heraus, dass die alleinige Messung von NT-proBNP in der Notaufnahme der klinischen Beurteilung bei der Diagnose akute dekompensierte Herzinsuffizienz signifikant überlegen war.

BNP und NT-proBNP sind inzwischen nicht nur als diagnostische Marker bei akuter Herzinsuffizienz sondern auch zur Therapiesteuerung bei chronischer Herzinsuffizienz gut



etabliert (31-36). Zudem sprechen verschiedene Prognosestudien zur chronischen Herzinsuffizienz für die erhebliche Bedeutung der natriuretischen Peptide als Biomarker (40-46).

#### 1.4. Bedeutung von Prognosemarkern bei dilatativer Kardiomyopathie

Die Prognose von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ist eingeschränkt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 50% (5). Führende Ursache für die limitierte Lebenserwartung sind die Folgen der systolischen Dysfunktion des Myokards im Sinne der Herzinsuffizienz, gefolgt von malignen Herzrhythmusstörungen. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Diagnosestellung und vom Therapiebeginn ist die Prognose der betroffenen Patienten individuell sehr variabel. Die NYHA-Klassifikation wurde mehrfach als klinisches Kriterium zur Beurteilung der Prognose von Patienten mit Symptomen der Herzinsuffizienz untersucht (5, 49, 50, 51). Weiterhin wurden die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, höheres Lebensalter, hohe linksventrikuläre Füllungsdrücke, eine begrenzte maximale Sauerstoffaufnahme von weniger als 16 ml/kg/min in der Spiroergometrie, komplexe ventrikuläre Rhythmusstörungen, ein stark dilatierter linker Ventrikel und intraventrikuläre Reizleitungsstörungen als hilfreiche Prognosemarker für die dilatative Kardiomyopathie bewertet (50). Die klinische Symptomatik bei Patienten mit Herzinsuffizienz kann von der echokardiographisch messbaren Einschränkung der Ventrikelfunktion deutlich abweichen (52), was die Gefahr in sich birgt, das Krankheitsstadium zu unterschätzen. Bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie kann schon Monate bis Jahre vor dem ersten Auftreten von Symptomen der Herzinsuffizienz eine linksventrikuläre Dilatation bestehen (53). Diese frühzeitig zu erkennen ist entscheidend, denn sie korreliert mit der Prognose (50, 54).

Die Kenntnis verlässlicher Prognosemarker ist bei der nicht kurativ therapierbaren nichtischämischen, dilatativen Kardiomyopathie von größter Wichtigkeit. Zum einen kann die Einleitung einer frühen medikamentösen Behandlung die Prognose verbessern (47, 48), zum anderen sollten prognostisch stark gefährdete Hochrisikopatienten so früh wie möglich für eine Herztransplantation evaluiert werden. BNP und NT-proBNP sind aufgrund ihrer klinischen Bedeutung als Biomarker in diesem Zusammenhang wertvoll, da sie das Vorliegen einer systolischen Dysfunktion sehr zuverlässig anzeigen (40, 41, 106).

## **2. Fragestellung**

In der vorliegenden Doktorarbeit wurde die Bedeutung von NT-proBNP zur Beurteilung der Prognose bei Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie untersucht. Der Stellenwert dieses Biomarkers wurde mit anderen prognostischen Indikatoren verglichen.

## **3. Methodik**

### 3.1. Patienten

Einschlusskriterium war die durch Echokardiographie und Linksherzkatheteruntersuchung gestellte Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie. Ausschlusskriterium war der Nachweis von signifikanten Koronarstenosen in der Koronarangiographie. Ausgeschlossen wurden weiterhin Patienten mit einem Serumkreatininwert über 2,0 mg/dl.

Seit 1994 wird in der Franz-Volhard-Klinik eine Datei („Heart Ware-Software“) geführt, aus der die Patienten für die vorliegende Studie rekrutiert wurden. Alle Patienten, die zwischen 1994 und 1999 in diese Datei aufgenommen und unter der Diagnose „dilatative Kardiomyopathie“ geführt wurden, wurden auf die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Analysiert wurden die Daten von 155 Patienten. Der Beobachtungszeitraum beträgt 7 – 12 Jahre und endete am 01.01.2006.

47 der 155 Patienten wurden nach Diagnosestellung noch ambulant und/oder stationär in der Franz-Volhard-Klinik weiterbetreut. Die Verlaufsbeurteilung der übrigen 108 Patienten erfolgte zunächst über einen an die Hausärzte gerichteten Fragebogen. Es wurde erhoben, ob die Patienten am 01.01.2006 noch am Leben waren, gegebenenfalls das Todesdatum sowie die differenzierte Todesursache. Konnten darüber keine Informationen über einen Patienten erhalten werden, erfolgten telefonische Recherchen bei den Angehörigen und Hausärzten. Als Studienendpunkt wurde das Ereignis „Tod“ definiert. Bei den Todesursachen wurde zwischen plötzlichem Herztod, Tod infolge eines progredienten kardialen Pumpversagens und nicht-kardial bedingtem Tod bzw. unklarer Todesursache unterschieden. War ein Patient unerwartet

durch Herzstillstand oder innerhalb kurzer Zeit, d.h. wenige Stunden, nach Auftreten von Symptomen verstorben, so galt dies als plötzlicher Herztod. Patienten, bei denen der Tod unbeobachtet eingetreten war, zählten ebenfalls zu dieser Gruppe, wenn bekannt war, dass sie sich 24 Stunden vorher noch in unkritischem Zustand befunden hatten. War der Tod eines Patienten eingetreten, nachdem sich die Symptomatik der Herzinsuffizienz über einen längeren Zeitraum zunehmend verschlechtert hatte, so wurde dies als progredientes Pumpversagen definiert. Bei 10 Patienten wurde im Beobachtungszeitraum eine Herztransplantation durchgeführt, daher wurden diese Patienten nicht in die Berechnungen zur Überlebenswahrscheinlichkeit eingeschlossen. Ein Patient erhielt bei rapider Verschlechterung der Herzinsuffizienz ein linksventrikuläres Assist-Device-System (LVAD). Da dieser Patient einige Tage nach der Implantation verstarb, wurde sein Tod als progredientes Pumpversagen gewertet.

### 3.2. Untersuchungsmethoden

#### 3.2.1. Laboruntersuchungen

Während des stationären Aufenthaltes, in dem die Diagnose „dilatative Kardiomyopathie“ gestellt wurde, wurde nach Einwilligung der zu diesem Zeitpunkt klinisch stabilen Patienten eine Serumprobe entnommen. Diese wurde mit dem Ziel spezieller Laboruntersuchungen in Bezug auf die Prognose der Patienten bei – 80 Grad Celsius tiefgefroren.

Für die spezielle Fragestellung der vorliegenden Doktorarbeit wurden im Januar 2006 von allen eingeschlossenen Patienten die NT-proBNP-Konzentrationen in den Serumproben gemessen. Die jeweiligen Serumproben waren je nach Zeitpunkt der Diagnosestellung 7 - 12 Jahre alt. Für die Serumanalysen wurde das Elecsys 2100 Immunoassay der Firma Roche verwendet, das sich als zuverlässige Labormethode erwiesen hat und bereits in zahlreichen anderen Studien genutzt wurde (83, 85, 93, 94). Es handelt sich dabei um einen immunologischen in-vitro Test zur quantitativen Bestimmung von NT-proBNP in Humanserum und -plasma. Es wurden pro Patient 20 µL Serum benötigt. Der Test arbeitet mit einem Sandwichprinzip. In der ersten Inkubationsphase bildet das Antigen aus dem Patientenserum mit einem biotinylierten polyklonalen NT-proBNP-spezifischen Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten polyklonalen NT-proBNP-spezifischen Antikörper einen Sandwich-Komplex. In der

zweiten Inkubationsphase wird der Komplex nach Zugabe von streptavidinbeschichteten Mikropartikeln über die Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Anschließend wird das Reaktionsgemisch in die Messzelle gebracht. Hier werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche einer Elektrode fixiert. Die ungebundenen Substanzen werden entfernt. Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und gemessen. Die Ermittlung der Ergebnisse erfolgt anhand einer Kalibrationskurve. Die Analytkonzentration jeder Probe wird automatisch berechnet. Für die vorliegende Doktorarbeit wurde die Messeinheit pg/ml benutzt.

### 3.2.2. Klinische Daten und Untersuchungsparameter

Die Daten und Parameter der Echokardiographie (LVEDD, LVEF), der Herzkatheteruntersuchungen (LVEDP, LVEF) und bestimmte Laborwerte sowie klinische Angaben (NYHA-Klassifikation, Begleiterkrankungen, Schrittmachertherapie, Rhythmusanalyse) und Pharmakotherapie wurden anhand der Befunde und Arztbriefe, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung verfasst wurden, erhoben.

### 3.3. Statistik

Quantitative Messwerte wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Zur Identifizierung möglicher Risikofaktoren für einen kardial bedingten Tod wurden univariate und multivariate Cox-Regressionsanalysen durchgeführt. Die Berechnungen der Regressionsanalysen wurden durch die Hazard Ratio (HR) mit einem Konfidenzintervall von 95% (95% CI) ausgedrückt. Patienten, die aus anderen als den definierten kardialen Gründen verstorben sind, wurden als zensierte Fälle betrachtet. Das multivariate Cox-Regressionsmodell wurde schrittweise durchgeführt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde für diese Berechnungen als statistisch signifikant festgesetzt. Um eine Normalverteilung zu erreichen, wurden die NT-proBNP-Werte logarithmiert. Patienten, die einer Herztransplantation unterzogen wurden, wurden aus der Regressionsanalyse ausgeschlossen. Anhand von Kaplan-Meier-Überlebenskurven wurden die Überlebensraten dargestellt. Eine Unterteilung in zwei Vergleichsgruppen ergab sich durch die Vorgabe eines prognostisch bedeutsamen Cut-off-Wertes von 986 pg/ml für NT-proBNP (107). Mithilfe eines Logrank-Tests wurden die Kurven auf Unterschiede überprüft. Unterschiede

wurden als signifikant angesehen bei einem p-Wert von  $< 0,05$ . Andere mögliche Cut-off-Werte wurden durch p-Werte des assoziierten Logrank-Tests ausgeschlossen.

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Patientencharakteristika

Es wurden die Daten von 128 Männern und 27 Frauen, insgesamt 155 Patienten, untersucht. Das Durchschnittsalter aller Patienten lag bei  $56 \pm 9,5$  Jahren. Bei allen Patienten wurde die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie mittels Echokardiographie und Linksherzkatheteruntersuchung gestellt, eine koronare Herzerkrankung wurde mittels Koronarangiographie ausgeschlossen. Zur Patientencharakterisierung wurden Alter und Geschlecht, NYHA-Klasse, echokardiographisch und lävokardiographisch ermittelte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, linksventrikulärer enddiastolischer Druck, Herzrhythmus, systolischer Blutdruck, Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie), Pharmakotherapie zum Diagnosezeitpunkt und Vorhandensein eines ICD herangezogen (Tabelle 1). Die Einteilung der 155 Patienten erfolgte in mehrere Untergruppen in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf: Überlebende, Nicht-Überlebende, kardiale Todesursache, plötzlicher Herztod, progredientes Pumpversagen mit Todesfolge, nicht kardiale Todesursache, unbekannte Todesursache, Herztransplantation. Im Verlauf des Untersuchungszeitraumes verstarben 62 (40,0%) der 155 Studienpatienten, 83 Patienten überlebten (53,5%), 10 Patienten erhielten eine Herztransplantation (6,5%). Bei den kardialen Todesursachen wurde zwischen plötzlichem Herztod und progredientem myokardialem Pumpversagen unterschieden. 30 Patienten verstarben aufgrund von Pumpversagen (58,8% der kardialen Todesfälle, 48,4% aller Todesfälle). 21 Patienten erlitten einen plötzlichen Herztod (41,2% der kardialen Todesfälle, 33,9% aller Todesfälle). Zum Tod nicht-kardialer Ursache führten in 4 Fällen ein Bronchialkarzinom, in einem Fall ein Pankreaskarzinom, in zwei Fällen eine Pneumonie und in einem Fall ein Ileus. Insgesamt 12,9% der Todesfälle waren nicht kardialer bedingt. In 4,8% der Todesfälle (3 Patientinnen) war die Todesursache nicht zu eruieren.

Mit klinisch leichteren Formen der Herzinsuffizienz präsentierten sich im NYHA-Stadium I 16,8% und im NYHA-Stadium II 43,2% aller Patienten. Die klinisch fortgeschrittenen NYHA-Stadien III und IV waren mit 36,1% und 3,9% vertreten. 18,1% der Überlebenden wiesen bei Diagnosestellung das NYHA-Stadium I auf, 50,6% der Überlebenden das NYHA-Stadium II, 27,7% der Überlebenden das NYHA-Stadium III und 3,6% der Überlebenden das NYHA-Stadium IV. Von den Patienten mit kardialer Todesursache waren bei Diagnosestellung 47,1% im NYHA-Stadium III und 35,3% im NYHA-Stadium II. Bei Diagnosestellung wurden 61,9% der Patienten, die später einen plötzlichen Herztod erlitten, dem NYHA-Stadium III zugeordnet. Jeweils 36,7% der Patienten, bei denen der Tod infolge eines myokardialen Pumpversagens eintrat, wurden bei Diagnosestellung dem NYHA-Stadium II und III zugeordnet.

Der echokardiographisch bestimmte enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels (LVEDD) wurde in der gesamten Studienpopulation mit einem Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) von  $69\pm 9$  mm bemessen.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) betrug im Mittelwert ( $\pm$  Standardabweichung) in der lävokardiographischen Messung  $33\pm 13\%$  und in der echokardiographischen Messung  $32\pm 11\%$ .

Der lävokardiographisch gemessene linksventrikuläre enddiastolische Druck betrug im Mittelwert  $17,8\pm 8$  mmHg in der gesamten Studienpopulation, bei den Überlebenden  $16\pm 8$  mmHg und bei den Nicht-Überlebenden  $17\pm 8$  mmHg.

Bei 16,8% aller Patienten lag bei Diagnosestellung als Nebendiagnose eine essentielle arterielle Hypertonie vor, bei 13,5% der Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2. Bei acht Patienten lagen beide Erkrankungen vor. Bei 13 Patienten war ein Diabetes mellitus Typ 2 einzige Begleiterkrankung, bei 19 Patienten war eine arterielle Hypertonie einzige Begleiterkrankung. Von den Überlebenden hatten 18,1% der Patienten bei Diagnosestellung eine arterielle Hypertonie und 8,4% einen Diabetes mellitus Typ 2. Von den Nicht-Überlebenden hatten bei Diagnosestellung 17,7% eine arterielle Hypertonie und 21% der Patienten litten an einem Diabetes mellitus Typ 2.

Entsprechend den Leitlinienempfehlungen zur Herzinsuffizienztherapie wurden nach Diagnosestellung rund 95% der Patienten mit einem ACE-Hemmer oder AT-1-Antagonisten behandelt. 43,2% der Patienten wurde ein Betablocker verordnet.

Die Gruppen der Überlebenden und der Nicht-Überlebenden waren vergleichbar hinsichtlich des Alters ( $55\pm 9,7$  Jahre vs.  $56\pm 9,0$  Jahre) und des Geschlechts (m: 67, w: 16 vs. m: 54, w: 8). In beiden Gruppen lagen bei einem Teil der Patienten die Begleiterkrankungen arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2 vor. Tabelle 1 zeigt die differenzierten Patientencharakteristika.

	Patienten gesamt (n=155)	Überle- bende (n=83)	Nicht- Überle- bende (n=62)	Patienten mit kardialer Todes- ursache (n=51)	Patienten mit plötzl. Herztod (n=21)	Patienten mit Pump- versagen (n=30)	Patienten mit nicht- kardialer Todes- ursache (n=8)	Patienten mit HTX (n=10)
Alter (Jahre)	56±9.5	55±9.7	56±9.0	56±9.0	56±9	58±10	61±7	54±9
Geschlecht:								
männlich	128 (82.6)	67 (80.7)	54 (87.1)	47 (92.2)	19 (90.5)	28 (93.3)	7 (87.5)	7 (70)
weiblich	27 (17.4)	16 (19.3)	8 (12.9)	4 (7.8)	2 (9.5)	2 (6.7)	1 (12.5)	3 (30)
NYHA-Klasse:								
I	26 (16.8)	15 (18.1)	8 (12.9)	8 (13.7)	1 (4.8)	6 (20)	1 (12.5)	3 (30)
II	67 (43.2)	42 (50.6)	23 (37.1)	18 (35.3)	7 (33.0)	11 (36,7)	4 (50)	2 (20)
III	56 (36.1)	23 (27.7)	29 (46.8)	24 (47.1)	13 (61.9)	11 (36,7)	3 (37.5)	4 (40)
IV	6	3	2	2	0	2	0	1

	(3.9)	(3.6)	(3.2)	(3.9)		(6,7)		(10)
LVEF (%, Lävo)	33±13	36±12	30±13	29±13	27±13	30±13	37±13	22± 5
LVEF (%, Echo)	32±11	34±11	30±10	30±11	27±11	33±10	33±9	27±11
LVEDP (mmHg)	17±8	16±8	17±8	18±8	19±9	18±7	15±9	22±11
LVEDD (mm)	69±9	66±8	71±10	72±10	71±8	73±11	67±9	72±5
Sinusrhythmus	129	72	47	38	19	19	7	10
	(83.2)	(86.7)	(75.8)	(74.5)	(90.5)	(63.3)	(87.5)	(100)
Vorhofflimmern	26	11	15	13	2	11	1	0
	(16.8)	(13.3)	(24.2)	(35.5)	(9.5)	(36.7)	(12.5)	
RR systolisch (mmHg)	124 ±19	127 ±20	122 ±17	122 ±17	117 ±15	126 ±17	124 ±20	107 ±18
Arterielle Hypertonie	26 (16.8)	15 (18.1)	11 (17.7)	10 (19.6)	2 (9.5)	8 (26.7)	1 (12.5)	0
Diabetes mellitus	21 (13.5)	7 (8.4)	13 (21)	11 (21.6)	5 (23.8)	6 (20)	2 (25)	1 (10)
Pharmako- therapie:								
Herzinsuffizienz	56	33	19	15	5	10	4	4
- Medikation	(36.1)	(39.8)	(30.6)	(29.4)	(23.8)	(33.3)	(50)	(40)
ACE-Hemmer o. AT-1- Rez.antag.	147 (94.8)	78 (94)	58 (93.5)	46 (90.2)	19 (90.5)	28 (93.3)	8 (100)	10 (100)
Betablocker	67 (43.2)	41 (49.4)	21 (33.9)	16 (31.4)	5 (23.8)	11 (36.7)	6 (75)	4 (40)
Diuretika	133 (85.8)	66 (79.5)	58 (93.5)	49 (96.1)	20 (95.2)	29 (96.7)	6 (75)	9 (90)
Aldosteron- Antagonist	6 (3.9)	4 (4.8)	1 (1.6)	1 (2.0)	0	1 (3.3)	0	1 (10)

---

**Tabelle 1: Patientencharakteristika**



In der Tabelle werden die absoluten Zahlen und in Klammern die Prozentzahlen in Bezug auf die jeweils übergeordnete Spalte beschrieben. RR = arterieller Blutdruck. Lävö = lävokardiographisch bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Prozent. Echo = echokardiographisch (transthorakal) bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion in Prozent. LVEDP = linksventrikulärer enddiastolischer Druck, gemessen in mmHg während der Linksherzkatheteruntersuchung. LVEDD = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, gemessen in mm in der transthorakalen Echokardiographie. HTX = Herztransplantation.

#### 4.2. NT-proBNP-Konzentrationen im Vergleich verschiedener Krankheitsverläufe

Die Ergebnisse der gemessenen NT-proBNP-Konzentrationen wurden für einzelne Untersuchungsgruppen (Überlebende, Nicht-Überlebende, kardiale Todesursache, plötzlicher Herztod, Pumpversagen, nicht kardiale Todesursache, unklare Todesursache, Patient mit LVAD, Herztransplantationspatienten) zusammengefasst. Die Krankheitsverläufe können so miteinander verglichen werden. Die Verstorbenen und die Patienten, die einer Herztransplantation unterzogen wurden, hatten durchschnittlich höhere NT-proBNP-Konzentrationen als die Überlebenden. Patienten, bei denen eine kardiale Todesursache vorlag, hatten durchschnittlich höhere NT-proBNP-Konzentrationen als die Patienten, bei denen eine nicht-kardiale Erkrankung zum Tod führte. Patienten mit plötzlichem Herztod hatten höhere NT-proBNP-Konzentrationen als Patienten mit progredientem myokardialem Pumpversagen.

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der logarithmierten NT-proBNP-Konzentrationen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung) in Bezug auf die einzelnen Untersuchungsgruppen.

<b>Patienten</b>	<b>Anzahl n = 155, (%)</b>	<b>logNT-proBNP ± SA</b>
Gesamt	155	2,96 ± 0,58
Überlebende	83 (53,5%)	2,78 ± 0,51
Herztransplantation	10 (6,5%)	3,38 ± 0,38
Nicht-Überlebende	62 (40,0%)	3,15 ± 0,61
Kardialer Tod	51	3,26 ± 0,57
Plötzlicher Herztod	21	3,31 ± 0,65
Pumpversagen	30	3,22 ± 0,52
Nicht-kardialer Tod	8	2,56 ± 0,60
Patient mit LVAD	1	4,17
Unklare Todesursache	3	2,94 ± 0,15

Tabelle 2: **NT-proBNP-Konzentrationen in verschiedenen Vergleichsgruppen.**

SA = Standardabweichung

LVAD = linksventrikuläres Assist-Device-System

#### 4.3. Univariate und multivariate Analyse der postulierten Risikofaktoren für einen kardial bedingten Tod

Es wurde eine Regressionsanalyse nach Cox durchgeführt, um den Einfluss der postulierten Risikofaktoren NT-proBNP, NYHA-Stadium, LVEF (lävo- und echokardiographisch gemessen), LVEDD, LVEDP, Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Medikation für einen kardial bedingten Tod zu evaluieren. In der univariaten Analyse ist log NT-proBNP mit einer Hazard Ratio (HR) von 3,44 bei einem Konfidenzintervall (CI) von 95% der stärkste Indikator der kardialen Mortalität. Auch die in der Lävokardiographie gemessene LVEF (HR 0,97; CI 95%) und der in der Echokardiographie gemessene LVEDD (HR 1,06; CI 95%) sind hier signifikant.

In der multivariaten Analyse blieben logNT-proBNP und LVEDD als Risikofaktoren signifikant. Zudem war Vorhofflimmern in der multivariaten Analyse ein signifikanter Prognosefaktor. Auch in der multivariaten Analyse blieb log NT-proBNP der stärkste Indikator des kardialen Todes und kann als stabil und unabhängig betrachtet werden. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse der Berechnungen aus der univariaten und der multivariaten Cox-Regressionsanalyse.

Analyse zur Prädiktion des kardialen Todes		
	univariat	multivariat
	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Log NT-proBNP	3,44 (2,02; 5,86) *	2,76 (1,53; 4,98) *
LVEDD	1,06 (1,03; 1,09) *	1,06 (1,02; 1,10) *
LV-Funktion (Lävokardiographie)	0,97 (0,94; 0,99) *	
Geschlecht	2,39 (0,86; 6,65)	
LV-Funktion (Echokardiographie)	0,98 (0,95; 1,00)	
Rhythmus (Vorhofflimmern)	1,80 (0,96; 3,38)	2,37 (1,16; 4,87) *
Diabetes mellitus 2	1,81 (0,90; 3,62)	
LVEDP	1,03 (0,99; 1,07)	
NYHA II (ref = NYHA I)	0,82 (0,35; 1,93)	0,65 (0,25; 1,67)
NYHA III	1,65 (0,73; 3,76)	1,20 (0,47; 3,03)
NYHA IV	1,17 (0,25; 5,55)	1,14 (0,22; 5,90)
Herzinsuffizienzmedikation	0,68 (0,37; 1,25)	
Arterielle Hypertonie	1,17 (0,59; 2,35)	
Alter	0,99 (0,97; 1,02)	

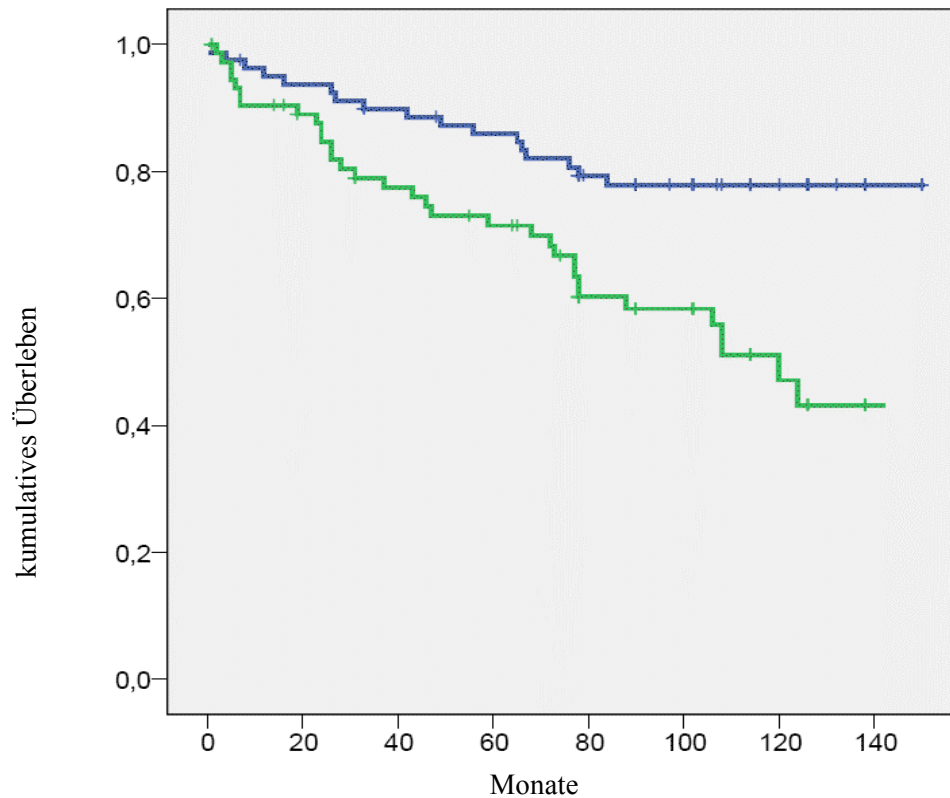
Tabelle 3: **Cox-Regressionsanalyse zur Vorhersage der kardialen Mortalität.**

\* HR unterscheidet sich signifikant von 1.

#### 4.4. Kaplan-Meier-Überlebenskurven

Um die kumulierten Überlebensraten der Patienten zu veranschaulichen, erfolgte eine Teilung der Daten anhand der NT-proBNP-Plasmakonzentrationen. Als Cut-off-Wert für die Bildung der beiden Patientengruppen wurde ein NT-proBNP-Wert von 986 pg/ml definiert. Eine Veranschaulichung erfolgt in Kaplan-Meier-Überlebenskurven (Graphik 1). Die Kurven wurden mithilfe eines Logrank-Tests verglichen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Kurven ( $p < 0,01$ ). Die mittlere Überlebenszeiten und deren 95%-Konfidenzintervall liegen bei 126 (116, 137) beziehungsweise 97 (84, 109) Monaten.

Graphik 1:



— NT-proBNP < 986 pg/ml

— NT-proBNP > 986 pg/ml

Zusätzlich wurde jeder einzelne NT-proBNP-Wert (mit Ausnahme der 20 niedrigsten und der 20 höchsten) im Sinne eines Cut-off-Wertes eingesetzt, um eine Hochrisiko- und eine Niedrigrisikogruppe zu selektieren. Graphik 2 zeigt die p-Werte des zugehörigen Logrank-Tests für Gruppenunterschiede in den Überlebenszeiten. Es ergeben sich deutlich niedrigere p-Werte im Bereich eines Cut-off-Wertes um 1000 pg/ml. Obwohl der niedrigste p-Wert bei einer NT-proBNP-Konzentration von 2144 pg/ml erreicht wird, unterstützen diese Ergebnisse die Festlegung einer Konzentration von 1000 pg/ml als Cut-off-Wert, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Januzzi et al (107).

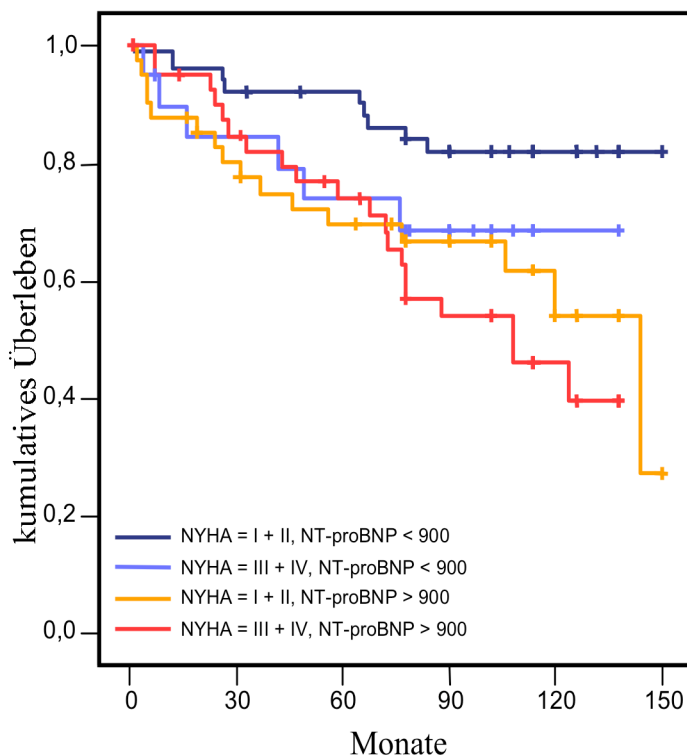
Graphik 2:

p-Wert

NT-proBNP (pg/ml)

Bereits in der Cox-Regressionsanalyse wird die prognostische Bedeutung von NT-proBNP im Vergleich zur NYHA-Klassifikation erkennbar. Graphik 3 zeigt den Unterschied der Überlebensraten von Patienten mit geringer klinischer Symptomatik in Abhängigkeit von der NT-proBNP-Konzentration. Es wurde in Anlehnung an Januzzi et al (107) ein Grenzwert von 900 pg/ml gewählt. Die NYHA-Klassen I und II sowie die NYHA-Klassen III und IV wurden jeweils zusammengefasst. Der Logrank-Test ermittelte signifikante Unterschiede zwischen den Kurven NYHA I + II mit NT-proBNP < 900 pg/ml und NYHA I + II mit NT-proBNP > 900 pg/ml. Ebenso unterscheidet sich die Kurve der NYHA-Klassen I + II mit NT-proBNP < 900 pg/ml signifikant von derjenigen der NYHA-Klassen III + IV mit NT-proBNP > 900 pg/ml. Es wurden in beiden Fällen p-Werte kleiner 0,05 erreicht. Die mittleren Überlebenszeiten liegen bei jeweils 132 (120, 143) Monaten (NYHA I + II, NT-proBNP < 900 pg/ml), 105 (82, 128) Monaten (NYHA III + IV, NT-proBNP < 900 pg/ml), 103 (85, 121) Monaten (NYHA I + II, NT-proBNP > 900 pg/ml) und 94 (80, 109) Monaten (NYHA III + IV, NT-proBNP > 900 pg/ml).

Graphik 3:



## 5. Diskussion

### 5.1. Risikostratifikation bei chronischer Herzinsuffizienz infolge nichtischämischer Kardiomyopathie

Ziel einer Risikostratifikation ist es, anhand bestimmter Untersuchungsparameter abzuschätzen, mit welchem Risiko eine Erkrankung im Verlauf fortschreitet und damit zu Komplikationen oder zum Tod führt. Die Risikostratifikation hat damit insbesondere für chronische Erkrankungen zum einen gesundheitsökonomische Bedeutung, da z. B. durch Anbindung an spezialisierte Zentren unter Umständen Krankenhausaufenthalte vermieden oder verkürzt werden können. Zum anderen ergeben sich wichtige therapeutische Konsequenzen, da mit der Kenntnis bestimmter Untersuchungsergebnisse im Krankheitsverlauf oder bei Diagnosestellung Behandlungskonzepte etabliert oder modifiziert werden können.

Die chronische Herzinsuffizienz ist insbesondere deshalb eine Erkrankung mit großer gesundheitsökonomischer Bedeutung, da sich die Bevölkerungsstruktur in den letzten Jahrzehnten zugunsten älterer Menschen verschoben hat. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz ist altersabhängig. So ist in der Altersgruppe der 45- bis 55-Jährigen von einer Prävalenz von weniger als 1%, bei 65-75-Jährigen von 2-5% und bei über 80-Jährigen von fast 10% in der Bevölkerung auszugehen (108). Die Inzidenz beläuft sich auf 2-12/1000 Patienten jährlich (109, 110). Nach Statistischem Bundesamt war die Herzinsuffizienz im Jahr 2006 die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Neben der Tatsache, dass die chronische Herzinsuffizienz eine Erkrankung mit hohem Mortalitätsrisiko ist, bedeutet sie durch die auftretenden Symptome und notwendigen Krankenhausaufenthalte auch eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität. Obwohl sich die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz in den letzten Jahrzehnten verbessert hat, liegen die 5-Jahres-Überlebensraten weiterhin in Bereichen um 50% (57). Durch die Optimierung der medikamentösen Therapie mit ACE-Hemmern bzw. AT-1-Antagonisten und Betablockern konnte in den letzten Jahren die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz (CONSENSUS-Studie, CIBIS-II-Studie) verbessert werden (65, 18). Problematisch ist dennoch, dass Symptome der chronischen Herzinsuffizienz häufig erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium auftreten. Dies verdeutlichen auch die im Jahre 2001 vom American College of Cardiology (ACC) und der American Heart Association (AHA) veröffentlichten Leitlinien zur Evaluation und Therapie der chronischen Herzinsuffizienz (58). Die Einteilung in die Stadien A-D nach steigendem Schweregrad erfolgt hier nach dem Ausmaß

der strukturellen Myokardveränderungen. Zum Beispiel gehören Patienten, bei denen eine Kardiomyopathie in der Familienanamnese vorkommt, bereits zum Stadium A, d. h. zu den Hochrisikopatienten für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz, auch wenn noch nicht einmal strukturelle Veränderungen am eigenen Herzmuskel vorliegen. Im Rahmen der Framingham-Heart-Study haben systematische Echokardiographieuntersuchungen ergeben, dass nur ca. die Hälfte der von Herzinsuffizienz betroffenen Patienten symptomatisch ist, womit von einer hohen Dunkelziffer auszugehen ist (113).

Die idiopathische dilatative Kardiomyopathie ist nach der koronaren Herzerkrankung und der arteriellen Hypertonie die dritthäufigste Ursache für chronische Herzinsuffizienz (8). Die Bedeutung von Herzklappenvitien als Ursache für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ist durch die operativen Versorgungsmöglichkeiten in den letzten Jahrzehnten in den Hintergrund getreten. Die chronische Herzinsuffizienz infolge einer ischämischen Kardiomyopathie bei koronarer Herzerkrankung ist sehr häufig Gegenstand von Studien. Für viele Risikofaktoren, die zur Entstehung einer koronaren Herzerkrankung führen oder sie begünstigen, wie Diabetes mellitus 2, Hyperlipidämie, Adipositas und Nikotinabusus, sind primäre und sekundäre Präventionsmethoden etabliert. Auch wenn eine koronare Herzerkrankung bereits eingetreten ist, sind mit invasiver Koronarintervention, Bypass-Operation und optimaler medikamentöser Einstellung therapeutische Maßnahmen verfügbar, um die Entstehung der Komplikation Herzinsuffizienz zu begrenzen. Dies ist bei der nichtischämischen Kardiomyopathie schwierig, denn die Ursachen sind häufig unbekannt. Eine virale Myokarditis, die zur irreversiblen Myokarddilatation und damit zur chronischen Herzinsuffizienz führen kann, ist beispielsweise nicht vorhersehbar und wird von einem Teil der betroffenen Patienten sogar „stumm“ durchgemacht. Im Falle einer familiären dilatativen Kardiomyopathie kann die Identifikation von noch asymptomatischen Familienmitgliedern zu einem geplanten frühzeitigen Therapiemanagement führen, trotzdem ist auch hier keine Primärprävention möglich. Die Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie, die sicherlich die häufigste morphologische Erscheinungsform der nichtischämischen Kardiomyopathie ist, erfolgt primär symptomatisch. Durch medikamentöse Therapie konnte auch die Prognose der nichtischämischen, dilatativen Kardiomyopathie in den letzten Jahren verbessert werden (47, 48). Nicht selten kommt es dennoch zur terminalen Herzinsuffizienz, womit die dilatative Kardiomyopathie die häufigste Indikation zur Herztransplantation darstellt (9, 60).



Die vorliegende Doktorarbeit beschäftigt sich mit der Prognose bei nichtischämischer Kardiomyopathie, einer hinsichtlich der auslösenden Ursachen heterogenen Krankheitsentität, in deren Krankheitsverlauf sich eine chronische Herzinsuffizienz entwickelt. Der überwiegende Teil der in die Analyse aufgenommenen Daten stammt von Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie, d.h. die Ätiologie der Myokarddilatation war nicht zu eruieren. Hypertrophe Kardiomyopathien kamen unter den untersuchten Patienten nicht vor. Entscheidendes Aufnahmekriterium war der Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung mittels Koronarangiographie bei den Patienten, nachdem echokardiographisch eine Myokarddilatation und eine Einschränkung der linksventrikulären Ejektionsfraktion diagnostiziert wurden.

Ein entscheidender Vorteil der vorliegenden Doktorarbeit zur Beurteilung von prognostisch validen Parametern bei nichtischämischer Kardiomyopathie ist der lange Beobachtungszeitraum von bis zu 12 Jahren. Die meisten Langzeitstudien zur Prognose der dilatativen Kardiomyopathie sind bereits 15-20 Jahre alt (51, 54, 56, 61, 62), die Anzahl an diesbezüglichen Studien ist insgesamt gering. Studien zur chronischen Herzinsuffizienz arbeiten meist mit einem ätiologisch gemischten Patientengut bzw. überwiegend mit Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie. Bei der nichtischämischen Kardiomyopathie bleibt die Ätiologie bei den einzelnen Patienten oft ungeklärt. Der Krankheitsverlauf ist schwer einschätzbar und eine frühzeitige Erkennung der Erkrankung ist von höchster Priorität, denn nur dann kann eine möglichst optimale symptomatische Behandlung etabliert werden und es können Hochrisikopatienten selektiert werden, die für eine Herztransplantation zu evaluieren sind. Zuverlässige Prognosemarker für eine frühestmögliche Einschätzung des jeweiligen Krankheitsstadiums sind also unabdingbar.

## 5.2. Evaluation von NT-proBNP als Prognosemarker bei dilatativer Kardiomyopathie

Für die Risikostratifikation der nichtischämischen Kardiomyopathie wurde in dieser Doktorarbeit NT-proBNP als Prognosemarker untersucht und mit anderen prognostischen Indikatoren verglichen. Dazu wurden Begleitmedikation und -erkrankungen (arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus), NYHA-Stadium, LVEDP, Geschlecht, Alter, Herzrhythmus (Vorhofflimmern), LVEF und LVEDD herangezogen. Von den 155 Studienpatienten waren 82,6% männlichen Geschlechts. 62 Patienten verstarben (40,0%), 83 Patienten überlebten (53,5%). Weitere 10 Patienten erhielten eine Herztransplantation (6,5%). Bei den kardialen Todesursachen wurde zwischen plötzlichem Herztod (41,2% der kardialen Todesfälle, 33,9%

aller Todesfälle) und progredientem myokardialem Pumpversagen (58,8% der kardialen Todesfälle, 48,4% aller Todesfälle) unterschieden. Eine nicht-kardiale Todesursache lag bei 12,9% der Patienten vor, die Todesursache blieb bei 4,8% der Patienten unbekannt. Das mittlere Diagnosealter war  $56 \pm 9,5$  Jahre. Die Struktur der untersuchten Patientengruppe korreliert mit derjenigen anderer Untersucher (51, 63, 64).

Hinsichtlich der zum Diagnosezeitpunkt bestehenden medikamentösen Therapie zeigen die Ergebnisse der eigenen Doktorarbeit keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die hier verwendeten Daten beziehen sich auf die zum Diagnosezeitpunkt bestehende bzw. infolge der Diagnose verordnete medikamentöse Therapie der Patienten. Für 94% der Patienten wurde nach Diagnosestellung eine Behandlung mit ACE-Hemmern bzw. AT1-Antagonisten empfohlen, wobei ein AT-1-Antagonist Anfang der 90er Jahre insgesamt nur selten verordnet wurde. Der hohe Prozentsatz von ca. 94% lag sowohl in der Gruppe der Patienten vor, die im weiteren Beobachtungszeitraum überlebten, als auch bei den Patienten, die verstarben. Große Studien zur Therapie mit ACE-Hemmern, AT-1-Antagonisten und Betablockern bei chronischer Herzinsuffizienz sind von verschiedenen Untersuchergruppen durchgeführt worden. Für den ACE-Hemmer Enalapril wurde ein signifikanter Überlebensvorteil sowohl bei leichter bis mittelschwerer (SOLVD-Prevention und -Treatment-Studie) als auch bei schwerster Herzinsuffizienz (CONSENSUS I-Studie) nachgewiesen (15, 16, 65). Einschränkend im Vergleich mit den eigenen Ergebnissen ist hier allerdings zu erwähnen, dass ein großer Anteil der Patienten in den angeführten Studien eine koronare Herzerkrankung hatte und damit ein gemischtes Patientengut untersucht wurde, in dem sowohl ischämische als auch nichtischämischen Kardiomyopathien der Herzinsuffizienz zugrunde lagen.

Nur 43% aller Patienten der vorliegenden Doktorarbeit erhielten eine Betablockertherapie bei bzw. infolge der Diagnosestellung. Obwohl sich kein signifikanter Einfluss der Medikation auf das Überleben zeigte, ist doch festzustellen, dass unter den Überlebenden deutlich mehr Patienten mit einem Betablocker, am häufigsten mit Metoprolol, behandelt wurden als unter den Nicht-Überlebenden (49,4% vs. 33,9%). Ein möglicher Grund für den insgesamt niedrigen prozentualen Anteil an Empfehlungen für eine Betablockertherapie könnte damit zusammenhängen, dass in den frühen 90er Jahren der Einsatz dieser Substanzen bei der chronischen Herzinsuffizienz noch nicht in gleicher Weise etabliert war wie heute. Große Studien zur Betablockertherapie bei Herzinsuffizienz wurden Ende der 90er Jahre abgeschlossen (MERIT-HF 1999, CIBIS II 1999, COPERNICUS 2001) (17, 18, 66). Diese Studien

untersuchten Patienten mit ischämischer und nichtischämischer Kardiomyopathie. Die Betablockertherapie zusätzlich zur bestehenden Herzinsuffizienztherapie bei Patienten mit ausschließlich dilatativer Kardiomyopathie wurde für die Substanz Metoprolol von Di Lenarda et al untersucht. Es ließ sich eine signifikante Effektivität bei Langzeitbehandlung feststellen, sowohl hinsichtlich der Gesamtmortalität als auch im transplantations-freien Überleben (67). Neuere Studien deuten auch für die Substanz Carvedilol signifikante Verbesserung hinsichtlich der Symptomatik und der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie an (68, 69). In einer Studie von Gavazzi et al wurde im Unterschied zu den eigenen Ergebnissen die Betablockertherapie als unabhängiger Prädiktor für das Überleben beschrieben, obwohl auch hier nur ein verhältnismäßig geringer Anteil (24%) an Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie einen Betablocker einnahm (70).

Ein zusätzliches kardiales Risiko durch die Begleiterkrankungen Diabetes mellitus 2 und arterielle Hypertonie lag bei 13,5% bzw. 16,8% der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten vor. Die arterielle Hypertonie zeigte sich weder als Prädiktor für erhöhte Mortalität noch für eine gesteigerte Überlebenschance. Sicherlich ist die von dieser Begleiterkrankung betroffene Patientengruppe zu klein, um eine statistisch valide Aussage zu treffen.

In einer 2006 veröffentlichten Studie von Pocock et al stellte sich heraus, dass Diabetes mellitus in einer sehr großen Patientengruppe mit chronischer Herzinsuffizienz ein starker und unabhängiger Risikofaktor für kardialen Tod und herzinsuffizienzbedingter Hospitalisierung ist. Untersucht wurden hierfür Patienten mit sowohl ischämisch als auch nichtischämisch bedingter Herzinsuffizienz (49). Eine getrennte Auswertung für beide Entitäten wurde nicht vorgenommen. Dries et al dagegen werteten retrospektiv Daten aus der SOLVD-Studie (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) aus und fanden eine starke Assoziation zwischen ischämischer Kardiomyopathie und Diabetes mellitus hinsichtlich der Gesamtmortalität, aber keinen signifikanten Zusammenhang zum Mortalitätsrisiko bei Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie und Diabetes mellitus (71). Allgemein ist zu konstatieren, dass die bisherige Datenlage zum Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und nichtischämischer Kardiomyopathie noch zu gering ist, um eindeutige Aussagen zu treffen. Unter den Patienten der eigenen Arbeit fanden sich nur wenige, die auch an einem Diabetes mellitus erkrankt waren. Es ergab sich keine Signifikanz für diese Begleiterkrankung als Prognoseparameter, die Zahl der betroffenen Patienten war zu klein für die Bildung einer Subgruppe.

Ein weiterer zur Risikostratifikation herangezogener Parameter in der vorliegenden Studie war der während der Herzkatheteruntersuchung gemessene linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP). Der durchschnittliche LVEDP der Überlebenden lag mit  $16\pm 8$  mmHg nicht wesentlich unter dem der Nicht-Überlebenden von  $17\pm 8$  mmHg. Bei einem Normwert des LVEDP von  $<12$  mmHg sind damit beide Vergleichsgruppen im deutlich pathologischen Bereich, trotzdem ergab sich keine Signifikanz im Hinblick auf das Mortalitätsrisiko. Im Gegensatz dazu stellte sich dieser Parameter bei Fruhwald et al sowie bei Diaz et al als signifikanter Prognosemarker heraus (56, 63). Im Vergleich der eigenen mit den angeführten Studien muss allerdings berücksichtigt werden, dass die LVEDP-Werte der Überlebenden denen in den erwähnten Studien entsprechen, jedoch nicht die Werte der Nicht-Überlebenden. Diese lagen sowohl bei Fruhwald als auch bei Diaz deutlich höher bei durchschnittlich 22 mmHg respektive 23,4 mmHg, was das positive Ergebnis als signifikanter Risikofaktor erklären kann. Auch Fuster et al unterstreichen einen LVEDP von  $> 20$  mmHg als prädiktiven Faktor bei der dilatativen Kardiomyopathie (55).

Ein hohes Patientenalter gilt als Risikofaktor für eine schlechte Prognose bei der chronischen Herzinsuffizienz (49, 72). Die dilatative Kardiomyopathie wird zumeist schon im jüngeren bis mittleren Lebensalter diagnostiziert (5). Der Anteil an kardiovaskulären Begleiterkrankungen, die bei vielen anderen zur Herzinsuffizienz führenden Erkrankungen eine erhebliche und prognostisch ungünstige Rolle spielen, war bei den hier untersuchten Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie gering. Die eigenen Ergebnisse zeigen keine statistische Signifikanz für das Alter als Risikofaktor für Mortalität. Das Durchschnittsalter betrug  $56\pm 9,5$  Jahre, wobei es zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden keinen relevanten Unterschied im Mittelwert gab. In einer Studie von Hughes et al mit an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten, die jünger als 75 Jahre alt waren, fand sich keine Korrelation zwischen Lebensalter und Überlebensrate (73). Die Ätiologie der Herzinsuffizienz war hier gemischt. Ikram et al dagegen zeigte an einer neuseeländischen Gruppe von 72 Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie, dass das dort vorliegende Durchschnittsalter von  $50\pm 15$  Jahren einen der Risikofaktoren für eine verkürzte Lebenszeit darstellte (74). Die Angaben in der Literatur über einen Zusammenhang zwischen Lebensalter und erhöhtem Mortalitätsrisiko bei nichtischämischer Kardiomyopathie sind also nicht eindeutig.

Unabhängig von der Ätiologie scheint es bei der chronischen Herzinsuffizienz eine günstigere Prognose für Frauen als für Männer zu geben (75). Cowburn beschreibt in seinem Review (72) zur Risikostratifikation der chronischen Herzinsuffizienz, dass in der Zusammenschau verschiedener Studien, die eine mögliche geschlechterspezifische Prognoseabhängigkeit untersuchten, allenfalls eine geringe Korrelation zugunsten des weiblichen Geschlechts besteht, insbesondere wenn die Herzinsuffizienz nicht durch eine ischämische Herzerkrankung verursacht ist. Das Geschlecht hatte in der vorliegenden Doktorarbeit keinen Einfluss auf die Sterblichkeit. Auch De Maria et al beschreiben keinen Unterschied in der Prognose von Männern und Frauen mit dilatativer Kardiomyopathie (62).

Zur klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz in Schweregrade wird üblicherweise die NYHA-Klassifikation herangezogen. Vor allem das NYHA-Stadium IV gilt als starker Prädiktor bei der Risikostratifikation der chronischen Herzinsuffizienz (5, 76). Die Durchsicht verschiedener Studien, die die NYHA-Stadien als Risikofaktoren für Mortalität bei der dilatativen Kardiomyopathie untersuchen, bietet unterschiedliche Ergebnisse. Scrutinio et al. fanden in einem ätiologisch gemischten Patientengut (koronare Herzerkrankung, idiopathische dilatative Kardiomyopathie, Hypertonie und chirurgisch korrigierte Vitien), dass das NYHA-Stadium III ein unabhängiger, statistisch signifikanter Prädiktor für Mortalität bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion ist (77). Ciaccheri et al untersuchten ausschließlich Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, bei denen die NYHA-Klasse IV der stärkste prognostische Faktor für Mortalität war (78). Demgegenüber steht eine Studie von Fruhwald et al, die ebenfalls ausschließlich Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie untersuchten und keine Unterschiede zwischen den NYHA-Stadien der Patienten, die verstarben, im Vergleich mit denen der Überlebenden fanden (63). In der vorliegenden Doktorarbeit konnte keine signifikante Korrelation der NYHA-Klassen zur Sterblichkeit gefunden werden. Die Evaluation des NYHA-Stadiums bei Diagnosestellung fand durch den jeweils untersuchenden Aufnahmearzt statt. Fehlte eine solche Evaluation im Arztbrief, erfolgte die Einteilung retrospektiv aus der beschriebenen Anamnese. Die Einordnung der klinischen Symptome eines Patienten in die NYHA-Klassen ist zwar an relativ klare und kurzgefasste, jedoch rein deskriptive Kriterien gekoppelt, was einen subjektiven Spielraum offen lässt. 60% aller hier untersuchten Patienten wurden in die NYHA-Klassen I + II eingestuft, 40% in die NYHA-Klassen III + IV. Der insgesamt größte Patientenanteil wurde den mittleren NYHA-Stadien II (43,2%) und III (36,1%) zugeordnet, womit keine Polarisierung vorlag.

Die Zuteilung eines Patienten anhand klinischer Kriterien in eine allgemein gültige Klassifikation, wie es die NYHA-Klassifikation ermöglicht, ist hilfreich für die Einschätzung der Lebensqualität des Patienten. Jedoch besteht häufig eine Differenz zwischen der Schwere der Symptome und dem tatsächlichen Krankheitsstadium aus echokardiographischer (52) und aus morphologischer Sicht, wie die bereits erwähnte Stadieneinteilung der AHA/ACC verdeutlicht. Umgekehrt erlauben die strukturellen Myokardveränderungen im Stadium C auch ein individuelles Spektrum an Symptomen, die sich in jede der vier NYHA-Klassen einordnen lassen (59).

Einer der wichtigsten Untersuchungsparameter bei der dilatativen Kardiomyopathie ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Sie gilt durch bisherige Studienergebnisse nicht nur als prognostischer Marker bei der chronischen Herzinsuffizienz im Allgemeinen (4), sondern auch für die dilatative Kardiomyopathie als signifikanter und unabhängiger Prognoseparameter für eine erhöhte Mortalität (51, 56, 61, 62). In der vorliegenden Doktorarbeit erreichte die lävokardiographisch gemessene LVEF in der univariaten Analyse als Prognosemarker Signifikanz in Übereinstimmung mit der Literatur (56, 79). Im Unterschied zu anderen Studien zeigte sich in den eigenen Ergebnissen aber keine Signifikanz für die echokardiographisch gemessene LVEF als Risikofaktor für erhöhte Mortalität. Die Echokardiographiebefunde wurden allesamt in der Franz-Volhard-Klinik erstellt. Aufgrund der hohen Patientenzahl, die in die Studie eingeschlossen wurde und der Tatsache, dass die Patienten zu unterschiedlichen, sich teils um Jahre unterscheidende Zeitpunkte untersucht wurden, führte dazu, dass eine größere Anzahl an Untersuchern die Echokardiographien durchführte. Damit könnten subjektive Unterschiede in der Befundbeurteilung und der Messmethode der LVEF bestehen, die die unterschiedlichen Signifikanzniveaus der Methoden (Lävokardiographie/Echokardiographie) erklären würden. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde in ca. 60% der Echokardiographien geschätzt, eine Bestimmung nach Simpson erfolgt in ca. 27% und eine Bestimmung nach Teichholz in ca. 11% der Untersuchungen.

In der multivariaten Analyse der eigenen Daten war auch Vorhofflimmern ein signifikanter Risikofaktor für Mortalität. Rund ein Viertel der Patienten (24,2%), die im Beobachtungszeitraum verstarben, hatten zum Zeitpunkt der Diagnose Vorhofflimmern. Generell ist Vorhofflimmern auch unabhängig von kardiovaskulären Begleiterkrankungen mit einem 1,5- bis 1,9-fach erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden (80). Vorhofflimmern kommt bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sehr häufig vor. Obwohl die meisten größeren

Studien eine schlechtere Prognose der Patienten mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz unterstreichen, sind nach Wang et al auch einige Ergebnisse in der Literatur zu finden, die keinen Einfluss nachweisen können (81). Eine 2006 veröffentlichte Studie von Pedersen et al untersuchten eine große Patientengruppe (n = 3587) mit ischämischer und nichtischämischer Herzinsuffizienz. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und erhöhtem Mortalitätsrisiko konnte nur für die Patienten mit ischämischer Herzkrankheit nachgewiesen werden (82). Die morphologischen Veränderungen bei der dilatativen Kardiomyopathie prädisponieren aufgrund der Dilatation der Herzhöhlen zum Vorhofflimmern. Es ist daher anzunehmen, dass die Inzidenz des Vorhofflimmerns mit dem Fortschreiten der Erkrankung zunimmt, was wiederum im Sinne eines Circulus vitiosus zu einer schlechteren Ökonomie der Herzarbeit führt. Insofern ergibt sich für die eigenen Ergebnisse, trotz mangelhafter allgemeiner Datenlage, auch eine pathophysiologisch begründbare Erklärung für das erhöhte Mortalitätsrisiko der betroffenen Patienten. Die häufige Koinzidenz von Vorhofflimmern und chronischer Herzinsuffizienz wird von Wang et al beschrieben (81).

Ein bekanntermaßen aussagekräftiger Prognoseparameter bei der dilatativen Kardiomyopathie ist der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) (5, 61, 64). Dies entspricht den eigenen Ergebnissen. Der LVEDD erreichte in der vorliegenden Arbeit sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse Signifikanz als Risikofaktor für einen kardial bedingten Tod.

Stärkster Prognosefaktor für erhöhte Mortalität bei nichtischämischer Kardiomyopathie über den langen Beobachtungszeitraum von bis zu 12 Jahren war in der vorliegenden Doktorarbeit NT-proBNP. In den letzten Jahren wurde durch zahlreiche Untersucher eine hohe diagnostische und prognostische Spezifität von NT-proBNP für die Herzinsuffizienz beschrieben und seine Bedeutung als Biomarker herausgearbeitet (34, 36, 40, 43, 83-86). Da in vielen Studien zur Bedeutung der natriuretischen Peptide als Biomarker aber nicht NT-proBNP, sondern BNP untersucht wurde, ist an dieser Stelle zu diskutieren, welche Vorteile der für die vorliegende Doktorarbeit verwendete biologisch inaktive Metabolit NT-proBNP bietet, der, wie einleitend beschrieben, in äquimolaren Mengen mit BNP aus den Kardiomyozyten in die Blutbahn gelangt. Ein entscheidender praktischer Vorteil von NT-proBNP gegenüber BNP ist die erwiesene höhere Probenstabilität und längere Plasmahalbwertszeit (26, 28, 88). NT-proBNP bleibt auch im Vollblut bei Raumtemperatur über mehrere Tage stabil (91), was die Bedingungen für Abnahme und Versendung einfach gestaltet. Für BNP hingegen wird ein quantifizierbarer Abfall der

Konzentration von  $\leq 20\%$  über die Zeit beschrieben (92). Im Falle einer beim Patienten vorliegenden Niereninsuffizienz erhöhen sich die Plasmakonzentrationen beider Peptidhormone, die von NT-proBNP aufgrund der renalen Elimination offenbar stärker als die von BNP (96, 97). Es ist anzunehmen, dass ab einem Serumkreatininspiegel von 2,0 mg/dl die Interpretation der Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide, insbesondere von NT-proBNP, erschwert ist (97). Daher wurden in die vorliegende Doktorarbeit keine Patienten mit Serumkreatininspiegeln über 2,0 mg/dl aufgenommen. Bezüglich der diagnostischen Zuverlässigkeit für eine linksventrikuläre systolische Funktionseinschränkung gelten sowohl das biologisch aktive BNP als auch NT-proBNP als annähernd gleichwertig (87, 88). Die bisher größte veröffentlichte Studie zum Vergleich von NT-proBNP und BNP bei Patienten mit chronischer und symptomatischer Herzinsuffizienz stammt von Masson et al aus Daten der Val-HeFT-Studie. Es konnte eine bei Untersuchung der Daten von 3916 Patienten eine Überlegenheit von NT-proBNP gegenüber BNP in der Vorhersage des Krankheitsverlaufs, insbesondere für den Tod infolge von Pumpversagen und für Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herzinsuffizienz gezeigt werden (90).

Die NT-proBNP-Konzentrationen der in dieser Doktorarbeit untersuchten Patienten wurden aus Serumproben bestimmt, die über mehrere Jahre tiefgekühlt bei  $-80$  Grad Celsius konserviert wurden. Die Tatsache, dass auch in den ältesten Serumproben für die vorliegende Arbeit noch NT-proBNP-Spiegel gemessen werden konnten, spricht für die Langzeitstabilität dieses Peptidhormons in tiefgefrorenem Zustand. Es ist davon auszugehen, dass die Höhe der gemessenen Werte nicht mehr exakt den ursprünglichen NT-proBNP-Spiegeln entspricht. Jedoch erbrachte die Messung dennoch ein weit gestreutes Spektrum an Werten, die sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse Signifikanz als Prognosemarker für erhöhte Mortalität erreichten. Nimmt man an, dass es über die Zeit zu einem Abfall der NT-proBNP-Konzentrationen gekommen ist, was wahrscheinlich ist, wären bei sofortiger Probenanalyse nach Blutentnahme vermutlich noch höhere Signifikanzniveaus erreicht worden. Auch die GUSTO IV Studie zeigte eine hohe Stabilität für NT-proBNP in tiefgefrorenen Proben (111).

Die Datenlage zur prognostischen Bedeutung von NT-proBNP bei Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie über einen langen Zeitraum ist bislang gering. Unter den bisher veröffentlichten Studien zur prognostischen Aussagekraft der natriuretischen Peptide finden sich meist Untersuchungen mit relativ kurzem Beobachtungszeitraum. Zudem wurden häufiger Patienten untersucht, bei denen eine ischämische Kardiomyopathie Ursache für die



Herzinsuffizienz war bzw. bei denen eine Herzinsuffizienz bislang nicht symptomatisch war. Diese Studien bestätigen die diagnostische und prognostische Bedeutung der natriuretischen Peptide.

Bei Richards et al wurden Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion infolge ischämischer Kardiomyopathie, die in eine Carvedilol-Studie eingeschlossen waren, untersucht. Auch hier war NT-proBNP ein unabhängiger statistisch signifikanter Marker zur Vorhersage der Mortalitätswahrscheinlichkeit, die Beobachtungszeit betrug im Durchschnitt allerdings nur 1,5 Jahre (99). Groenning et al stellten 2004 eine Studie vor, in der die diagnostische und prognostische Bedeutung von NT-proBNP-Konzentrationen bei asymptomatischen Probanden (n = 572) untersucht wurde. NT-proBNP war hier der stärkste unabhängige Prädiktor für Mortalität bei linksventrikulärer systolischer Dysfunktion in einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 2,2 Jahren (89). Einen verhältnismäßig langen Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 5,2 Jahren bietet die 2004 von Wang et al veröffentlichte Studie, in der sich in einer sehr großen asymptomatischen Probandenpopulation BNP als signifikanter Prognoseparameter für kardiale Ereignisse und Sterblichkeit zeigte (100).

Für die Analyse der unterschiedlichen Risikogruppen wurde in der vorliegenden Arbeit ein Cut-off-Wert von 986 pg/ml für NT-proBNP verwendet. Dieser basiert auf einer Studie von Januzzi et al, in der der Zusammenhang zwischen den NT-proBNP-Konzentrationen von Patienten, die sich mit Dyspnoe in der Rettungsstelle vorstellten, und deren Überlebenschancen über ein Jahr beobachtet wurde (107). Bei dem überwiegenden Anteil (60%) der untersuchten Patienten stellte sich heraus, dass Herzinsuffizienz die Ursache für die Dyspnoe war. Damit unterstreicht diese Studie den Wert von NT-proBNP als Risikofaktor für die chronische Herzinsuffizienz. Auch die gewonnenen eigenen Ergebnisse sprechen dafür, dass ein valider Cut-off-Wert für prognostische Aussagen bei chronischer Herzinsuffizienz um 1000 pg/ml liegt, also deutlich höher anzusiedeln ist als für diagnostische Untersuchungen. Für die diagnostische Zuordnung von Patienten mit kardial bedingter Dyspnoe wurde in vielen Studien ein wesentlich niedrigerer Cut-off-Wert um 125 pg/ml evaluiert (37, 95, 105, 112).

Die natriuretischen Peptide werden auch in anderen Studien als stärkere Prognosefaktoren als die herangezogenen Vergleichsparameter herausgearbeitet. Im Gegensatz zur eigenen Arbeit wurde in den meisten dieser Studien allerdings BNP und nicht NT-proBNP gemessen.

Doust et al publizierten 2005 ein Review (98), in dem alle Studien zwischen 1994 und 2004 verglichen wurden, die sich mit dem prognostischen Wert der natriuretischen Peptide bei Patienten in allen Stadien der Herzinsuffizienz beschäftigt haben. 35 multivariable Studien untersuchten BNP oder NT-proBNP als prognostische Marker für die Endpunkte Überleben, kardialer Tod, Krankenhauswiedereinweisung oder kardiales Ereignis. In 23 von 35 Studien wiesen BNP oder NT-proBNP den signifikantesten p-Wert auf. In neun dieser 35 Studien war BNP oder NT-proBNP sogar der einzige signifikante Prognosemarker. Als Vergleichsparameter galten „traditionelle“ Prognosemarker wie LVEF, NYHA-Klassifikation und maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung. Einige Parameter, deren Korrelation zu erhöhter Mortalität in der Vergangenheit beschrieben wurde wie z. B. NYHA-Klassifikation oder der Serumkreatininwert erreichten in den Studien, in denen auch BNP als Prognosemarker mituntersucht wurde, keine Signifikanz mehr.

Für 142 Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz verglichen Gardner et al NT-proBNP als Prognosemarker im Vergleich mit den Standardparametern, die für die Selektion von Patienten zur Herztransplantation herangezogen werden. NT-proBNP war ein stärkerer Prognosefaktor als die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung, um Patienten mit dem höchsten Mortalitätsrisiko anzuzeigen (83). Eine größere Studie von Rothenburger et al, die mehr als 300 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie einschloss, zeigte ebenso, dass hohe NT-proBNP-Konzentrationen die für eine Herztransplantation in Frage kommenden Hochrisikopatienten selektieren können. Zusätzlich boten die NT-proBNP-Konzentrationen auch in dieser Studie prognostische Aussagen für erhöhte Mortalität (101).

Insgesamt ist NT-proBNP mit den vorliegenden Ergebnissen dieser Doktorarbeit als prognostisch signifikanter Langzeitparameter zur Vorhersage von erhöhter Mortalität bei Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie zu betrachten. NT-proBNP bietet als mittlerweile gängiger, im klinischen Alltag einfach zu bestimmender Laborparameter zuverlässigere Aussagen zur Schwere der Herzinsuffizienz und damit zum Mortalitätsrisiko als das ebenfalls ohne größeren diagnostischen Aufwand zu evaluierende NYHA-Stadium, zumal die klinische Symptomatik teilweise deutliche Differenzen zur echokardiographisch bestimmten LVEF zeigt (52).

Mit der Kenntnis der NT-proBNP-Konzentration von Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie können sich somit wichtige längerfristige Konsequenzen auch zur Steigerung

der Lebensqualität wie Optimierung der medikamentösen Behandlung, regelmäßige ambulante Verlaufsbeobachtungen zur Vermeidung von Krankenhausaufenthalten und auch die Einleitung einer Evaluation zur Herztransplantation ergeben.

### 5.3. Kritische Betrachtung der Ergebnisse

Die vorliegende Doktorarbeit analysiert die Daten eines durch die Diagnose „dilatative Kardiomyopathie“ hochselektiven Patientenguts mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Die Daten wurden aus nur einem Studienzentrum rekrutiert. Die Werte der für die Risikostratifikation postulierten Prognosemarker wurden nur einmalig ermittelt, sie stammen alle vom jeweiligen Diagnosezeitpunkt. Serielle Messungen im weiteren Krankheitsverlauf, insbesondere von NT-proBNP, wurden nicht erhoben. Hinweise auf die ausreichende Validität einer nur zu einem einzigen Zeitpunkt im Krankheitsverlauf gemessenen NT-proBNP-Konzentration ergeben sich in einer Studie von Gardner et al (83).

Bereits in der Diskussion der vorliegenden Doktorarbeit wurde erwähnt, dass die Medikation der Patienten nur zum Diagnosezeitpunkt evaluiert wurde. Ob diese fortgeführt oder im Verlauf verändert wurde, ging nicht in die Auswertungen zur Überlebenszeit ein. Die medikamentöse Herzinsuffizienztherapie hat sich im Verlauf der Jahre des Beobachtungszeitraums verbessert, was die Mortalitätsraten wahrscheinlich modifiziert hat.

In der vorliegenden Studie waren 16,8% der Patienten bei Diagnosestellung von Vorhofflimmern betroffen. Diesbezüglich muss kritisch angeführt werden, dass offenbar generell bei Vorhofflimmern erhöhte Werte für BNP und NT-proBNP gemessen werden, unabhängig von der linksventrikulären Funktion (92). Der hierfür verantwortliche Mechanismus ist bislang nicht geklärt, kleinere Studien haben jedoch gezeigt, dass die BNP- und NT-proBNP-Konzentrationen nach erfolgreicher elektrischer Kardioversion des Vorhofflimmerns zügig abfallen, wenn ein stabiler Sinusrhythmus erreicht ist (102, 103). Für die eigene untersuchte Patientengruppe ist die Bedeutung dieses Zusammenhangs jedoch schwierig einzuordnen, da es sich um Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz handelte, womit häufig ohnehin sowohl Vorhofflimmern als auch erhöhte NT-proBNP-Konzentrationen einhergehen.

In der untersuchten Patientengruppe gab es 33 Personen, denen im Studienzeitraum aufgrund von malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen ein Cardioverter-Defibrillator-System (ICD) implantiert wurde. Diese Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Diese Patientengruppe muss kritisch betrachtet werden, denn bei 8 der überlebenden Patienten kam es während des Beobachtungszeitraums zu einem oder mehreren Schockereignissen durch den ICD. Es ist problematisch, Patienten mit einem solchen Device-System in ein statistisches Modell zur Risikostratifikation einzubinden. Hätten die betroffenen Patienten keinen ICD gehabt, wären sie möglicherweise verstorben und hätten damit in der vorliegenden Studie eventuell die prognostische Bedeutung von NT-proBNP für das Ereignis „plötzlicher Herztod“ noch hervorgehoben.

## **6. Zusammenfassung**

Die Daten von 155 Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie, bei denen eine koronare Herzerkrankung ausgeschlossen wurde, wurden mit dem Ziel analysiert, die prognostische Bedeutung von NT-proBNP als Risikofaktor für Mortalität bei nichtischämischer Kardiomyopathie darzustellen. NT-proBNP hat sich als Biomarker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren gut etabliert. Die meisten diesbezüglichen Studien beziehen sich jedoch auf ein Patientengut, in dem die ischämische Kardiomyopathie die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz darstellt. Die Mortalitätsrate bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie ist trotz verbesserter medikamentöser Therapieregimes weiterhin hoch und präventive Maßnahmen wie bei der koronaren Herzkrankheit stehen aufgrund der sehr heterogenen Ätiologie dieser Erkrankung praktisch nicht zur Verfügung. Grundlage für die hier vorgenommene Datenerhebung war die Überlegung, dass eine Risikostratifikation für Patienten mit nichtischämischer, dilatativer Kardiomyopathie, die Einschätzung von Krankheitsstadium und -verlauf erleichtern kann. Im Falle von Patienten mit hereditärer dilatativer Kardiomyopathie könnten asymptotische Familienmitglieder anhand einer solchen Risikostratifikation früher identifiziert und entsprechend behandelt werden. Der Beobachtungszeitraum betrug zwischen 7 und 12 Jahren. Klinische Parameter und Untersuchungsergebnisse, die zum Diagnosezeitpunkt dokumentiert wurden, wurden für die Analyse herangezogen. Aus Serumproben, die den Patienten zum Diagnosezeitpunkt entnommen wurden, erfolgte im Januar 2006 die Bestimmung der NT-proBNP-Konzentrationen. Neben NT-

proBNP wurden die bereits in anderen Studien zur chronischen Herzinsuffizienz untersuchten Prognosemarker Alter, Geschlecht, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Medikation, Herzrhythmus, LVEDP, LVEDD und LVEF für die Risikostratifikation herangezogen. Die Cox-Regressionsanalyse der Daten stellte NT-proBNP für Patienten mit nichtischämischer Kardiomyopathie als stärksten prognostischen Marker für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko über einen langen Zeitraum von bis zu 12 Jahren heraus. Auch bei klinisch wenig beeinträchtigten Patienten (NYHA-Klassen I und II) konnten anhand der Höhe der NT-proBNP-Konzentrationen signifikante Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos gezeigt werden. Als schwächere, jedoch ebenfalls signifikante Risikofaktoren im Sinne der Fragestellung ergaben sich die lävokardiographisch gemessene linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), der echokardiographisch ermittelte linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) und Vorhofflimmern.

## 7. Literaturverzeichnis

- 1.) Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996;93:841-842.
- 2.) Maron BJ, Towbin JA, Thiene G et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation*. 2006;113:1807-1816.
- 3.) Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ 3rd: Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*. 1989 Sep;80(3):564-72.
- 4.) Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE: The epidemiology of heart failure: Review article. *Eur Heart J*. 1997;18:208-225.
- 5.) DeGuzman GW, Fuster V: Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *N Eng J Med*. 1994 Dec 8;331(23):1564-75.
- 6.) Olbrich HG: Epidemiologie – Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie. *Z Kardiol*. 2001;90 Suppl 1:2-9.
- 7.) Rakar S, Sinagra G, Di Lenarda A, Poletti A, Bussani R, Silvestri F, Camerini F: Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of 5252 necropsies. The Heart Muscle Disease Study Group. *Eur Heart J*. 1997 Jan;18(1):117-23.
- 8.) Osterziel KJ, Perrot A: Dilated cardiomyopathy: more genes means more phenotypes. *Eur Heart J*. 2005;26:751-754.
- 9.) Oakley C: Aetiology, diagnosis, investigation and management of the cardiomyopathies. Clinical review. *BMJ*. 1997 Dec 6;315:1520-1524.

- 10.) Jahns R, Boivin V, Siegmund C, Inselmann G, Lohse MJ, Boege F: Autoantibodies activating human beta1-adrenergic receptors are associated with reduced cardiac function in chronic heart failure. *Circulation*. 1999 Feb 9;99(5):649-54.
- 11.) Jahns R, Boivin V, Lohse MJ: beta1-Adrenergic receptor function, autoimmunity and pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *Trends Cardiovasc Med*. 2006 Jan;16(1):20-4.
- 12.) Dorffel WV, Wallukat G, Baumann G, Felix SB: Immunadsorption in dilated cardiomyopathy. *Ther Apher*. 2000 Jun;4(3):235-8.
- 13.) Muller J, Wallukat G, Dandel M, Hetzer R et al: Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2000 Feb 1;101(4):385-91.
- 14.) Hunt SA, Abraham WT et al: ACC/AHA Guideline Update for the Diagnosis and Management of chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:e154-e235.
- 15.) [No authors listed]. 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 Sep;327:685-691.
- 16.) [No authors listed]. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med*. 1991 Aug 1;325(5):293-302.
- 17.) [No authors listed]. MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999 Jun 12;353(9169):2001-7.

- 18.) Drummond GA, Squire IB et al: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999 Jan 2;353(9146):9-13.
- 19.) Pitt B, Zannad F et al: The Effect of Spironolacton on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med*. 1999 Sep;341:709-717.
- 20.) [No authors listed]. The Digitalis Investigation Group. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. 1997 Feb;336:525-533.
- 21.) Bristow MR, Saxon LA et al: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004 May 20;350(21):2140-50.
- 22.) Swedberg K, Cleland J, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). ESC Guidelines. *Eur Heart J*. 2005;26:1115-1140.
- 23.) Rose EA, Gelijins AC et al: Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. *N Engl J Med*. 2001 Nov 15;345(20):1435-43.
- 24.) De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981;28:89-94.
- 25.) Flynn TG, de Bold ML, de Bold AJ: The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun*. 1983 Dec 28;(117(3):859-65.
- 26.) Hall C: Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:257-260.



- 27.) Sawada Y, Suda M et al: Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem.* 1997 Aug 15;272(33):20545-54.
- 28.) Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M: Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail.* 2004;6:261-268.
- 29.) Bruneau BG, Piazza LA, de Bold AJ: BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol.* 1997 Dec;273(6 Pt 2):H2678-86.
- 30.) Wiese S, Breyer T et al: Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation.* 2000 Dec 19;102(25):3074-9.
- 31.) McCullough PA, Nowak RM et al: B-type natriuretic peptide and clinical judgement in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation.* 2002 Jul 23;106(4):416-22.
- 32.) Morrison LK, Harrison A et al: Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnoea. *J Am Coll Cardiol.* 2002 Jan 16;39(2):202-9.
- 33.) Knebel F, Schimke I et al: NT-proBNP in acute heart failure: correlation with invasively measured hemodynamic parameters during recompensation. *J Card Fail.* 2005 Jun;11(5 Suppl):S38-41.
- 34.) Troughton RW, Frampton CM et al: Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet.* 2000 Apr 1;355(9210):1126-30.
- 35.) Davis M, Espiner E et al: Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet.* 1994 Feb 19;343(8895):440-4.

- 36.) Bettencourt P: NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail.* 2004 Mar 15;6(3):359-63.
- 37.) Maisel AS, Krishnaswamy P et al: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med.* 2002 Jul 18;347(3):161-7.
- 38.) Mueller C, Scholer A et al: Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Eng J Med.* 2004 Feb 12;350(7):647-54.
- 39.) 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 Jul;39(7):571-88.
- 40.) Groenning BA, Nilsson JC et al: Detection of left ventricular enlargement and impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J.* 2002 May;143(5):923-9.
- 41.) Williams SG, Ng LL et al: Is plasma N-BNP a good indicator of the functional reserve of failing hearts? The FRESH-BNP study. *Eur J Heart Fail.* 2004 Dec;6(7):891-900.
- 42.) Bettencourt P, Ferreira A et al: Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *J Card Fail.* 2000 Dec;6(4):306-13.
- 43.) Cowie MR, Struthers AD et al: Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet.* 1997 Nov 8;350(9088):1349-53.
- 44.) Bettencourt P, Frioies F et al: Prognostic information provided by serial measurement of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol.* 2004 Jan;93(1):45-8.
- 45.) Bettencourt P, Ferreira A et al: Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Cardiology.* 2000;93(1-2):19-25.
- 46.) Tsutamoto T, Wada A et al: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain

natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997 Jul 15;96(2):509-16.

- 47.) Matsumura Y, Takata J et al: Long-term prognosis of dilated cardiomyopathy revisited – an improvement in survival over the past 20 years. *Circ J*. 2006 Apr;70(4):376-383.
- 48.) Azuma A, Matsuo A et al: Improved Survival of idiopathic dilated cardiomyopathy in the 1990s. *Jpn Circ J*. 1999;63:333-338.
- 49.) Pocock SJ, Wang D et al: Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006 Jan;27(1):65-75.
- 50.) Bahler RC: Assessment of prognosis in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chest*. 2002 Apr 4;121:1016-1019.
- 51.) Juillié Y, Danchin N et al: Dilated cardiomyopathy: long-term follow-up and predictors of survival. *Int J Cardiol*. 1988 Dec;21(3):269-77.
- 52.) Marantz PR, Tobin JN et al: The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*. 1988 Mar;77(3):607-12.
- 53.) Wynne J, Braunwald E, Möckel M, Dietz R: Kardiomyopathien und Myokarditiden. *Harrisons Innere Medizin* I, 15. Auflage, Kap. 238, S. 1496, ABW-Wissenschaftsverlag.
- 54.) Komajda M, Jais JP et al: Factors predicting mortality in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 1990 Sep;11(9):824-31.
- 55.) Fuster V, Gersh BJ et al: The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1981 Mar;47(3):525-31.
- 56.) Diaz RA, Obasohan A, Oakley CM: Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J*. 1987 Oct;58(4):393-9.

- 57.) Levy D, Kenchaiah S et al: Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Eng J Med*. 2002 Oct 31;347(18):1397-402.
- 58.) Hunt SA, Baker DW 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). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2101-13.
- 59.) Jessup M: Heart Failure. Review Article. *N Eng J Med*. 2003;348:2007-18.
- 60.) Manolio TA, Baughman KL et al: Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung and Blood Institute workshop). *Am J Cardiol*. 1992 Jun 1;69(17):1458-66.
- 61.) Sugrue DD, Rodeheffer RJ et al: The clinical course of idiopathic dilated cardiomyopathy. A population based study. *Ann Intern Med*. 1992 Jul 15;117(2):117-23.
- 62.) De Maria R, Gavazzi A et al: Comparison of clinical findings in idiopathic dilated cardiomyopathy in women versus men. The Italian Multicenter Cardiomyopathy Study Group (SPIC). *Am J Cardiol*. 1993 Sep 1;72(7):580-5.
- 63.) Fruhwald FM, Dusleag J et al: Long-term outcome and prognostic factors in dilated cardiomyopathy. Preliminary results. *Angiology*. 1994 Sep;45(9):763-70.
- 64.) Grzybowski J, Bilinska ZT et al: Determinants of prognosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail*. 1996 Jun;2(2):77-85.
- 65.) [No authors listed]: Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429-35.

- 66.) Packer M, Coats AJS et al: Effect of Carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344:1651-1658.
- 67.) Di Lenarda A, De Maria R et al: Long-term survival effect of metoprolol in dilated cardiomyopathy. The SPIC (Italian Multicentre Cardiomyopathy Study) Group. *Heart*. 1998 Apr;79(4):337-44.
- 68.) Paraskevaidis I, Farmakis D et al: Carvedilol improves left atrial and left ventricular function and reserve in dilated cardiomyopathy after 1 year of treatment. *J Card Fail*. 2007 Mar;13(2):108-13.
- 69.) Tatli E, Kurum T: A controlled study of the effects of carvedilol on clinical events, left ventricular function and proinflammatory cytokines levels in patients with dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2005 Mar 15;21(4):344-8.
- 70.) Gavazzi A, De Maria R et al: Dilated cardiomyopathy: a new natural history? The experience of the Italian Multicenter Cardiomyopathy Study (SPIC). *G Ital Cardiol*. 1995 Sep;25(9):1109-25.
- 71.) Dries DL, Sweitzer NK et al: Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Aug;38(2):421-8.
- 72.) Cowburn PJ, Cleland JGF, Coats AJS, Komajda M: Risk stratification in chronic heart failure. Review article. *Eur Heart J*. 1988;19:696-710.
- 73.) Hughes CV, Wong M, Johnson G, Cohn JN: Influence of age on mechanisms and prognosis of heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993 Jun;87(6 Suppl):VI111-7.
- 74.) Ikram H, Williamson HG, Won M, Crozier IG, Wells EJ: The course of idiopathic dilated cardiomyopathy in New Zealand. *Br Heart J*. 1987 Jun;57(6):521-7.

- 75.) Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossmann W, Levy D: Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation*. 1993 Jul;88(1):107-15.
- 76.) Hoppe UC: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol*. 2005;94:488-509.
- 77.) Scrutinio D, Lagioia R, Ricci A et al: Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. The role of the New York Heart Association classification, cardiopulmonary exercise testing, two-dimensional echocardiography and Holter monitoring. *Eur Heart J*. 1994 Aug;15(8):1089-95.
- 78.) Ciaccheri M, Castelli G et al: The prognostic assessment of dilated cardiomyopathy: a follow-up of 138 patients. *G Ital Cardiol*. 1990 Jul;20(7):645-50.
- 79.) Tigen K, Karaahmet T et al: N-terminal pro brain natriuretic peptide to predict prognosis in dilated cardiomyopathy with sinus rhythm. *Heart Lung Circ*. 2007 Aug;16(4):290-4.
- 80.) Benjamin EJ, Wolf PA et al: Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98:946-952.
- 81.) Wang TJ, Larson MG et al: Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107:2920-2925.
- 82.) Pedersen OD, Sondergaard P et al: Atrial fibrillation, ischemic heart disease and the risk of death in patients with heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2866-2870.
- 83.) Gardner RS, Özalp F et al: N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24:1735-1743.

- 84.) Hartmann F, Packer M et al: Prognostic Impact of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Severe Chronic Congestive Heart Failure. A substudy of the Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial. *Circulation*. 2004;110:1780-1786.
- 85.) Bettencourt P, Azevedo A et al: N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110:2168-2174.
- 86.) McDonagh TA, Cunningham AD et al: Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides and mortality in an urban population. *Heart*. 2001 Jul;86(1):21-6.
- 87.) Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin M: Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP Immunoassays in chronic and acute heart failure: a systematic review. *Clin Chem*. 2007 Mar 23; [Epub ahead of print].
- 88.) Vanderheyden M et al: Head to head comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in patients with/without left ventricular systolic dysfunction. *Clin Biochem*. 2006 Jun;39(6):640-5.
- 89.) Groenning BA, Raymond I et al: Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart*. 2004 Mar;90(3):297-303.
- 90.) Masson S, Latini R et al: Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. *Clin Chem*. 2006;52:1528-1538.
- 91.) Collinson PO, Barnes SC et al: Analytical performance of the N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP) assay on the Elecsys 1010 and 2010 analysers. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 15;6(3):365-8.

- 92.) Haass M: Biomarker bei Herzinsuffizienz. *Kardio up.* 2005;1:23-40.
- 93.) Sokoll LJ, Baum H et al: Multicenter analytical performance evaluation of the Elecsys proBNP assay. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(8):965-72.
- 94.) Prontera C, Emdin M et al: Analytical performance and diagnostic accuracy of a fully-automated electrochemiluminescent assay for the N-terminal fragment of the pro-peptide of brain natriuretic peptide in patients with cardiomyopathy: comparison with immunoradiometric assay methods for brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide. *Clin Chem Lab Med.* 2004 Jan;42(1):37-44.
- 95.) Hess G, Runkel S, Zdunek D, Hitzler WE: N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in healthy blood donors and in patients from general practitioners with and without a diagnosis of cardiac disease. *Clin Lab.* 2005;51(3-4):167-72.
- 96.) Tsutamoto T, Wada A et al: Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Feb 7;47(3):582-6.
- 97.) Mueller C, Laule-Kilian K et al: B-type natriuretic peptide for acute dyspnoea in patients with kidney disease: insights from a randomized comparison. *Kidney Int.* 2005 Jan;67(1):278-84.
- 98.) Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou PP: How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ.* 2005 Mar 19;330:625-34.
- 99.) Richards AM, Doughty R et al: Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and andromedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Jun 1;37(7):1781-7.



- 100.) Wang TJ, Larson MG et al: Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med*. 2004 Feb 12;350(7):655-63.
- 101.) Rothenburger M, Wichter T et al: Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2004 Oct;23(10):1189-97.
- 102.) Shin DI, Jaekel K et al: Plasma levels of NT-proBNP in patients with atrial fibrillation before and after electrical cardioversion. *Z Kardiol*. 2005 Dec;94(12):795-800.
- 103.) Beck-da-Silva L, de Bold A et al: Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol*. 2004 Oct;20(12):1245-8.
- 104.) Cleland JG, Daubert JC et al: The effect of cardiac resynchronisation on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med*. 2005 Apr 14;352(15):1539-49.
- 105.) Berger R, Huelsmann M et al: B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:2392-2397.
- 106.) Januzzi JL Jr: The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnoea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005 Apr 15;95(8):948-54.
- 107.) Januzzi JL Jr, Sakhuja R et al: Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide testing for prediction of 1-year mortality in patients with dyspnoea treated in the emergency department. *Arch Intern Med*. 2006;166:315-320.
- 108.) McMurray J, Stewart S: Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83:596-602(May).
- 109.) Lloyd-Jones DM, Larson MG et al: Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002 Dec 10;106(24):3068-72.

- 110.) Roger VL, Weston SA et al: Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA*. 2004 Jul 2;292(3):344-50.
- 111.) James SK, Lindahl B et al: N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease. GUSTO IV Substudy. *Circulation*. 2003;108:275-281.
- 112.) Bayés-Genís A, Santaló-Bel M et al: N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2004 Mar 15;6(3):301-8.
- 113.) McDonagh TA, Morrison CE et al: Symptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997 Sep 20;350(9081):829-33.

## **8. Lebenslauf**

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

## **Danksagungen**

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp für die Überlassung des Themas.

Bei Herrn Dr. med. Florian Krackhardt bedanke ich mich ganz besonders für die umfassende Betreuung meiner Doktorarbeit.

Nicht zuletzt sei meinem Vater Dr. med. Ingo Kehrt für seine herzliche Unterstützung und Motivation während des gesamten Medizinstudiums gedankt.

## **9. Selbständigkeitserklärung**

„Ich, Katrin Pazurek, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „NT-proBNP als Biomarker bei der Risikostratifikation von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

22.05.11

Katrin Pazurek