

Aus der Klinik für Innere Medizin Hennigsdorf,
Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**„Untersuchungen zu den Einflussfaktoren für die Prognose von stationär
behandelten Patienten mit schwerer arterieller Hypertonie und Evaluierung
des Stellenwerts von NT-proBNP für die Beurteilung des kardiovaskulären
Gesamtrisikos“**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von Frank Thierfelder
aus Karl-Marx-Stadt (heute Chemnitz/Sachsen)

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. G. Linß
2. Prof. Dr. med. J. Scholze
3. Priv. Doz. Dr. med. H. Goos

Datum der Promotion: 21.11.2008

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhalt

1.	Einleitung	6
2.	Ziele der vorliegenden Untersuchung	7
3.	Hypertonie	8
3.1	Definition	8
3.2.	Prävalenz	8
3.3.	Die Stellung des systolischen Blutdrucks bei der Beurteilung kardiovaskulärer Risiken.....	10
3.4.	Hypertonie – Endorganschäden - Mortalität	11
3.5.	Hypertonie: Diagnostische Strategie	11
3.6.	Hypertonie: Therapie - Ziele	12
3.7.	Hypertonie: Zusammenfassung	13
4.	Überblick über Marker des kardiovaskulären Risikos	13
4.1.	Klinische Marker des kardiovaskulären Risikos	13
4.2.	Biomarker des kardiovaskulären Risikos	15
4.3.	Akutmarker kardiovaskulärer Erkrankungen	16
5.	BNP (Brain Natriuretic Peptide, N-Terminal-proBrain Natriuretic Peptide)	17
5.1.	Allgemeines.....	17
5.2.	Biochemie.....	17
5.3.	Physiologie	18
5.4.	Klinische Bedeutung	20
6.	Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen bei arterieller Hypertonie	22
6.1.	Koronare Herzkrankheit	22
6.2.	Systolische und diastolische Herzfunktion.....	23
6.2.1	Herzinsuffizienz: allgemein	23
6.2.2.	Definition systolische Herzinsuffizienz	23
6.2.3.	Pathophysiologie der systolischen Herzinsuffizienz	24
6.2.4.	Definition diastolische Herzinsuffizienz	24
6.2.5.	Pathophysiologie der diastolischen Herzinsuffizienz.....	25
6.2.	Bestimmung der diastolischen Herzinsuffizienz	26
7.	Patienten, Material und Methoden	29
7.2.	Patienten – Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
7.3.	Patienten-Aufnahmeuntersuchung	29
7.4.	Patienten- Blutdruckmessung.....	30
7.5.	Patienten- Röntgenuntersuchungen.....	30
7.6.	Patienten- Echokardiographie	30
7.7.	Patienten- Laboruntersuchungen.....	31
7.8.	Patienten- Dokumentation und statistische Auswertung	31

8.	Ergebnisse	34
8.2.	Patientenpopulation: allgemein	34
8.3.	Patientenpopulation: Blutdruckmessungen	36
8.4.	Ergebnisse der Echokardiographie	40
8.5.	Patientenpopulation: Begleiterkrankungen der Hypertonie	44
8.5.	Patientenpopulation: Symptomatik	47
8.6.	Ergebnisse der invasiven Diagnostik	49
8.7.	Ergebnisse der Laboruntersuchungen	50
9.	Korrelationsanalysen	56
9.1.	Korrelation zu Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI	56
9.2.	Korrelation zu den Blutdruckwerten	60
9.3.	Korrelation zu Echokardiographiebefunden	64
9.4.	Korrelation zu den Begleiterkrankungen und klinischen Befunden.....	66
9.5.	Korrelation zur Symptomatik	71
9.6.	Korrelation zu Befunden der invasiven Diagnostik	73
9.7.	Korrelation zu Laborbefunden	76
9.8.	Wertung statistischer Zusammenhänge	77
10.	Diskussion	83
10.1.	Patientenpopulation	83
10.2.	Blutdruck	85
10.3.	Echokardiographie	87
10.4.	Manifeste Begleiterkrankungen und klinische Befunde.....	90
10.5.	Symptomatik	94
10.6.	Ergebnisse der invasiven Diagnostik	96
10.7.	Ergebnisse der Laboruntersuchungen	97
10.8.	Ergebnisse und Wertung der statistischen Zusammenhänge.....	100
10.9.	Methodenkritik	102
11.	Zusammenfassung	103
12.	Thesen	105
13.	Literaturverzeichnis.....	106
14.	Danksagung	113
15.	Erklärung	114
16.	Lebenslauf	115

1. Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Ursache für Mortalität und Morbidität in den Industrienationen. Die Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen stellt vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung eine große medizinische und ökonomische Herausforderung dar.

Die medizinische Entwicklung der letzten 10 bis 15 Jahre verlief nicht nur auf dem Gebiet der apparativen Diagnostik rasant. Die Ultraschalldiagnostik erfuhr eine stetige qualitative Verbesserung, bis hin zur dreidimensionalen Darstellung. Die invasive Diagnostik und Therapie ist heute fast überall in Deutschland verfügbare Goldstandard bei der koronaren Herzkrankheit. Neben der Kreatinkinase und dem Myoglobin ist heute das kardiale Troponin in der Notfall-diagnostik des akuten Koronarsyndroms und Myokardinfarktes nicht mehr wegzudenken.

Einen neuen Weg in der Diagnostik der Herzinsuffizienz eröffnet das BNP (**B**rain **N**atriuretic **P**eptide).

Der arterielle Hypertonus mit einer Prävalenz in Deutschland von ca. 55% besitzt als Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit eine große Bedeutung, besonders wenn man davon ausgeht, dass nur ca. 26 % medikamentös behandelt und nur ca. 7 % unter der Therapie den Zielblutdruck von systolisch unter 140 mmHg erreichen [138]. Lewington et al. fassten 61 Beobachtungsstudien mit mehr als eine Million Personen zusammen und schlossen auf ein Risiko bei Hypertoniepatienten von 93 % für eine koronare Herzkrankheit und 89 % für einen Schlaganfall [68]. Kshirsagar et al. zeigten schon für die Prähypertonie, besonders wenn sie mit anderen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und Übergewicht assoziiert ist ein deutliches Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung [67]. Der langwierige Verlauf und die Begleiterkrankungen lassen oft erst bei uncharakteristischen Symptomen oder manifestierten klinischen Ereignissen die Folgen kardiovaskulärer Komplikationen erkennen. Umfangreiche Untersuchungen sind oft notwendig, um die Indikation für invasive diagnostische Verfahren und Therapien zu stellen.

Die Atemnot in vielen klinischen Varianten und Abstufungen stellt eines der häufigsten Symptome dar. Neben der systolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels tritt als Ursache einer Atemnot die diastolische Funktion und deren Störungen hervor. Wie kann bei Hypertonikern eine Risikostratifizierung mit Hilfe von Laborparametern verbessert werden? Ziel der Untersuchung ist, durch Bestimmung des BNP (NTpro-BNP) bei Hypertonikern die Wertigkeit für die Beurteilung der systolischen und diastolischen Funktion zu überprüfen und festzustellen, ob die Untersuchung geeignet ist, Aussagen für eine Risikoeinschätzung bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse zu treffen. Dabei wird das Abweichen der Wertigkeit der Einflussfaktoren für die Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen in der Praxis bei stationären

Patienten im Vergleich mit anderen Untersuchungen zu beachten sein. Zu prüfen sind die Einflüsse der Risikofaktoren, subklinischen Faktoren, Endorganschäden für die Bewertung eines neuen Biomarkers an einem stationären Patientengut mit schwerer arterieller Hypertonie in der Klinik.

2. Ziele der vorliegenden Untersuchung

In einer konsekutiven Untersuchung in der Klinik Hennigsdorf sollen prognostische Faktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, mit besonderer Betrachtung des NT-proBNP, bei innerhalb eines Jahres in der Klinik Hennigsdorf behandelten Patienten mit akuten Blutdruckentgleisungen oder hypertensiven Krisen, geprüft werden.

Betrachtet werden soll dabei das kardiovaskuläre Gesamtrisiko, die prognostische Relevanz dieses Markers, wie sie unter den etablierten Bedingungen der klinischen Praxis zu evaluieren ist.

Hauptziel ist es, den Zusammenhang der prognostischen Faktoren zu beschreiben. Dabei ist besonders auf den Blutdruck, die Herzfunktion, klinische Befunde, Laborparameter, insbesondere NT-proBNP und Echokardiographiebefunde einzugehen. Es soll eine bessere Charakterisierung und bessere Wertung des NT-proBNP in Relation mit Alter, Geschlecht, Blutdruckunterschieden, klinischen Symptomen, Herzfunktion und kardiovaskulären Begleiterkrankungen vorgenommen werden können.

1. Kann in der klinischen Praxis mit Hilfe von NT-proBNP eine prognostische Aussage zum kardiovaskulären Risikoprofil bei Hypertoniepatienten gemacht werden?
2. Stimmen Höhe der Blutdruckprofile, Schweregrad der Hypertonie und vorliegende Endorganschäden bei Patienten mit schweren Blutdruckregulationsstörungen mit dem Niveau des NT-proBNP überein?
3. Welchen diagnostischen Stellenwert hat NT-proBNP bei der Risikostratifizierung bei Hypertoniepatienten im Vergleich zu klinischen Befunden, etablierten Laboruntersuchungen, EKG- und Röntgenbefunden und Ergebnissen der Echokardiographie bei Hypertonikern mit und ohne kardiovaskulären Endorganschäden?
4. Besteht eine diagnostische und prognostische Gleichwertigkeit von NT-proBNP und der im Echokardiogramm ermittelten Grade der systolischen und diastolischen Funktion?
5. Kann die Höhe des ermittelten NT-proBNP auch in Niveauunterschieden jenseits der bekannten Normgrenzen das kardiovaskuläre Risikoprofil beschreiben?
6. Welcher Einfluss haben Faktoren wie Alter, Geschlecht, Body-Mass- Index, antihypertensive Behandlung mit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmern,

Betablockern und Diuretika auf die NT-proBNP-Konzentrationen und wie beeinflussen sie die diagnostische und prognostische Wertigkeit des Parameters im klinischen Alltag bei Hypertoniepatienten?

Bei dieser sehr komplexen, dem Charakter des klinischen Alltags entsprechenden Aufgabenstellung, ist zum Verständnis für die Bewertung der Ergebnisse ein kurzer Abriss zum modernen Stand der Kenntnisse über die Hypertonie und ihre Begleiterkrankungen und die Prognosefaktoren für kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere des NT-proBNP erforderlich.

3. Hypertonie

3.1 Definition

Die Hypertonie wird als Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gesehen. In den Leitlinien 2007 der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cadiology (ESC) wird die Hypertonie als ein Syndrom von Risikofaktoren mit erhöhtem Blutdruck, progredienter vaskulärer und kardialer Dysfunktion und metabolischen Störungen beschrieben.

Die Einteilung der Hypertonieschweregrade nach den Leitlinien der ESH und ESC 2007 ist in der folgenden Abbildung 3.1.-1 aufgeführt [78]. Definition der Blutdruckbereiche:

Kategorie	Systolischer RR		Diastolischer RR
Optimal	< 120 mmHg	und	< 80 mmHg
Normal	120-129 mmHg	und/oder	80-84 mmHg
Hoch normal	130-139 mmHg	und/oder	85-89 mmHg
Grad 1 Hypertonie	140-159 mmHg	und/oder	90-99 mmHg
Grad 2 Hypertonie	160-179 mmHg	und/oder	100-109 mmHg
Grad 3 Hypertonie	≥ 180 mmHg	und/oder	≥ 110 mmHg
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140 mmHg	und	< 90 mmHg

Abb. 3.1.-1: Einteilung der Hypertonieschweregrade mod. nach Leitlinien 2007 der ESH/ESC [85]

3.2. Prävalenz

Beim arteriellen Hypertonus spricht man nicht ohne Grund von einer „Volkskrankheit“. Die Prävalenz wird nach Wolf-Maier et al. in Europa mit 44% (Deutschland 55%) angegeben. Im Vergleich ist in Nordamerika die Prävalenz 28% niedriger [138].

Dramatischer ist der Vergleich der Kontrolle des Blutdruckes, in Europa 8%, in Nordamerika 23%. Einen Zielblutdruck von unter 140 mmHg wird in Deutschland nur in 7% erreicht.

Dabei ist die Bedeutung der Hypertonie mit Blick auf die demographische Entwicklung besonders hoch [138].

Hypertonie-Prävalenz (35-74 J.), Therapie- und Blutdruckkontrolle



Deutschland wenig beeindruckend:

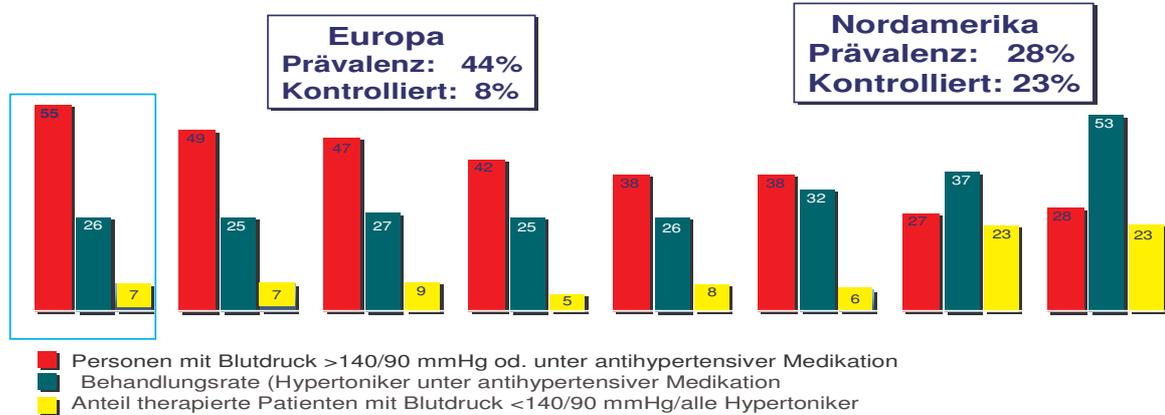
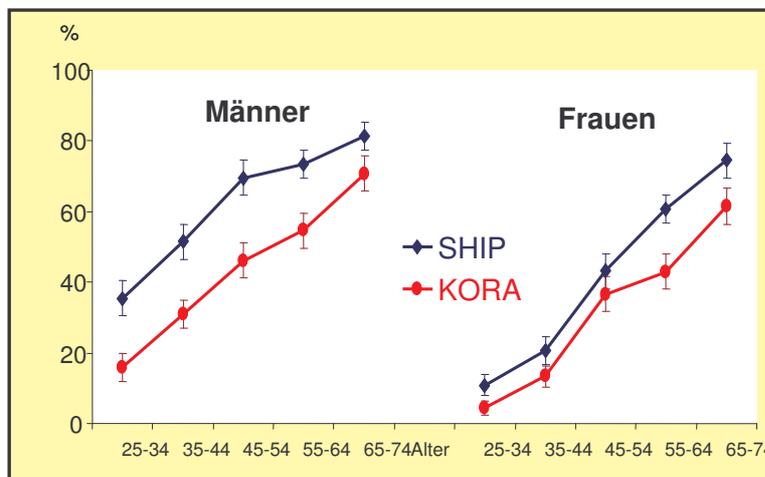


Abb. 3.2.-1: Hypertonieprävalenz und Blutdruckkontrolle, mod. nach Wolf-Maier et al., JAMA 2003

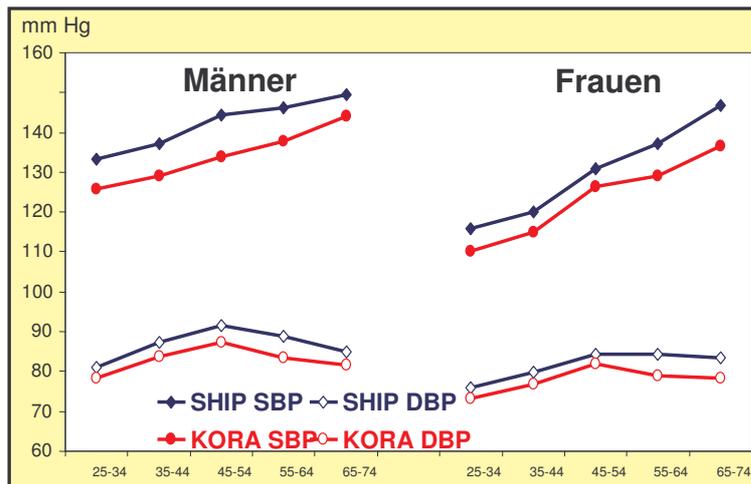
In den aktuellen Daten von EUROSPIRE (**E**uropean **S**cientific **P**roofreading for **I**nternational **R**esearch and **E**ducation) ist die Prävalenz für Deutschland bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit 50,9 % für 2006 erneut sehr hoch. Eine ähnliche Aussage kann für alle europäischen Länder getroffen werden.

Bezeichnend wird in der Framingham-Studie festgestellt, dass Frauen oder Männer, die im Alter von 55 Jahren einen normalen Blutdruck haben, ein 90%-es Risiko haben, in ihrem weiteren Leben eine Hypertonie zu entwickeln. Ausgehend von einem optimalen Blutdruck (115/75 mmHg) wird das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen mit jedem Anstieg um 20/10 mmHg verdoppelt. Die Entwicklung der Hypertonieprävalenz nach Alter und Blutdruck in der KORA- (**K**ooperative Gesundheitsforschung in der **R**egion **A**ugsburg) und SHIP (**S**tudy of **H**ealth in **P**ommerania)-Studie sind in den nachfolgenden Diagrammen abgebildet [82].



Die Hypertonie-Prävalenz nimmt mit steigendem Alter kontinuierlich zu. Die Prävalenz ist in KORA (Region Augsburg) deutlich geringer als in SHIP (Mecklenburg-Vorpommern): bei Männern beginnend mit 16% bzw. 35% ansteigend auf 71% bzw. 81%, bei Frauen 4 vs. 11% und 62% und 75%.

Abb. 3.2.-2: Blutdruckprävalenz nach Alter, mod. nach Meisinger et al., Hypertension 2006;

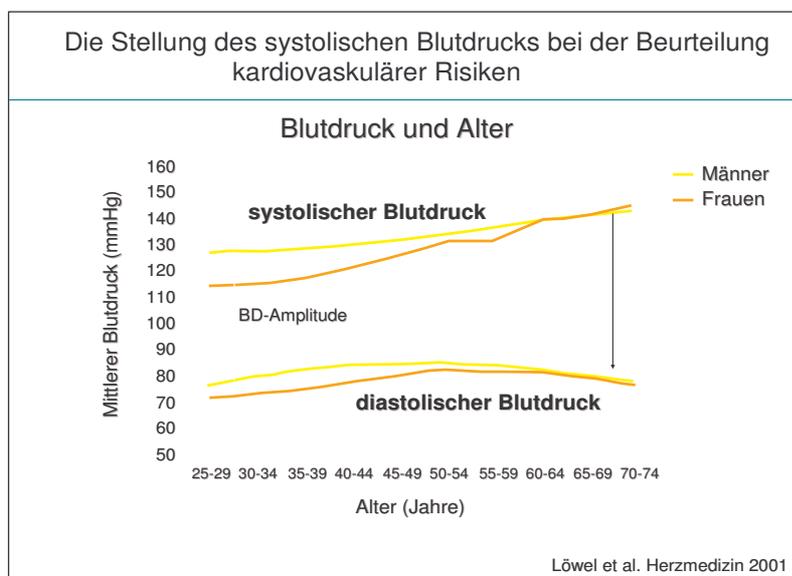


Ergebnisse:
 In beiden Studienregionen nimmt der mittlere systolische Blutdruck bei Frauen und Männern kontinuierlich mit dem Alter zu. Der mittlere Blutdruck der Frauen steigt stärker an. Der diastolische Blutdruck zeigt den typischen Verlauf: Anstieg bis ca. 54 Jahre, danach wieder Abnahme. Daher die große Blutdruckamplitude im höheren Alter: ISH (isolierte systolische Hypertonie)

Abb. 3.2.-3: Blutdruckprävalenz nach Alter, mod. nach Meisinger et al., Hypertension 2006;

3.3. Die Stellung des systolischen Blutdrucks bei der Beurteilung kardiovaskulärer Risiken

In den letzten Jahren fand ein Paradigmenwechsel hin zum systolischen Blutdruck statt.



Bei Patienten, die älter als 50 Jahre sind und deren systolischer Blutdruck höher als 140 mmHg ist, ist dieser ein wesentlich bedeutsamerer Risikofaktor als der diastolische Blutdruck. Die durchschnittlichen Blutdruckwerte in der Bevölkerung steigen mit zunehmendem Lebensalter kontinuierlich an.

Abb. 3.3.-1: Systolischer und diastolischer Blutdruck vs. Alter, nach Löwel et al.[72]

Während der diastolische Blutdruckwert zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr ein Plateau erreicht und danach wieder abfällt, erhöhen sich die durchschnittlichen systolischen Blutdruckwerte kontinuierlich bis ins hohe Alter. Dadurch nimmt die Pulsamplitude, die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruckwert, weiter zu. Eine große Pulsamplitude ist ein hochsignifikanter Prediktor für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Beachtung des diastolischen Blutdruckwertes kann zu einer massiven Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos führen, wenn dieser im Normbereich liegt, während der systolische Blutdruck pathologisch erhöht ist [64, 68, 115, 119, 118].

3.4. Hypertonie – Endorganschäden - Mortalität

Im Krankheitsverlauf zeichnet sich die Hypertonie durch Schäden an einer Reihe von Endorganen aus.

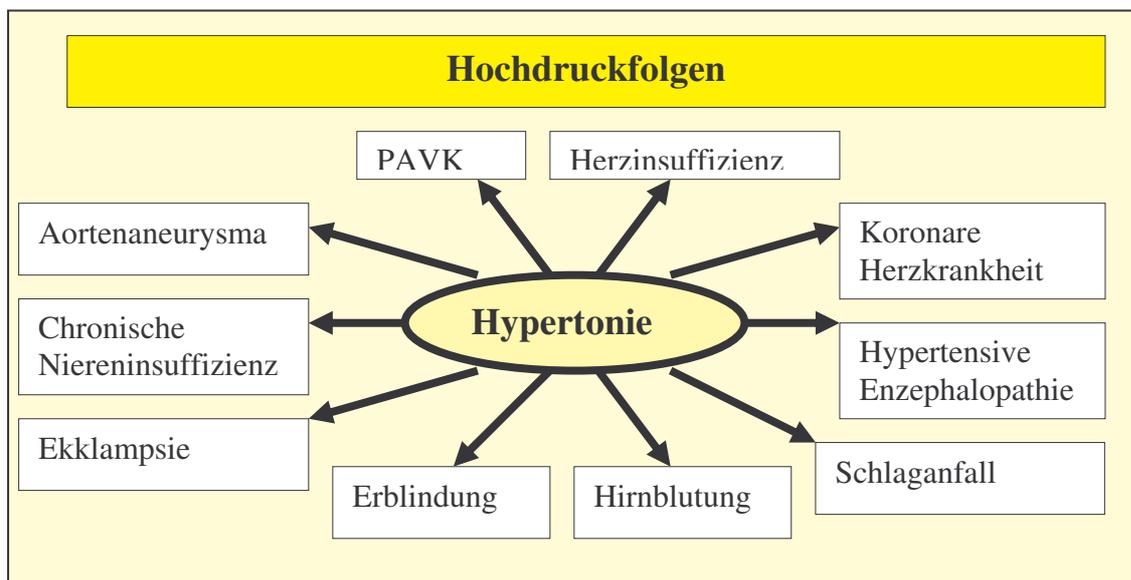


Abb. 3.4.-1: Hochdruckfolgen, mod. nach Linß

Die von der ESH und ESC in den Leitlinien 2007 erstellte Übersicht zeigt die Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen, klinische und paraklinische Merkmale und assoziierte Endorganschäden (siehe Kapitel 4, Schema 4.1-2) [78].

Der Zusammenhang beschreibt sich durch kardiovaskuläre Risikofaktoren, die in Folge subklinische Organschäden und im weiteren Verlauf assoziierte Erkrankungen herbeiführen. Dieser Komplex manifestiert sich als kardiovaskuläre metabolische Krankheit und zeichnet sich durch eine hohe Morbidität und Mortalität aus. Das Ziel der Risikominimierung ist in diesem Zusammenhang die sichere Erkennung und Behandlung der Risikofaktoren. Die konsequente Therapie der Risikofaktoren setzt sich in den folgenden Stufen der manifesten assoziierten Erkrankungen fort.

Die Betrachtung und daraus folgend konsequente Behandlung nach dieser Erkenntnis ist der einzige Weg, die Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen dauerhaft zu beeinflussen.

3.5. Hypertonie: Diagnostische Strategie

In den Leitlinien von 2007 der ESH/ESC wird das Vorgehen bei der Diagnostik der Hypertonie in den Stufen, wie in Abbildung 3.5.-1 gezeigt, empfohlen.

Im Vordergrund steht die sichere Evaluierung von Primärerkrankungen und eventuell bereits bestehenden Endorganschäden [78].

Routine:	
- Anamnese und Status - Labor:	<i>Hämoglobin, Leukozyten, Kreatinin und eGFR (estimate GFR nach MDRD-Formel [eGFR=186 x (KreaSer.)-1,154 x Alter -0,203, Korrektur bei Frauen: x 0,742; Korrektur bei Schwarzen: x 1,21]), Serumkalium, nüchtern-Glukose, nüchtern- Cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, nüchtern Triglyzeride, Harnsäure, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol, nüchtern Triglyzeride, Harnsäure, Urin: Eiweiß, Glukose, Leukozyten, Bakterien, Mikroalbumin</i>
- Funktionsdiagnostik:	<i>EKG</i>
Empfohlen:	
- Labor:	<i>oraler Glukosetoleranztest (wenn nüchtern Glukose > 5,6 mmol/l oder > 100mg/dl)</i>
- Funktionsdiagnostik:	<i>quantitative Proteinurie</i> <i>Echokardiographie, Carotis-Ultraschall, Knöchel-Arm-Index, ABDM (ambulante Blutdruckmessung), Funduskopie, Pulswellengeschwindigkeit (wenn verfügbar), bei Diabetes mellitus: Ergometrie</i>
- Spezialdiagnostik:	<i>Serum: Renin, Angiotensin, Aldosteron, Urin: Natrium-Kalium-Ausscheidung, Metanephrene im Urin, Sonographie der Nieren und Nebennieren, Nierenarterienbeurteilung durch Duplexsonographie, Angiographie oder Magnetresonanztomographie</i>

Abb3.5.-1: Diagnostik bei Hypertonie, mod. nach den Leitlinien der ESC/ESH 2007,

3.6. Hypertonie: Therapie - Ziele

Im Vordergrund einer antihypertensiven Therapie steht die maximale Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Dazu gehört die Behandlung aller reversiblen Risikofaktoren und Begleiterkrankungen zusätzlich zur Blutdrucksenkung. Die Blutdruckzielwerte sollten unter 140/90 mmHg liegen, wenn toleriert auch niedriger. Für Diabetiker sollte ein Zielblutdruck unter 130/80 mmHg angestrebt werden. In der Praxis wird eine Verbesserung der Lebensqualität angestrebt, die letztlich auch die Compliance fördert [14, 78].

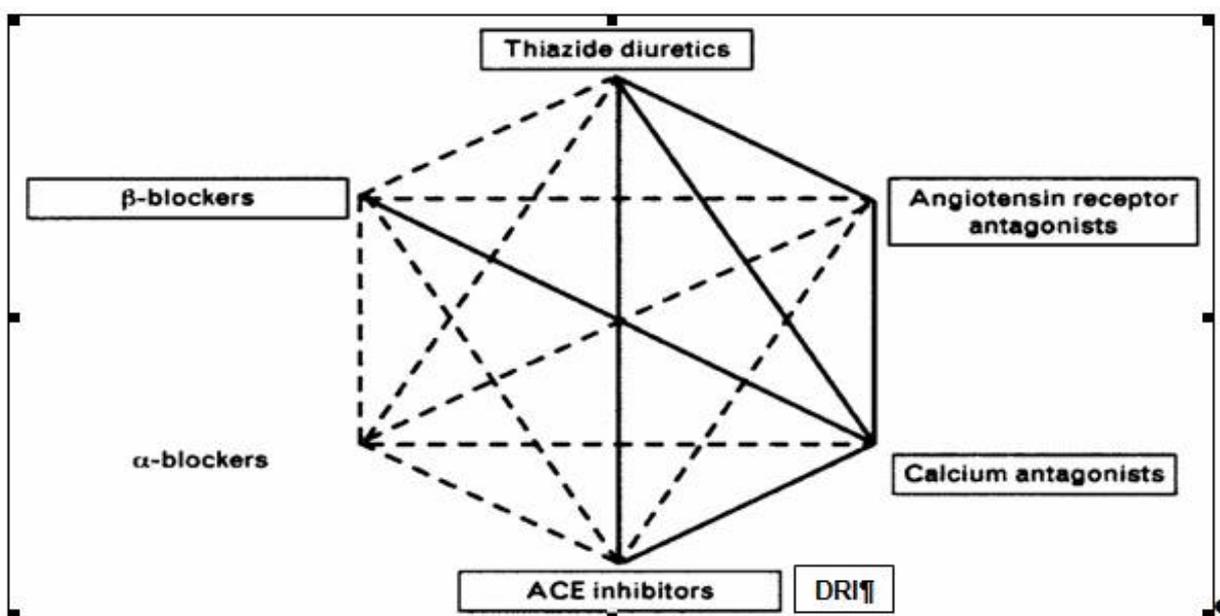


Abb. 3.6.-1: Therapieschema bei Hypertonie, mod. nach ESC/ESH-Leitlinie 2007

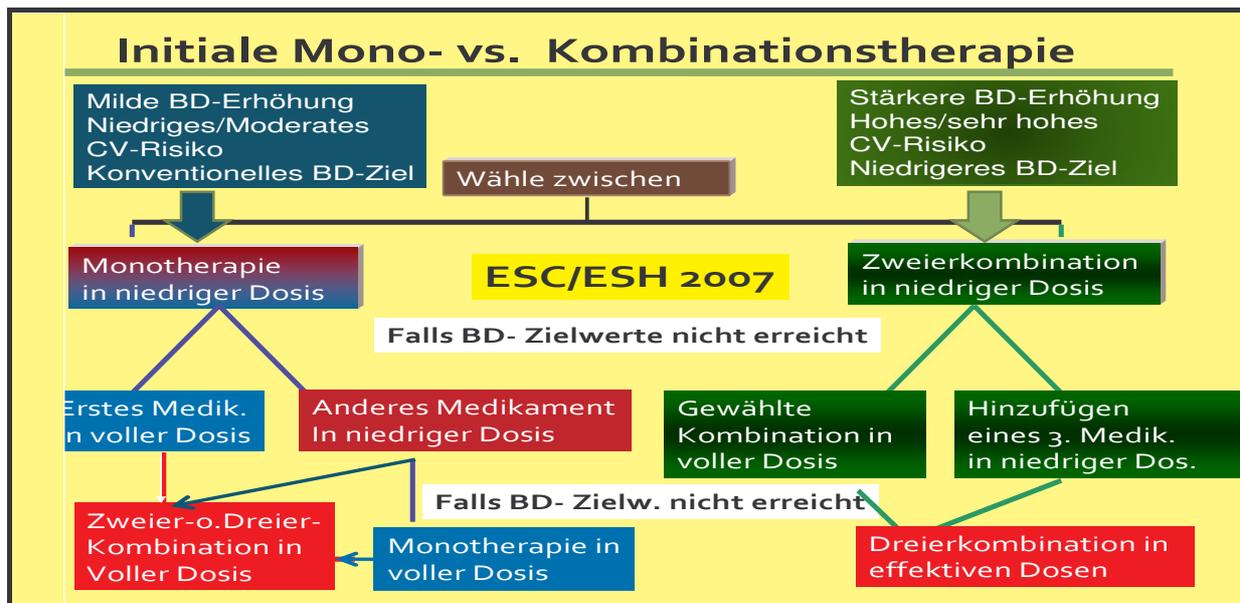


Abb. 3.6.-2: Kombinationsschema – Antihypertensiva nach ESC/ESH 2007, mod. nach Linß

Eine neue Substanzgruppe in der Reihe der Antihypertensiva stellen die direkten Renininhibitoren (DRI) dar. In Deutschland ist seit 2007 das Aliskiren zugelassen [125].

3.7. Hypertonie: Zusammenfassung

- Der systolische Blutdruck nimmt eine Schlüsselstellung in der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos ein.
- Bei Hypertonikern oberhalb des 50. Lebensjahr ist er der bedeutsamste Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.
- Beim älteren Hypertoniker überwiegt die isolierte systolische Hypertonie.
- Die Senkung der systolischen Blutdruckwerte führt zur Risikoreduzierung.
- Die Zielwerte für den systolischen Blutdruck sind schwerer zu erreichen als für den diastolischen Blutdruck.
- Eine gut verträgliche Kombinationstherapie ist erforderlich.

4. Überblick über Marker des kardiovaskulären Risikos

4.1. Klinische Marker des kardiovaskulären Risikos

Bekannt und unstrittig ist der Zusammenhang zwischen Fehlernährung, Übergewicht – insbesondere die viszerale Adipositas, Bewegungsmangel, Nikotinabusus, Geschlecht und Alter und dem Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen.

Die genetische Disposition für kardiovaskuläre Erkrankungen wird seit langem vermutet. Die aktuelle Forschung zeigt beeindruckende Ergebnisse bei der Identifikation verantwortlicher Gene.

Die Hypertonie steht bei der Betrachtung der Erkrankungen mit deutlich erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Mortalität neben dem Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen im

Vordergrund.

Bei der Risikostratifizierung kommt dem Metabolischen Syndrom die zentrale Bedeutung für das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen zu.

Kriterien für Metabolisches Syndrom : International Diabetes Federation (IDF):	
Adipositas Männer > 94 cm Taillenumfang Frauen > 80 cm Taillenumfang	
plus <u>zwei</u> weitere der Faktoren:	
Triglyzeride ≥ 150 mg/dl 1,7 mmol/l	HDL-Cholesterol Männer < 40 mg/dl 0,9 mmol/l Frauen < 50 mg/dl 1,1 mmol/l
Blutdruck RR sys. > 130 mmHg oder RR diast. > 85 mmHg	Nüchternblutzucker ≥ 100 mg/dl > 5,6 mmol/l oder diagnostizierter Typ-2-Diabetes

Abb. 4.1.-1: Definition des Metabolischen Syndroms, mod. nach IDF 2005:

http://www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf

(Nach den ESH/ESC-Leitlinien 2007 definiert sich die Adipositas bei Hypertonikern mit Taillenumfängen Männer > 102 cm, Frauen > 88 cm)

In der Pathogenese der kardiovaskulären Erkrankungen nimmt die Hypertonie eine zentrale Stellung ein. Die Nahrungsfülle in den modernen Industrieländern gepaart mit einer Bewegungsarmut führen zu Übergewicht und damit verbunden Stoffwechselstörungen. Neben der Hyperlipoproteinämie führen Insulinresistenz und Hyperinsulinämie zur Endotheldysfunktion der Gefäße.

In der Trias Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie im Zentrum und Hyperlipidämie liegen die Ursachen bei Fortschreiten der Endorganschäden für die kardiovaskulären Erkrankungen. Rauchen, Stress, Alter und hormonelle Einflüsse des Testosterons sind wesentliche Risikofaktoren, die die Ausprägung verstärken und den zeitlichen Verlauf deutlich beschleunigen.

Die komplexe Risikobeurteilung für kardiovaskuläre Erkrankungen ist nach den Leitlinien 2007 der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology detailliert beschrieben worden [78].

Einflussfaktoren für die Prognose	
Risikofaktoren <ul style="list-style-type: none"> ❖ Systolische und diastolische Blutdruckwerte ❖ Pulsdruckwerte (im Alter) ❖ Alter (m > 55 Jahre, w > 65 Jahre) ❖ Rauchen ❖ Dyslipidämie <ul style="list-style-type: none"> ➤ Cholesterol > 5,0 mmol/l (190 mg/dl) oder ➤ LDL-Chol. > 3,0 mmol/l (115 mg/dl) oder ➤ HDL-Chol. m > 1,0 mmol/l (40 mg/dl), w > 1,2 mmol/l (46 mg/dl) oder ➤ TG > 1,7 mmol/l (150 mg/dl) ❖ Nüchternblutzucker 5,6-6,9 mmol/l (102-125 mg/dl) ❖ Pathologischer Glukosetoleranztest ❖ Viszerale Adipositas (Bauchumfang: m > 102 cm, w > 88 cm) ❖ Familienanamnese für frühe kardiovaskuläre Erkrankungen (m < 55 Jahre, w < 65 Jahre) 	Subklinische Organschäden <ul style="list-style-type: none"> ❖ Elektrokardiographisch linksventrikuläre Hypertrophie (Sokolow-Lyon > 38 mm; Cornell > 2440 mm*ms) oder ❖ Echokardiographisch linksventrikuläre Hypertrophie (LVMI m > 100 g/m², w > 90 g/m²) ❖ Wanddicke der A. carotis (> 9 mm) oder Plaque ❖ Carotis-Femoralis-Pulswellengeschwindigkeit > 12 m/s ❖ Knöchel-Arm-Index < 0,9 ❖ Serumkreatininerhöhung (m > 115-133 µmol/l [1,3-1,5 mg/dl], w > 107-124 µmol/l [1,2-1,4 mg/dl]) ❖ Erniedrigte GFR (MDRD-Formel) < 60 ml/min/1,73m³ ❖ Mikroalbuminurie 30-300 mg/24h oder Albumin-Kreatinin-Ratio ≥ 22 (m) ≥ 31 (w) mg/g Kreatinin
Diabetes mellitus <ul style="list-style-type: none"> ❖ Nüchternblutzucker ≥ 7,0 mmol/l (126 mg/dl) bei wiederholten Messungen oder ❖ Postprandialer BZ > 11 mmol/l (198 mg/dl) 	Manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> ❖ Cerebrovaskuläre Erkrankungen: Ischämischer oder hämorrhagischer Insult, TIA ❖ Herzerkrankungen: AMI, Angina pectoris, Koronararteriosklerose, Herzinsuffizienz ❖ Nierenerkrankungen: Diabetische Nephropathie, Niereninsuffizienz Serumkreatinin (m > 133, w > 124 mmol/l), Proteinurie (> 300 mg/24h) ❖ Periphere arterielle Verschlusskrankheit ❖ Schwere Retinopathie (Blutungen, Exsudate, Papillenödem)
<i>Bemerkung: Das Vorhandensein von drei von fünf Risikofaktoren mit abdomineller Adipositas, erhöhter Nüchternblutzucker, RR ≥ 130/85 mm</i>	

Abb. 4.1.-2: Einflussfaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen, mod. nach Leitlinien 2007 der ESH und der ESC

4.2. Biomarker des kardiovaskulären Risikos

Eine Vielzahl von Biomarkern wurde und wird untersucht. Dabei werden die verschiedenen Prozesse, die zur Atherosklerose führen oder diese beschleunigen, betrachtet. Dazu zählen Entzündung, erhöhte Thromboseneigung, oxidativer Stress, Lipidstoffwechselstörungen. Das High-sensitivity-CrP (hsCrP) scheint nach der Datenlage einen hohen prädiktiven Wert zu haben. In einer aktuellen Arbeit von Olsen, M. et al. 2007 wird allerdings dem NT-proBNP ein höherer Vorhersagewert zugeschrieben [93].

Das hsCrP findet sich in den aktuellen Leitlinien nicht mehr als prognostischer Faktor.

Die wichtigsten Marker sind in der Tabelle Abbildung 4.2.-1 abgebildet.

Biomarker	Prospektive Studien Überzeugend?	Standardisiert Handelsüblich Prüfung notwendig?	Zusätzlich zum Lipidscreening ?	Zusätzlich zu den Framingham Risikoscore ?
Entzündung				
hsCrP	++++	+++	+++	++
sICAM-1	++	+/-	+	-
SAA	++	-	+	-
Interleukin-6	++	-	+	-
Interleukin-18	++	-	+	-
Myeloperoxidase	+	-	+/-	-
sCD40 ligand	+	-	-	-
Thrombosemarker				
tPA/PAI-1	++	+/-	-	-
Fibrinogen	+++	+/-	++	-
Homocystein	+++	+++	+/-	-
D-Dimer	++	+	-	-
Oxidativer Stress				
Oxidierter LDL	+/-	-	-	-
Fettstoffwechsel				
Lipoprotein A	+++	+/-	+/-	-
LDL-Partikelgröße	++	+/-	+/-	-
Bemerkungen: hsCrP: high-sensivity-C-reaktives Protein, LDL: Low Density Lipoprotein, PAI-1: Plasminogen Aktivator Inhibitor-1, SAA: Serum Amiloid A, t-PA: Tissue-Typ-Plasminogen-Aktivator				

Abb. 4.2.-1: Biomarker des kardiovaskulären Risikos, mod. nach Block P.C.,

Zur Abklärung einer erhöhten Thromboembolieneigung findet das Homocystein A Anwendung beim Screening, ist allerdings noch umstritten.

Für die Praxis von Bedeutung sind neben dem High-sensitivity-CrP auch der Nüchternblutzucker, HbA1C, die Lipide (Cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-Cholesterol), Triglyzeride und der Nachweis einer Mikroalbuminurie, um das Metabolisch-vaskuläre Syndrom zu identifizieren [63, 78].

Die Bedeutung des viszeralen Fettgewebes besteht in der endokrinen Aktivität. Über eine Aktivierung des Sympatikus, Freisetzung von Entzündungsmarkern und Stoffwechselmediatoren (TNF α , IGF, FGF, PAI-1, Resistin, Leptin) und einer Hyperinsulinämie charakterisiert sich das Metabolisch-vaskuläre Syndrom.

4.3. Akutmarker kardiovaskulärer Erkrankungen

Die Bestimmung von Parametern, die akute Schädigungen insbesondere des Herzmuskels anzeigen, ist seit vielen Jahren in der Praxis etabliert. Der Nachweis von Enzymen, die bei Läsionen der Myozyten freigesetzt werden, wird bei hoher Sensivität durch eine mehr oder weniger ausgeprägte Spezifität charakterisiert. Die Creatinkinase (CK), differenziert mit CK-MB (Untereinheit der CK mit den Dimeren M und B – herzmuskelspezifisch), zeigt nach 4 bis 12 Stunden myozytäre Schäden an. Das Myoglobin ist mit 2 bis 4 Stunden ein früher Marker mit einer hohen Sensivität, dagegen aber nur geringen Spezifität.

Für akute myokardiale Läsionen hat sich das kardiale Troponin (TropT, TropI) mit seiner hohen Spezifität als wichtigster Akutmarker in der Praxis etabliert.

BNP bzw. NT-proBNP (**B**rain **N**atriuretische **P**eptide, **N**-Terminal-**pro**Brain **N**atriuretische **P**eptide) ist einer der neuesten Marker, der die Diagnose der Herzinsuffizienz, insbesondere die Differenzierung der kardialen von nichtkardialen Ursachen der Dyspnoe, stützen soll [26, 74, 76, 77, 87, 89, 93, 99, 105, 127, 132, 133, 139, 140, 142, 144].

5. BNP (Brain Natriuretische Peptide, N-Terminal-proBrain Natriuretische Peptide)

5.1. Allgemeines

Die endokrinen Eigenschaften des Herzens sind bei Tierherzen seit der Mitte des letzten Jahrhunderts bekannt. Die Struktur des ANP (**A**trial **N**atriuretische **P**eptide) wurde in den achtziger Jahren entschlüsselt. Bei den folgenden Forschungen sind weitere natriuretische Peptide bekannt geworden. Das **BNP** (**B**rain **N**atriuretische **P**eptide) wurde ursprünglich im Schweinehirn isoliert, deshalb erhielt es die fälschliche Bezeichnung „Brain“. Später wurde das Herz, konkret das Ventrikelmuskulatur als Hauptsekretionsort identifiziert. Deshalb findet man in der Literatur auch die Bezeichnung **B**-Type-**N**atriuretische **P**eptide. Als drittes Peptid dieser Familie ist das **CNP** (**C**-Typ **N**atriuretische **P**eptide) bekannt, welches vor allem parakrin wirkt [50, 52, 57, 84,122].

5.2. Biochemie

Die Entstehung von ANP und BNP ist bei ähnlicher Struktur gleich. Aus einer Vorstufe, dem PräproANP (151 Aminosäuren)/PräproBNP (134 Aminosäuren) entsteht durch Abtrennen eines Signalpeptids das proANP/proBNP. Mit der Freisetzung in den Extrazellulärraum werden die

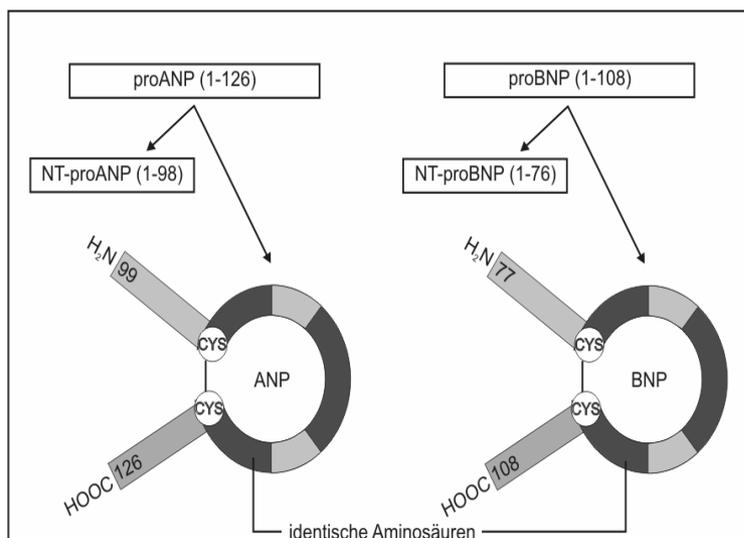


Abb. 5.2.-1: Struktur der natriuretischen Peptide sowie ihrer Vorläuferpeptide, mod. nach Onuoha et al.

biologisch inaktiven „pro“-Formen in biologisch aktive C-Fragmente und biologisch inaktive N-Fragmente gespalten [3, 47, 96, 108]. Das N-Fragment (N-Terminus) wird als N-terminales proANP (NT-proANP) bzw. N-terminales proBNP (NT-proBNP) bezeichnet. Das kürzere C-Fragment stellt das biologisch aktive ANP / BNP dar. Beide Peptide haben eine ringförmige Struktur, verbunden durch eine Disulfid-

Disulfidbrücke zurückzuführen. Nach ihrer hydrolytischen Spaltung sind diese Peptide inaktiv [3].

Nach Onuoha et al. erfolgt die Regulation der Synthese von ANP bei der Freisetzung aus den Speichervesikeln [96]. Die Freisetzung des BNP wird nach Untersuchungen von Hama et al. 1995 wahrscheinlich durch eine veränderte Expression des Gens geregelt [47].

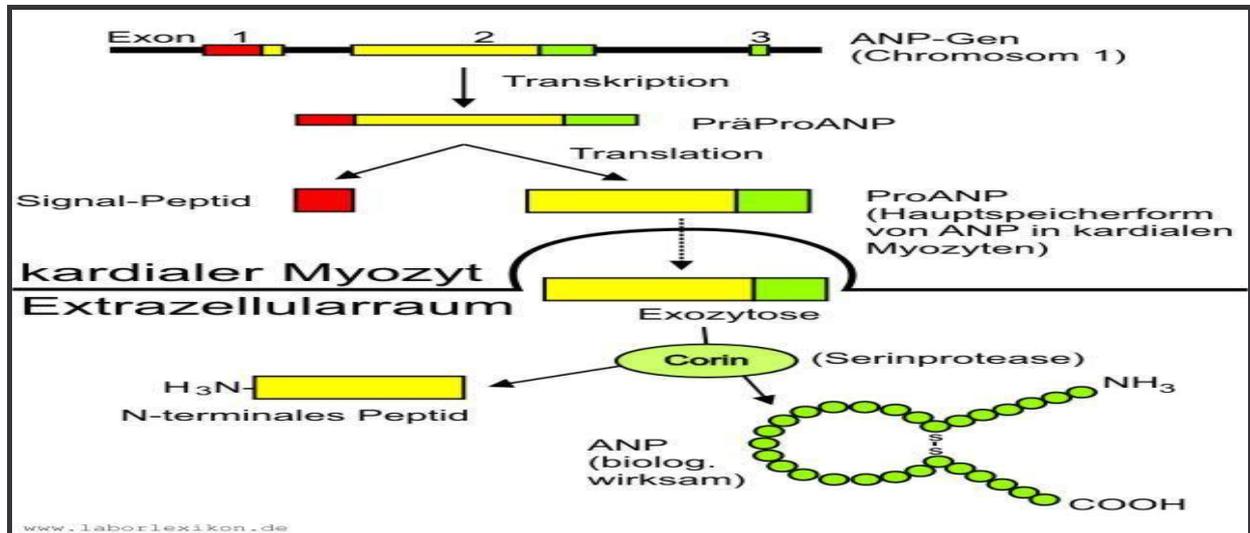


Abb. 5.2.-2: Freisetzung und Struktur des ANP sowie seiner Vorläuferpeptide, mod. nach www.laborlexikon.de

5.3. Physiologie

Kinnunen et al. beschrieben die Freisetzung von ANP und BNP als Antwort auf die Dehnung der Kardiomyozyten infolge von Volumenbelastung [24, 62]. Yasue et al. wiesen nach, dass ANP vor allem vom Vorhof- und BNP größtenteils vom Ventrikelmyokard freigesetzt wird [144]. Demnach sind erhöhte ANP-Spiegel mit einer Volumenbelastung der Vorhöfe assoziiert, während erhöhte ANP und BNP-Spiegel für eine Volumenbelastung von Vorhof- und Ventrikelmyokard sprechen [108].

Auf die Verminderung dieser Volumenüberlastung ist die Wirkung der natriuretischen Peptide gerichtet. Nach ihrer endokrinen Freisetzung binden sich die natriuretischen Peptide an spezifische Membranrezeptoren. Viele der biologisch wichtigen Wirkungen werden vom Natriuretischen Peptid Rezeptor A (NPR-A), einem Guanylatcyclase gekoppelten Rezeptor, in einer Vielzahl von Geweben ausgelöst. Nach Bindung von ANP oder BNP an den NPR-A Rezeptor wird intrazellulär Guanosintriphosphat (GTP) in zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) umgewandelt. Das cGMP besitzt potente vasodilatierende Eigenschaften und wirkt als second messenger [121]. Durch die direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur sinken Vorlast und Blutdruck.

Von den natriuretischen Peptiden ist insbesondere das BNP ein natürlicher Antagonist des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS). Durch direkte Hemmung der Renin- und Aldo-

steron-Freisetzung wirkt BNP einer Natriumrückresorption und Volumenretention entgegen [3, 7, 26]. Die beschriebenen Zusammenhänge sind in der nachfolgenden Abbildung und Tabelle zusammengefasst.

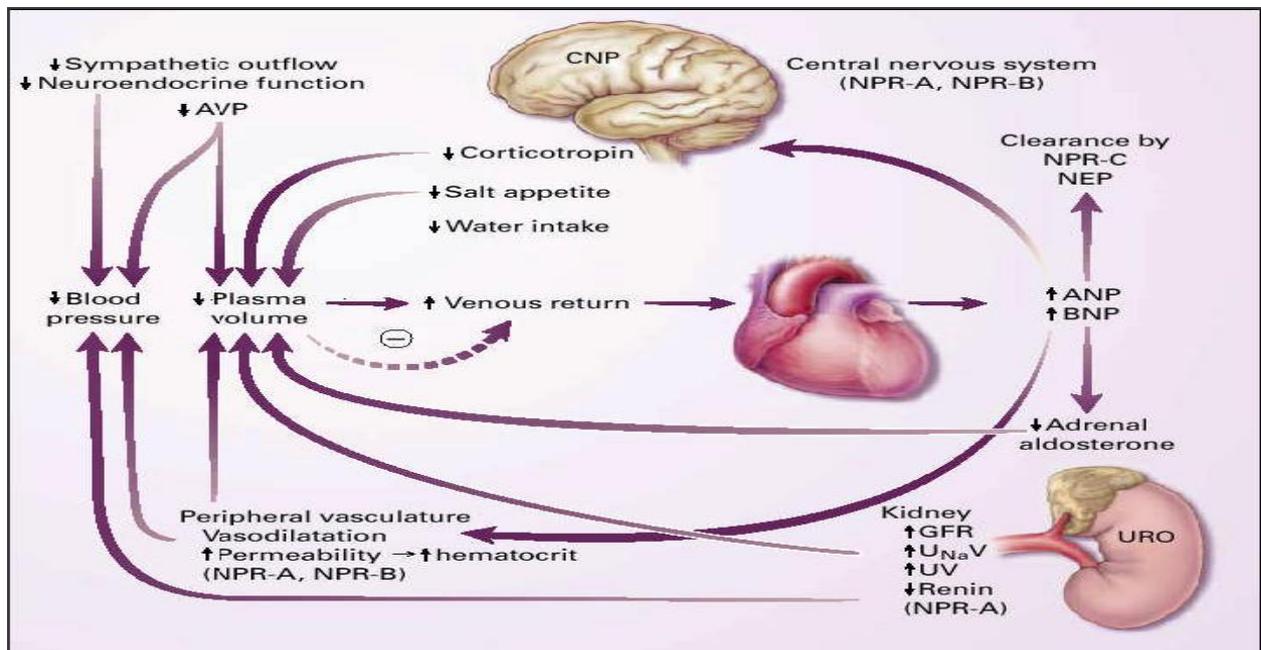


Abb. 5.3.-1: Wechselbeziehungen von ANP und BNP, mod. nach Peetz D et al.[99]

BNP-Übersicht	"Atrial Natriuretic Peptide" (ANP)	„Brain Natriuretic Peptide“ /"B-type Natriuretic Peptide" (BNP)	"C-type Natriuretic Peptide" (CNP)
Typ:	<ul style="list-style-type: none"> - kardiale Peptidhormone - enthalten alle eine 17 Aminosäuren umfassende Ringsstruktur 		
Erhöht:	<ul style="list-style-type: none"> - erhöhte Druckbelastung im Vorhof und im linken Ventrikel - neurohumorale Stimulation (Noradrenalin, Angiotensin II) 		
Funktion:	<ul style="list-style-type: none"> - Natriurese: direkte Hemmung des Na⁺-Transports in proximalem Tubulus und Sammelrohr - Diurese: Glomerulus: Dilatation der afferenten und Konstriktion der efferenten Arteriole - glomeruläre Filtrationsrate 		<ul style="list-style-type: none"> - Vasodilatation
Bildungsort:	<ul style="list-style-type: none"> - myoendokrine Zellen des Herzmuskels (hauptsächlich in Vorhöfen, geringere Bildung in Ventrikeln) 	<ul style="list-style-type: none"> - ursprünglich im Gehirn gefunden, hauptsächlich im linken Ventrikel gebildet 	<ul style="list-style-type: none"> - Gehirn - Gefäßendothelzellen - Makrophagen - Niere
Rezeptoren:	<ul style="list-style-type: none"> - NP-Rezeptoren (NPR) befinden sich in: Niere, Gefäßsystem, Herz, Lunge, Nebennieren, Gehirn, Fettgewebe, Auge, Gastrointestinaltrakt, Knochen, in der Schwangerschaft in Uterus und Plazenta 		
Aktivierung:	<u>Präkursorpeptide (Prä-pro-ANP)</u> <ul style="list-style-type: none"> - Spaltung im Herzmuskel -> Pro-ANP (126 AS) + Signalpeptid - Spaltung durch Corin (Serinprotease) in 1. biologisch aktives ANP (28 AS) 2. NT-pro-ANP (98 AS) 	<u>Präkursorpeptide (Prä-pro-BNP)</u> <ul style="list-style-type: none"> Spaltung im Herzmuskel -> Pro-BNP (108 AS) + Signalpeptid - Spaltung durch Proteasen in 1. biologisch aktive BNP (32 AS) 2. NT-pro-BNP (76 AS) 	
HWZ im Blut:	aktives ANP: 1-2 h NT-pro-ANP: länger?	aktives BNP: 20 min NT-pro-BNP: 60-120 min	

Abb. 5.3.-2: Die natriuretischen Peptide, Charakteristik, mod. nach www.laborlexikon.de

5.4. Klinische Bedeutung

Wie oben dargestellt entstehen BNP und NT-proBNP aus dem in Herzmuskelzellen gebildeten proBNP. Sie unterscheiden in ihrer biologischen Aktivität, der Aussagewert scheint gleich zu sein [53]. Deshalb sei im Folgenden nur von BNP die Rede.

Nach den Leitlinien der ESC (2005) und DKG (2005) wird ein Cutt-off von 125 pg/ml für BNP empfohlen. In der Literatur findet man jedoch noch verschiedene Angaben und Empfehlungen je nach Krankheitsbild. In den Laborempfehlungen werden für das NT-proBNP Referenzbereiche unterteilt nach Geschlecht und Alter, angegeben (Abbildung 5.4.-1).

Normbereiche	weiblich	männlich
NT-pro-BNP	unter 50 Jahre : < 155 pg/ml* 50-65 Jahre: < 222 pg/ml* (über 65 Jahre < 300 pg/ml**)	unter 50 Jahre: < 84 pg/ml* 50-65 Jahre: < 194 pg/ml* (über 65 Jahre < 300 pg/ml**)

Abb. 5.4.-1: Normbereiche des NT-proBNP (*-Laborempfehlungen, **-empirisch)

Neuere Untersuchungen sprechen dafür, dass auch *Anämien* oder *myokardiale Ischämien* zu einer vermehrten BNP Ausschüttung führen können [52, 53].

Bei *Herzinsuffizienz* aus den verschiedensten Ursachen werden erhöhte BNP-Spiegel gefunden. Allgemein gilt, je höhergradiger die Herzinsuffizienz ist, desto höher ist der Spiegel. Bei einzelnen Patienten gibt es aber auch deutliche Abweichungen. Als Suchtest ist das BNP deshalb nicht geeignet. Ein normaler Spiegel jedoch kann eine Herzschwäche mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen [10, 11, 16, 24, 45, 66, 77, 90, 104, 140, 143]. Ein Therapiemonitoring bei Herzinsuffizienzpatienten mit BNP wird für möglich gehalten [126, 140].

Paulus et al. veröffentlichten 2007 Grenzwerte für BNP (> 200 pg/ml) und NT-proBNP (> 220 pg/ml) für die Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz [146].

Dilatative Kardiomyopathien, Hypertrophe Kardiomyopathien, sowie Herzmuskelerkrankungen allgemein zeigen erhöhte BNP-Werte, die bereits in symptomlosen Stadien nachweisbar sind [48].

Bei *Herzinfarkt bzw. akutem Koronarsyndrom (ACS)* zeigten Patienten mit erhöhtem BNP-Spiegel im Durchschnitt einen schwereren Krankheitsverlauf (häufiger Rezidive, höhere Sterblichkeit) [23, 262, 121]. Das Screening mit Hilfe von BNP erlaubt nach Galasko et al. einen Hinweis auf kardiovaskuläre Erkrankungen ab einem vierfach erhöhten BNP-Wert [37].

Die *Linksventrikuläre Hypertrophie* soll mit erhöhten BNP-Werten einhergehen [132].

Der Nachweis einer *linksventrikulären Dysfunktion* soll mittels BNP sicher möglich sein, es soll die Echokardiographie ersetzen können, bzw. die Indikationsstellung erleichtern [24, 76, 132].

In einer Arbeit untersuchten Ndrepa et al. den prädiktiven Wert von NT-proBNP für Mortalität. Es wurde bei Patienten unter 60 Jahren ein minimaler Cut-of von 253 pg/ml, bei Patienten mit Vorhofflimmern ein maximaler Cut-of von 2666,0 pg/ml gefunden [147].

Bei *Vorhofflimmern* und *tachykarden Herzrhythmusstörungen* sind erhöhte BNP-Spiegel beschrieben worden [53].

Der Zusammenhang zwischen *Bluthochdruck* und erhöhten BNP-Spiegeln, vor allem bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie, ist wahrscheinlich gezeigt worden. Eine direkte Korrelation zwischen der Höhe der Blutdruckwerte und BNP ist jedoch nicht erkennbar [19, 27]. Erhöhte BNP-Spiegel liegen bei *pulmonaler Hypertonie* vor [53, 99].

Bei *Niereninsuffizienz* kann die Flüssigkeitsüberladung des Körpers zu ansteigenden BNP-Spiegeln führen. Ob ein verminderter Abbau des BNP ebenfalls eine Rolle spielt, ist ungeklärt. Die Beurteilung des BNP-Spiegels bezüglich Herzschwäche ist also bei Nierenversagen schwieriger. Bis zu einem Kreatininspiegel von 200 $\mu\text{mol/l}$ (=2.26 mg/dl) sollen der Einfluss des Nierenschadens auf das BNP nicht entscheidend sein und man kann sich nach den üblichen Referenzbereichen richten [90]. Apple et al. fanden bei Dialysepatienten erhöhte BNP-Konzentrationen.

Die *Leberzirrhose* führt oft zur Flüssigkeitsüberladung des Körpers, was den BNP-Spiegel erhöht. Ein verminderter Abbau des BNP könnte auch eine Rolle spielen. Die Beurteilung des BNP-Spiegels bezüglich Herzschwäche ist also bei Leberzirrhose schwieriger [53].

Eine *Körperliche Belastung* führt kurzfristig zu Erhöhungen (ca. 1h lang). Eine Blutabnahme nach Ergometrie kann erhöhte Werte zeigen. Diese Erhöhung kann nicht als Zeichen einer Herzinsuffizienz gewertet werden [53]. Bei extremen körperlichen Belastungen (Ultramarathonläufern - 100km!) fand man in einer Studie Anzeichen der Zerstörung von Herzmuskelzellen (Erhöhung von cTroponin) und parallel dazu Erhöhungen des BNP [46, 53].

Bei *cerebrovaskulären Ereignissen, Insulten, Subarachnoidalblutungen* wurden erhöhte BNP-Werte gefunden. Drei Hypothesen wurden in den letzten Jahrzehnten entwickelt, um Hyponatriämien bei akuten Hirnerkrankungen zu erklären. Erstens das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), das eine Dilutionshyponatriämie verursacht; zweitens eine Abnahme des extrazellulären Natriums und eine Zunahme des intrazellulären Kaliums bedingt durch eine Hemmung der Na^+/K^+ -ATPase; und drittens das so genannte zerebrale Salz-Verlustsyndrom, charakterisiert durch eine gesteigerte Natriurese und Diurese, die zu einer negativen Natriumbilanz führen [4].

Christoffersen et al. beschreiben bei Diabetikern den Effekt auf die Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP wie folgt: Erhöhung bei Frauen, mit zunehmendem Alter, Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, linksventrikulärer systolischer und diastolischer Dysfunktion, Nieren- und Leberinsuffizienz, Insulintherapie. Senkung bei: Adipositas, ACE-Hemmer, Betablocker- und Diuretikatherapie [15].

Über das Vorkommen und die Bedeutung erniedrigter BNP-Spiegel ist wenig bekannt. Unerwartet niedrige Werte findet man bei übergewichtigen Patienten. Diese zeigen bei Herzschwäche niedrigere BNP-Spiegel als man erwarten würde. Warum, ist noch nicht ganz klar [99].

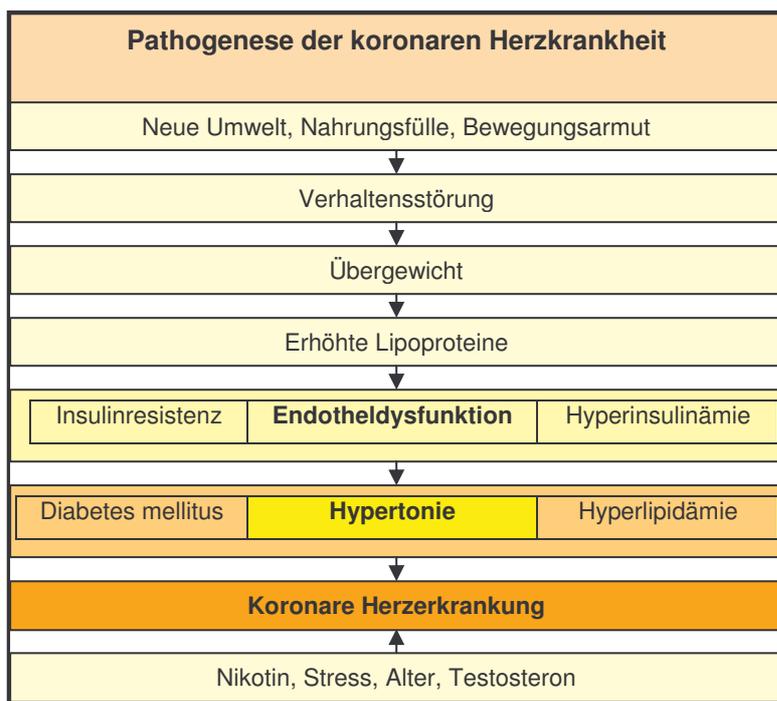
Zurzeit sind die Erkenntnisse über die Pathophysiologie der natriuretischen Peptide noch zu unzureichend, um sichere Aussagen über die klinische Relevanz erhöhter Plasma-Konzentrationen bei Risikostratifizierung kardiovaskulärer Erkrankung bei Patienten mit Blutdruckregulationsstörungen machen zu können. Die vorliegende Arbeit soll die diagnostische Wertigkeit bei Blutdruckregulationsstörungen näher betrachten.

6. Manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen bei arterieller Hypertonie

6.1. Koronare Herzkrankheit

Als häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität in den Industrieländern soll hier kurz auf die koronare Herzkrankheit eingegangen werden.

In der Bundesrepublik Deutschland erleiden jährlich etwa 680.000 Menschen ein akutes Koronarsyndrom [120]. Nach der aktuellen Definition werden darunter die instabile Angina pectoris (IAP), ein akuter Myokardinfarkt mit ST-Elevation (STEMI) oder auch ohne ST-Streckenhebung (NSTEMI) zusammengefasst. Die koronare Herzkrankheit ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Sie ist ein multifaktorielles Krankheitsbild, das die Herzkranzarterien isoliert oder diffus befällt und unterschiedlich schnell progredient verläuft. Bedingt durch flusslimitierende Koronarstenosen kommt es zu einem Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf. Schweregrad und Dauer der hierdurch hervorgerufenen Ischämie bestimmen die Manifestation in Form von stabiler oder instabiler Angina pectoris, stummer Myokardischämie, ischämisch bedingter Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und akutem Myokardinfarkt. Die Pathogenese ist in der Abbildung 6.1.-1 dargestellt.



men die Manifestation in Form von stabiler oder instabiler Angina pectoris, stummer Myokardischämie, ischämisch bedingter Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und akutem Myokardinfarkt. Die Pathogenese ist in der Abbildung 6.1.-1 dargestellt.

Deutlich wird die zentrale Stellung der Hypertonie. In dieser Arbeit sollen die Einflussfaktoren, die das kardiovaskuläre Risiko beschreiben, insbesondere der Stellenwert des NT-proBNP, geprüft werden.

Abb. 6.1.-1: Pathogenese der Atherosklerose

Deshalb wird im Folgenden auf die Herzfunktion eingegangen.

6.2. Systolische und diastolische Herzfunktion

6.2.1 Herzinsuffizienz: allgemein

Im Jahr 2006 verstarben nach den Angaben des Statistischen Bundesamtes in Deutschland insgesamt 14.721 Männer und 32.358 Frauen an den Folgen der Herzinsuffizienz. Diese Diagnose nimmt bei den Männern den dritten Platz, bei den Frauen den zweiten Platz in der Statistik der Todesursachen ein [120].

Die Betrachtung des Stellenwertes von NT-proBNP bei Hypertonikern bei kardiovaskulären Erkrankungen erfordert einen kurzen Überblick über die Formen der Herzinsuffizienz. Patienten mit Herzinsuffizienz lassen sich in zwei Kategorien, die mit systolischer und die mit diastolischer Herzinsuffizienz, einteilen. Zwischen beiden Formen gibt es erhebliche pathophysiologische, epidemiologische und therapeutische Unterschiede.

6.2.2. Definition systolische Herzinsuffizienz

Bei der systolischen Herzinsuffizienz besteht eine Beeinträchtigung der Pumpfunktion und damit der Auswurfleistung des Herzens [4, 18, 92, 97]. „Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe mit genügend Blut und damit Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen“ [51].

Klinisch definiert sich die Herzinsuffizienz als ein komplexes Syndrom, welches aus jeder funktionellen oder strukturellen kardialen Funktionsstörung resultieren kann, welche die Fähigkeit der Ventrikel sich zu füllen oder Blut auszuwerfen beeinflusst. Als Folge davon geht die manifeste Herzinsuffizienz mit den typischen Symptomen „(Belastungs-) Dyspnoe“, „Müdigkeit“ und „Flüssigkeitsretention“ einher [54].

Die klinische Einteilung nach den vier Kriterien der New York Heart Association hat sich in der Praxis etabliert.

Kriterien	NYHA 0	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Klinik	Keine Symptome	Dyspnoe bei stärkerer Belastung	Dyspnoe bei moderater Belastung	Dyspnoe bei geringer Belastung	Dyspnoe in Ruhe

Tab. 6.2.2.-1: NYHA-Kriterien

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) unterscheidet in ihrer aktuellen Leitlinie zur Herzinsuffizienz zwischen einer akuten und einer chronischen Form [123]. Zur akuten Form werden dabei sowohl das de novo Auftreten als auch die akute Dekompensation des chronischen Zustands gezählt. Charakterisiert ist diese Form durch eine Lungenstauung einschließlich Lungenödem bis zum kardiogenen Schock. Die chronische Herzinsuffizienz wird definiert als Zustand, in dem neben den Symptomen der Herzinsuffizienz auch der objektive Nachweis

einer kardialen Dysfunktion durch die Echokardiographie festzustellen ist. Die bestehende Symptomatik muss sich bei Durchführung einer entsprechenden Therapie bessern [123]. 2005 wurde in der Leitlinie der American Heart Association in Kooperation mit dem American College of Cardiology eine weitere Einteilung vorgeschlagen, die sich an prognostischen Kriterien der Herzinsuffizienz orientiert und auch asymptomatische Formen berücksichtigt [54]. Beide Einteilungen der Herzinsuffizienz ergänzen sich gut.

Stadien	Stadium A	Stadium B	Stadium C	Stadium D
Charakteristik	Hohes Risiko, aber weder eine strukturelle Herzkrankheit noch Symptome	Strukturelle Herzkrankheit, aber noch keine Symptome der Herzinsuffizienz	Strukturelle Herzkrankheit und frühere oder gegenwärtig vorhandene Symptome	Schwer therapierbare Herzinsuffizienz, die eine spezielle Intervention erfordert

Tab. 6.2.2.-2: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der aktuellen Leitlinie der AHA und ACC [50].

Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind in allen Teilen des Herz-Kreislaufsystems zu finden. Entsprechend kommt es je nach ursächlich geschädigtem Anteil zu mehr oder weniger stark ausgeprägten Symptomen [13, 32, 33].

6.2.3. Pathophysiologie der systolischen Herzinsuffizienz

Die Pathophysiologie der systolischen Herzinsuffizienz charakterisiert sich durch die eingeschränkte Fähigkeit der Myofibrillen sich gegen Last zu verkürzen. Die Dilatation des Ventrikels geht mit vergrößerten Ventrikelvolumina und verminderter Kontraktilität einher. Die Folge ist ein geringerer Auswurf von Blutvolumen. Dies führt letztlich zur Leistungsminderung des Organismus. Die neurohumorale Übersimulation führt im Weiteren zu vermehrtem Zelltod (Apoptose) und progredienten strukturellen und funktionellen Störungen [18, 32].

6.2.4. Definition diastolische Herzinsuffizienz

Die diastolische Herzinsuffizienz definiert einen Zustand, in dem die aktive Relaxation und / oder die passive Dehnbarkeit des Myokards gestört sind. Die benötigte Pumpleistung kann nur durch pathologisch erhöhte Füllungsdrücke gewährleistet werden [6, 18, 32, 33, 59, 123]. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist annähernd normal und liegt über 45% bis 50% [32, 33, 131]. Die Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz ist stark altersabhängig und wird bei über 60-jährigen mit 21 % und bei über 70-jährigen mit 35 % bis 42 % aller Patienten mit dem klinischen Bild der Herzinsuffizienz angegeben [6, 32, 131].

In der Praxis findet folgende Einteilung der diastolischen Funktionsstörung Anwendung (Abbildung 6.2.4.-1).

normal	Funktionsstörung Grad I	Funktionsstörung Grad II	Funktionsstörung Grad III
normale diastolische Funktion	Relaxationsstörung, abnorme Relaxation	Pseudonormales Füllungsmuster	Restriktives Füllungsmuster

Abb. 6.2.4.-1: Schweregrade der diastolischen Funktionsstörung

6.2.5. Pathophysiologie der diastolischen Herzinsuffizienz

Bei der diastolischen Herzinsuffizienz liegt eine eingeschränkte oder verloren gegangene Fähigkeit der Myofibrillen vor, sich nicht schnell genug oder vollständig zu relaxieren. Die ventrikuläre Füllung ist verzögert, inkomplett, die linksatrialen Drücke sind erhöht. Als Folge reduzieren sich die Ventrikelvolumina bei höheren Füllungsdrücken [8]. Die systolischen Funktionsparameter sind normal.

Die diastolische Dysfunktion beschreibt die asymptotische Vorstufe der diastolischen Herzinsuffizienz mit asymptotischer Störung der Relaxation und/oder Compliance. Sie ist durch die Echokardiographie erfassbar. Die linksventrikuläre Pumpfunktion ist normal.

Die diastolische Herzinsuffizienz ist die symptomatische Stufe, welche aus einer diastolischen Dysfunktion entstehen kann und bei der neben der abnormen diastolischen Funktion auch die typischen Symptome der Herzinsuffizienz, vor allem die Dyspnoe, bestehen. Bei der diastolischen Herzinsuffizienz kann die linksventrikuläre systolische Funktion normal sein [58].

Obwohl die diastolischen Eigenschaften „Relaxation“ und „Compliance“ zwei unterschiedliche Charakteristiken bezeichnen, werden sie im klinischen Sprachgebrauch oft synonym verwendet. Jedoch kann jede für sich unter verschiedenen Bedingungen gestört sein und dadurch über eine asymptotische diastolische Funktionsstörung zu einer manifesten diastolischen Herzinsuffizienz führen. Auch eine Kombination von Relaxations- und Compliance-Störung ist möglich. Bei der *Störung der Relaxation* ist die aktive, energieabhängige Entspannung des kontrahierten Myokards eingeschränkt. Dabei sind mehrere Mechanismen von Bedeutung. Erstens kann der Abfall des zytosolischen Calciums durch eine verzögerte Aufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum gestört sein [97]. Dies lässt sich bei einer akuten Nachlasterhöhung und fehlender Anpassungshypertrophie, beispielsweise bei einer Blutdruckkrise bei arterieller Hypertonie, mit konsekutiv steigendem linksventrikulären Druck und Wandspannung nachweisen [41, 141]. Eine wichtige Rolle spielt auch das verringerte myokardiale Sauerstoffangebot infolge der kompensatorischen Myokardhypertrophie bei einer arteriellen Hypertonie. Diese kommt durch den infolge der vergrößerten Muskelmasse, Muskulatur und Bindegewebe, erhöhten Sauerstoffbedarf und die nur begrenzt steigerbare Koronarperfusion zustande. Ein weiterer Mechanismus, der die diastolische Relaxation verschlechtert, ist die uneinheitliche zeitliche und regionale Verteilung der Inaktivierung der Myofibrillenverkürzung [80]. Sowohl regionale Unterschiede der Geschwindigkeit und maximalen Myofibrillenverlängerung als auch zeitliche Unterschiede im Beginn der Relaxation interferieren mit der diastolischen Füllung [18, 113]. Dieser Effekt ist beispielsweise bei der hypertrophen oder der dilatativen Kardiomyopathie überaus relevant [114]. Die *Compliance* bezeichnet die passive Dehnbarkeit des Myokards. Sie ist vor allem in der

späten Diastole von Bedeutung, wenn der Ventrikel zunehmend gedehnt wird. Bei Einschränkungen der Compliance läuft die Diastole häufig inkomplett ab. Die Folge ist ein schneller ventrikulärer Druckabfall, dem nach schnellem Wiederanstieg ein hoher enddiastolischer Druck folgt [127]. Um die benötigten höheren Füllungsdrücke gewährleisten zu können, kommt es zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit konsekutiver Volumenbelastung [6, 18, 80]. Durch Angiotensin II und Aldosteron wird aber auch das kardiale Remodeling mit Hypertrophie und Untergang von Kardiomyozyten (Apoptose) sowie Zunahme der extrazellulären Matrix induziert [6, 18, 80]. Die zunehmende Fibrosierung, Wandhypertrophie und zelluläre Unordnung bewirkt eine Abnahme der Compliance [80].

Bei einer überkompensatorischen Erhöhung des Füllungsdrucks und sinkender Compliance steigt die frühdiastolische Füllung wieder an und führt zu einer Abschwächung des durch die atriale Kontraktion bedingten Einstroms. Dadurch erscheint das transmitrale Einstromprofil wieder normal [39]. Darum wird dieses Stadium auch als *Pseudonormalisierung* bezeichnet [80, 143]. Durch akute Vorlastsenkung im Rahmen eines Valsalva-Manövers wird die Druck-Volumen-Kurve nach unten verschoben. Dadurch wird ein Abfall der frühdiastolischen und ein kompensatorischer Anstieg der atrialen Füllung bewirkt, wodurch das Einstromprofil der eingeschränkten Relaxation vorübergehend demaskiert werden kann [41].

Zur *Restriktion* kommt es durch fortschreitendes Remodeling und einer weiteren Compliance-Abnahme. Der weiter ansteigende Vorhofdruck verursacht einen starken frühdiastolischen Einstrom. Bei diesem restriktiven Füllungsmuster ist das Verhältnis von frühdiastolischem zu atrialem Einfluss (E/A-Ratio) > 2 [80]. Der Nachweis dieser *Restriktion* erfolgt sicherer durch die zusätzliche Bestimmung der E'/A' -Ratio und des E/E' -Verhältnisses [88].

6.2. Bestimmung der diastolischen Herzinsuffizienz

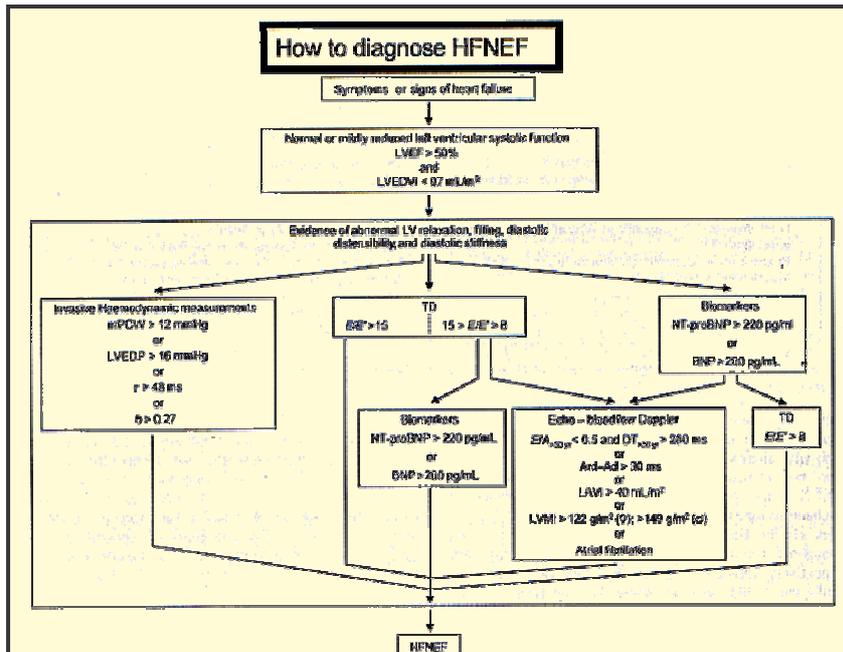
Nach Vasan und Levy [131] wurde 2000 das folgende Vorgehen zur sicheren Diagnosestellung einer diastolischen Herzinsuffizienz empfohlen:

1. Nachweis des Vorliegens einer Stauungs-Herzinsuffizienz durch Vereinbarkeit der Symptome mit apparativer Diagnostik wie Röntgen-Thorax, Laborparameter oder Spiroergometrie. Durch die Europäische Arbeitsgemeinschaft für diastolische Herzinsuffizienz [33] wird dazu als Kriterium eine unter $25 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ reduzierte Sauerstoff-Aufnahme bei einer von 20 W beginnenden und pro Minute um 10 W gesteigerten Fahrradergometer-Belastung empfohlen.
2. Nachweis einer ungestörten Pumpfunktion im zeitlichen Zusammenhang zum klinischen Beschwerdebild durch Echokardiographie oder Herzkatheter.
3. Objektiver Nachweis der diastolischen Dysfunktion [131].

Bei Beachtung dieses Ablaufes kann die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer diasto-

lischen Herzinsuffizienz geschätzt werden. Eine definitive diastolische Herzinsuffizienz wird festgestellt, wenn neben den Symptomen der Herzinsuffizienz auch eine normale Pumpfunktion und eine abnorme Relaxation nachgewiesen werden [31, 131].

Nach einer gemeinsamen Veröffentlichung zur Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz 2007 der europäischen Gesellschaften für Herzinsuffizienz und Echokardiographie in der ESC wird unter Berücksichtigung invasiver Methoden, der Echokardiographie und von BNP/NT-proBNP die Diagnosestellung beschrieben (s. Abbildung 6.3.-1).



(HFNEF-Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion, LVEDVI-LV enddiastolischer Volumenindex, mPCW-mittlerer Pulmonalkapillardruck, LVEDP-LV enddiastolischer Druck, τ -Zeitkonstante der LV Relaxation, β -Konstante der LV Steifigkeit, TD-Tissue Doppler, E-frühe Mitraleinstromflussgeschwindigkeit, E'-frühe Myokardgeschwindigkeit (TD), E/A'-Verhältnis der frühen zur atrialen LV-Füllung, DT-Dezelerationszeit der frühen LV-Füllung, LVMi-LV Masseindex, LAVI-linksatrialer Volumenindex, Ard-Dauer des umgekehrten pulmonalvenösen atrialen Rückflusses, Dauer der A-Welle im Mitralisdoppler)

Abb. 6.3.-3: Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz, nach Paulus et al., Konsens der Heart Failure und Echocardiography Associations der ESC 2007 [146]

Da die Europäische Arbeitsgruppe für diastolische Herzinsuffizienz [33] auch die Echokardiographie empfiehlt, hat sich dieses bildgebende Verfahren in der Diagnostik von diastolischen Funktionsstörungen etabliert [31]. In den Leitlinien der Europäischen Arbeitsgemeinschaft für diastolische Herzinsuffizienz werden verschiedene Parameter des transmitralen Einstrom-Musters empfohlen.

normale diastolische Funktion	Relaxationsstörung	Pseudonormales Füllungsmuster	Restriktives Füllungsmuster
E/A > 1 / $\geq 0,9^*$	E/A < 1	E/A 1 – 1,5	E/A > 1,5
DT (ms) < 220 / < 240*	DT (ms) > 220	DT (ms) 150 - 200	DT (ms) < 150
IVRT < 100 / > 100*	IVRT > 100	IVRT 60 - 100	IVRT < 60
E'/A' > 1 / $\geq 1^*$	E'/A' < 1	E'/A' < 1	E'/A' < 1
E/E' < 10 / < 8*	E/E' > 8 (bis 15)	E/E' > 8 (bis 15)	E/E' > 8 (bis 15)

Abb. 6.3.-1: Echokardiographische Charakteristik der diastolischen Funktionsstörung, mod. nach Kunert und Ulbricht, Praktische Echokardiographie

(E – Mitraleinstromflussgeschwindigkeit; A – atrialer Einstrom; DT – Dezelerationszeit der E-Welle; IVRT – isovolumetrische Relaxationszeit E' und A' Mitralringspitzenengeschwindigkeiten im Tissue Doppler Imaging; * altersangepasste Werte > 55 Jahre, die E/E'- Quotienten sind nach aktuellen Empfehlungen eingefügt [88])

Dieser Empfehlung zufolge sollte das Verhältnis aus frühdiastolischem zu vorhofkontraktionsbedingtem Einstrom (E/A-Verhältnis) und Dezelerationszeit der E-Welle (DT) bestimmt werden.

Die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) wird gemessen als Zeitdauer vom Ende des transaortalen Ausstroms bis zum Beginn des transmitralen Einstroms [33, 65].

Für diese Parameter ist aber ein U-förmiger Verlauf bei zunehmender Schwere der diastolischen Funktionsstörung charakteristisch. Nach einem initialen Abfall der E/A-Ratio und einer Verlängerung der isovolumetrischen Relaxationszeit kommt es im Stadium der Pseudonormalisierung wieder zu einem Anstieg des E/A-Verhältnisses mit Abfall der IVRT und somit zu einem scheinbar normalen Einflussprofil [31, 40]. Im Stadium der Restriktion ist die E/A-Ratio pathologisch erhöht und die isovolumetrische Relaxationszeit noch weiter verkürzt [112]. Bei steigendem linksatrialem Druck wird auch der Blutfluss in den Pulmonalvenen beeinflusst. Das Verhältnis von systolischem zu diastolischem Fluss in der rechten Pulmonalvene schwankt beim Gesunden altersabhängig zwischen 1,0 bei unter 30-jährigen und 1.7 bei über 50-jährigen [33, 34]. Mit zunehmender Störung der diastolischen Funktion steigt dieser Index zunächst an, um im Stadium der Pseudonormalisierung und Restriktion wieder abzufallen und niedrigere Werte als bei Gesunden anzunehmen [33].

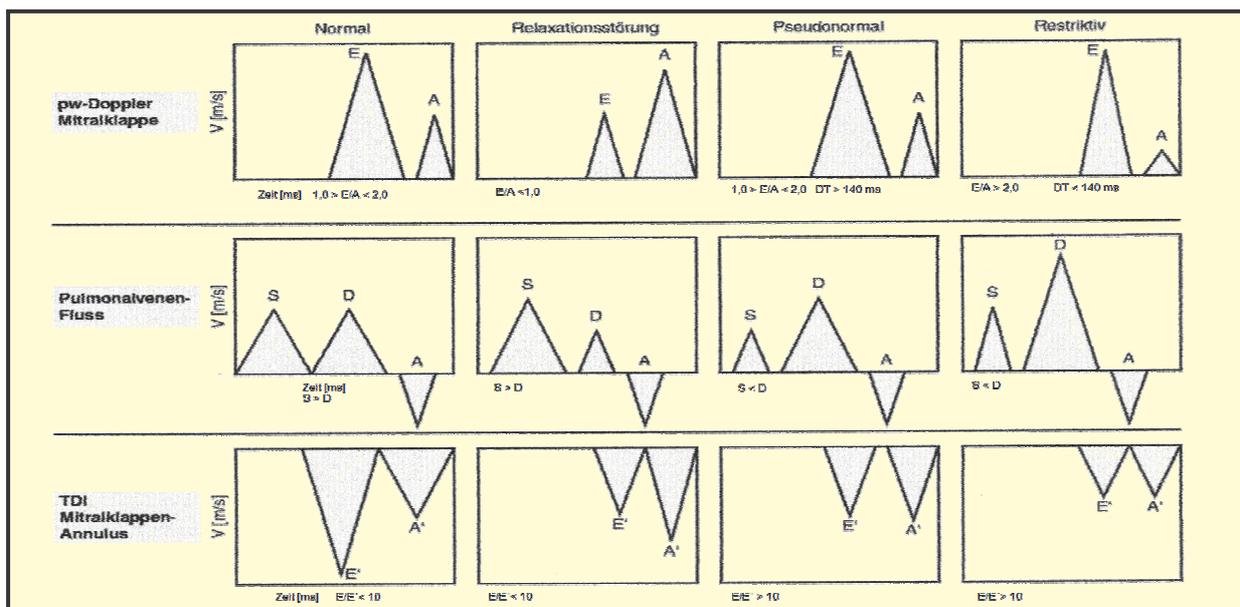


Abb. 6.3.-2: Schematische echokardiographische Charakteristik der diastolischen Funktionsstörung, mod. nach Kunert und Ulbricht, Praktische Echokardiographie

(E – Mitraleinstromflussgeschwindigkeit; A – atrialer Einstrom; S - pulmonale Flussgeschwindigkeit in der Systole; D – pulmonale Flussgeschwindigkeit in der Diastole; A – atrialer Rückstrom; E' und A' – Mitralklappenringgeschwindigkeiten im Tissue Doppler Imaging)

Beim „**T**issue **D**oppler **I**maging“ (TDI) wird die Bewegungsrichtung und -geschwindigkeit farblich codiert. Farbliche Abstufungen ermöglichen bereits visuell eine Erkennung von Geschwindigkeitsunterschieden. Spezielle Analyseprogramme ermöglichen die exakte Messung der Gewebegeschwindigkeit und Beurteilung sowohl der systolischen wie der diastolischen Funktion [35]. Für die Praxis der Beurteilung der diastolischen Funktion haben die Ermittlung der E'/A'-Ratio und des E'/E'-Quotienten eine entscheidende Bedeutung gewonnen [88].

Zu erwähnen sind invasive Methoden zur Beurteilung der diastolischen Funktion, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll.

7. Patienten, Material und Methoden

7.2. Patienten – Ein- und Ausschlusskriterien

In die Untersuchung wurden Patienten eingeschlossen, die im Intervall vom 01.05.2006 bis 31.05.2007 in der Klinik Hennigsdorf mit bekanntem/anbehandeltem oder neu manifestiertem Hypertonus stationär wegen einer hypertensiven Krise (systolischer Blutdruck > 180 mmHg mit Symptomen der Endorgane) oder hypertensiven Entgleisung (symptomlos, systolischer Blutdruck > 200 mmHg) aufgenommen wurden. Patienten mit folgenden Komorbiditäten wurden eingeschlossen:

- Klinisch manifeste oder nicht manifester Herzinsuffizienz
- Klinisch nicht manifeste koronare Herzkrankheit (KHK)
- Diabetes mellitus - nicht entgleist
- Niereninsuffizienz
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) – nicht exazerbiert
- Pulmonale Hypertonie – nicht dekompensiert
- Nierenerkrankungen, Nebennierenkrankungen Nierenarterienstenosen

Der Ausschluss erfolgte bei:

- Akutem Koronarsyndrom, akutem Myokardinfarkt
- Entzündliche Erkrankungen des Herzens und der Klappen
- Dekompensierte Vitien
- Kardiomyopathien
- Entgleister Diabetes mellitus
- Exazerbierte COPD
- Dekompensierte pulmonale Hypertonie

Nach Prüfung der Kriterien erfolgte am zweiten Behandlungstag die Entscheidung über den Einschluss in die Studie. Nach Aufnahme ist bei allen Patienten eine den klinischen Erfordernissen entsprechende Therapie nach den gültigen Leitlinien eingeleitet worden, unabhängig von der Entscheidung über den Ein- bzw. Ausschluss in die Untersuchung.

7.3. Patienten-Aufnahmeuntersuchung

Dem klinischen Standard entsprechend erfolgte die Erhebung einer vollständigen Anamnese und des Status. Als Aufnahmekriterium wurde der Blutdruck festgelegt. Die Blutdruckentgleisung definiert sich in Blutdruckwerten von systolisch > 200 mmHg vor (ambulant) oder bei stationärer Aufnahme, hypertensive Krise mit Blutdruckwerten > 180 mmHg und Endorgansymptomen. Die

Aufnahmesymptomatik wurde insbesondere nach den Symptomen der Endorganschäden festgehalten. Bei der klinischen Untersuchung wurden Zeichen der Herzinsuffizienz nach den NYHA-Kriterien festgehalten, besonders vermerkt wurden Zeichen wie Unterschenkelödeme und der pulmonale Auskultationsbefund.

Der Herzrhythmus wurde nach Elektrokardiographiebefund festgehalten.

7.4. Patienten- Blutdruckmessung

Der Einschluss in die Untersuchung wurde durch Blutdruckwerte festgelegt, die bei Erstkontakt durch medizinische Personen (Hausarzt, Rettungsdienst, Notarzt etc.) ermittelt wurden. Der „Aufnahmeblutdruck“ ist der Wert des Blutdruckes, der bei unmittelbarer Aufnahme in die Klinik gemessen wurde.

Definiert ist der „Abnahmeblutdruckwert“ als unmittelbar vor der Blutentnahme zur NT-proBNP-Bestimmung ermittelter Blutdruck.

Bei allen Patienten sind 24-Stunden-Blutdruckmessungen durchgeführt worden. Zur Anwendung kamen 24-Stunden-Blutdruckmessgeräte „Tracker NIBP“[®] (Fa. Reynolds Medical).

7.5. Patienten- Röntgenuntersuchungen

Für die Untersuchungen und Befundung wurden die Standartröntgenuntersuchungen bei Aufnahme herangezogen. Für die Analyse waren die Beurteilung der Herzkonfiguration, hier insbesondere die radiologische „Vergrößerung“, als auch Zeichen einer „pulmonalen Stauung“ von Bedeutung, wie sie im klinischen Alltag bei der Beurteilung Anwendung finden.

7.6. Patienten- Echokardiographie

Alle Patienten wurden echokardiographisch untersucht. Nach echokardiographischen Richtlinien wurden Klappen, Ventrikelkinetik, die linksventrikuläre Masse nach Muskelmasseindex (Norm: Männer < 100 g/m², Frauen < 90 g/m², nach Flachskampf, Praxis der Echokardiographie [88]), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpson, die diastolische Funktion mit Bestimmung

der E/A-Ratio und E' / A'-Ratio mit Hilfe des Tissue-Doppler-Imaging durchgeführt. Bei den Untersuchungen wurden Geräte „Toshiba Aplio“[®] und „Toshiba Xario CV“[®] mit dem Standard 3 MHz-Schallkopf (PST 30 BT) verwendet.

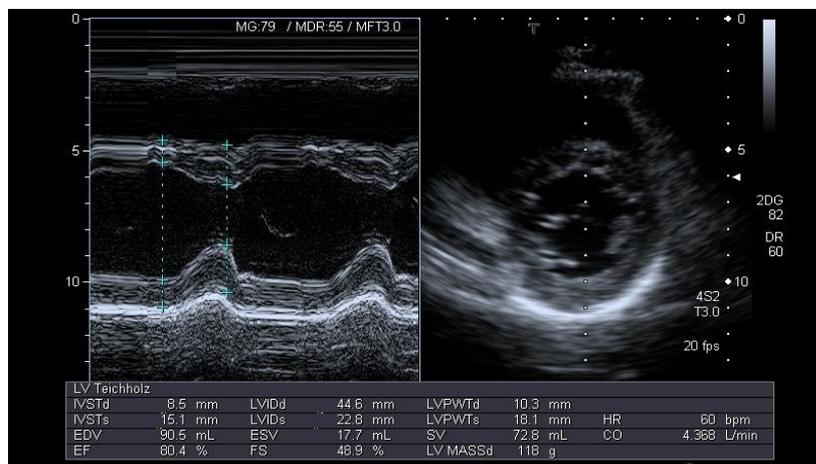


Abb. 7.6.-1: Echokardiographie - LV-Masse-Bestimmung

7.7. Patienten- Laboruntersuchungen

Die bei dieser Untersuchung verwendeten Laborergebnisse (Troponin I, C-reaktives Protein, Kreatinin) wurden im Kliniklabor („Cobas“[®], Fa. Roche Diagnostics) routinemäßig abgearbeitet, sofern die Indikation zur Bestimmung bei den einzelnen Patienten gestellt bzw. der Einschluss in die Studie erfolgt war.

Zur Beschreibung der Nierenfunktion erfolgte die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate nach der vereinfachten MDRD-Formel. Die Referenzen sind in der Abbildung 7.7.-1 aufgeführt. Die Abnahme der NT-proBNP-Probe erfolgte nach Studieneinschluss innerhalb von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme, um eine Blutentnahme „in Ruhe“, am Morgen zu gewährleisten. Stressfaktoren, körperliche Belastung und mögliche akute myokardiale Ischämien bzw. entzündliche Herzerkrankungen waren so auszuschließen.

Die Entnahme der NT-proBNP-Proben erfolgte in Standard-Serum-Monovetten. Die Proben wurden im Labor zentrifugiert und das gewonnene Plasma bei -25 °C tiefgefroren. Unter diesen Bedingungen ist eine Stabilität des NT-proBNP für zwölf Monate gegeben [106]. Da der Parameter noch nicht im Laborprogramm aufgenommen ist, erfolgte die Bestimmung des NT-proBNP in Blöcken von mindestens 10 Untersuchungen nach Kalibration und Qualitätskontrolle. Als Test wurde ein kommerziell verfügbarer Immuno-Assay der Firma Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland, auf einem modularen Analysegerät E 170 mit Elecsys Modul[®] (Roche Diagnostics) verwendet. Der Test basiert auf einem Elektrochemilumineszenz-Assay, zu dem 20 µl Serum (oder EDTA-Blut) zugefügt werden. Während der ersten Inkubationsphase mit einem NT-proBNP-spezifischen biotinylierten, polyklonalen Antikörper und einem Ruthenium-Komplex markierten, polyklonalen NT-proBNP-spezifischen Antikörper bildet sich ein Sandwich-Komplex. In einer zweiten Inkubationsphase wird der Komplex nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden. In der Messzelle werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Messelektrode fixiert. Anschließend werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell entfernt. Nach Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenz-Emission erzeugt und mit einem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse wurden anhand einer Eichkurve ermittelt [106].

7.8. Patienten- Dokumentation und statistische Auswertung

Alle relevanten Informationen aus der Patientenakte wurden in einen anonymisierten Fragebogen übertragen. Epikrisen, Echokardiographie- und Laborbefunde wurden kopiert und in einer Studienakte zusammengefasst. Vom Herzkatheterprotokoll, soweit durchgeführt, eine Kopie angefertigt und der Akte beigelegt. Alle Daten wurden in einer Microsoft Access[®]-Datei

gesichert. Die statistischen Auswertungen erfolgten entsprechend den Fragestellungen über Microsoft Excel[®] [86], Version 2003 und SPSS[®] 11.5 für Windows[®] [29].

Es wurden Mittelwerte und Mediane, Minimum- und Maximumwerte und die Standardabweichungen berechnet, Korrelationsprüfungen (bivariat und partiell), multiple Regressionstests durchgeführt. Für die Wahl der Signifikanzprüfungen waren die Verteilungskurven berechnet worden. Für normalverteilte Ergebnisse kam die Signifikanzprüfung nach Pearson, für nicht normalverteilte Ergebnisse nichtparametrische Tests (Spearman Rho und Kendall Tau b) zur Anwendung.

Die aus den Referenzbereichen abgeleiteten Messwertgruppen zeigt die Abbildung 7.7-1.

Basistabelle Spalte	Einflussgrößen	Messwertgruppen
F	Alter (Jahre)	<50 ; 50 - 65 ; >65 Jahre
H	Körpergröße (cm)	
I	Gewicht (kg)	
J	BMI ; Bodymaßindex	<18,5 ; 18,5 - 24,9 ; >25 ; >30 ;
AN	Aufnahme - RR – systolisch (mmHg)	<130;130-139;140-159;160-179;>180
AO	Aufnahme - RR – diastolisch (mmHg)	<85;85-89;90-99;100-109;>110
AP	Abnahme - RR – systolisch (mmHg)	<130;130-139;140-159;160-179;>180
AQ	Abnahme - RR – diastolisch (mmHg)	<85;85-89;90-99;100-109;<110; 99;100-109;>110
AS	Herzfrequenz (min ⁻¹)	60-90
AW	LV-Massed (g/m ²)	Männlich < 100; > 100; weiblich < 90; >90
AX	E/A - Ratio	<1,0 ; 1,0 - 2,0 ; >2,0
AY	TDI	<1,0 ; 1,0 - 2,0 ; >2,0
BD	LVEF	>0,55 ; <0,55 ;
BJ	Tagesmittel - RR – systolisch (mmHg)	<130;130-139;140-159;160-79;>180
BK	Tagesmittel - RR – diastolisch (mmHg)	<85;85-89;90-99;100-109;>110
BL	Nachtmittel - RR – systolisch (mmHg)	<130;130-139;140-159;160-179;>180
BM	Nachtmittel - RR – diastolisch (mmHg)	<85;85-89;90-99;100-109;>110
BN	Durchschnitt - RR – systolisch (mmHg)	<130;130-139;140-159;160-179;>180
BO	Durchschnitt - RR –diastolisch (mmHg)	<85;85-89;90-99;100-109;>110
BQ	NT - pro - BNP (pg/ml)	Männlich: < 50 Jahre: < 84; 50-65 Jahre: < 194 (über 65 Jahre: < 300) Weiblich: < 50 Jahre: < 155, 50-65 Jahre: < 222 (über 65 Jahre: < 300)
BR	TropI (ng/ml)	<0,080 ; >0,080
BS	CrP (mg/l)	<5,0 ; >5,0
BT	Crea (µmol/l)	Frauen:<84;>84; Männer:<104;>104;
BU	GFR (MDRD-Formel)	Frauen:<80;>80 ;Männer:<80;>80

Abb. 7.7.-1: Messwertgruppen der metrischen Parameter

Skalierte Einflussgrößen wurden mit ein bis vier Ausprägungen erfasst. Sie sind für die Gruppenbildungen und Erfassung der Symptome, Begleiterkrankungen und Befunde von Bedeutung (Tabelle in Abbildung 7.7.-2). Insgesamt 61 Einflussgrößen sind in der anonymisierten Datei erfasst. In der weiteren Auswertung wurden aus den erfassten Daten bei weitere Untergruppen gebildet. Es erfolgte eine Unterteilung in Geschlecht und Alter (< 50 Jahre; 50 bis 65 Jahre und > 65 Jahre).

Die Metrischen Variablen gruppierten sich nach den Referenzbereichen (s. 7.7.-1). Beim NT-proBNP erfolgte die Bildung von Wertegruppen, um die Differenzierung nach Alter und Geschlecht besser berücksichtigen zu können.

Nr.	Basistabelle Spalte	Skalierte Einflussgrößen	Skalierte Gruppen
1	A	Brustschmerz (Klinik)	0: nein; 1: vorhanden
2	AA	Sick-Sinus-Syndrom/AV-Block (EKG)	0: nein; 1: vorhanden
3	AB	Anämie (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden
4	AD	Dyspnoe (Klinik)	0: nein; 1: vorhanden
5	AF	Schwindel (Klinik)	0: nein; 1: vorhanden
6	AG	Kopfschmerz (Klinik)	0: nein; 1: vorhanden
7	AI	Aufnahme wegen Hypertonie	0: nein; 1: ja
8	AK	Lungenstauung (Röntgen)	0: nein; 1: vorhanden
9	AK	NYHA – Kriterium	0: symptomlos; 1: symptomatisch
10	AL	Oedeme (Klinik)	0: nein; 1: vorhanden
11	AM	Pulmonale Geräusche (Klinik)	0: nein; 1: vorhanden
12	AR	Herzrhythmus (EKG)	1 : Sinusrhythmus 2 : Vorhofflimmern 3 : Herzschrittmacherrhythmus
13	AT	Herzvergrößerung (Röntgen)	0: nein; 1: vorhanden
14	AV	Echo-Hypertrophie (Echokardiographie)	0: nein; 1: vorhanden
15	AZ	Diastolische Funktionsstörung Grade (Echokardiographie)	0 : keine/normal 1 : Grad 1 2 : Grad 2 3 : Grad 3 3 : Grad 3, VHF
16	BA	Klappenstenosen (Echokardiographie)	0: nein; 1: vorhanden
17	BB	Klappeninsuffizienzen (Echokardiogr.)	0: nein; 1: vorhanden
18	BC	Kinetikstörungen (Echokardiographie)	0: nein; 1: vorhanden
19	BE	HKU (invasive Diagnostik)	0: nein; 1: vorhanden
20	BF	KHK neu (invasive Diagnostik)	0: nein; 1: vorhanden
21	BG	Gefäße (invasive Diagnostik)	0 : keine Gefäße, 1 : 1 Gefäße 2 : 2 Gefäße, 3 : 3 Gefäße
22	BH	PCI (invasive Diagnostik)	0: nein; 1: vorhanden
23	BP	Dipper (24-h-RR)	0: non Dipper; 1: Dipper
24	L	Koronare Herzkrankheit (KHK)	0: nein; 1: vorhanden
25	M	MI (Myokardinfarkt)	0: nein; 1: vorhanden
26	N	Vitium (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden
27	O	Herzversagen (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden
28	Q	Diabetes mellitus (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden
29	R	Nierenversagen (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden
30	S	COPD (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden
31	T	HLP (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden
32	U	Insult / TIA (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden
33	V	HSM/ICD (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden
34	W	NAST/NN-TM (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden
35	X	paVK (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden
36	Y	Pulmonale Hypertonie (Begleiterkr.)	0: nein; 1: vorhanden
37	Z	Vorhofftachykardien (Begleiterkrankung)	0: nein; 1: vorhanden

Abb.7.7.-2: Zusammenfassung der skalierten Einflussgrößen, Übersicht der Merkmale

Im Mittelpunkt steht die Korrelationsanalyse, um Wirkung und Richtung von Zusammenhängen

aufzudecken oder zu entkräften und die multiple Regression, um die Wertigkeit der Einflüsse zu zeigen. Einbezogen wurden 61 Einflussgrößen bzw. Parameter, deren Einflüsse in bivariaten, partiellen und multiplen Korrelationsuntersuchungen auf die Enge ihres Zusammenhanges zu NT-proBNP geprüft werden. 37 Einflussgrößen sind skalierte Größen, denen entsprechend ihrer Ausprägung eine gerade Zahl zugeordnet wurde. Es wurde mit bis zu vier Ausprägungsstufen gearbeitet. Die übrigen 24 Einflussgrößen sind metrische Größen, für die nach Erfordernis Messwertgruppen (z.B. Referenzbereiche) fixiert wurden. Für die Prüfung der Zusammenhänge wurden bei den metrischen Einflussgrößen Mittelwertbetrachtungen durchgeführt.

Die Erstellung von ROC-Kurven (**R**eceiver **O**perating **C**haracteristic) erfolgte, um das Maß der Diskriminierung der diagnostischen Wertigkeit der NT-proBNP-Bestimmung zu prüfen. Die Prüfung erfolgte in den Alters- und Geschlechtsgruppen.

8. Ergebnisse

8.2. Patientenpopulation: allgemein

Die Beschreibung der Patientenpopulation mit einer relativ großen Zahl an Merkmalen macht eine überwiegend tabellarische Auswertung und Darstellung in Diagrammen zur Veranschaulichung erforderlich.

Entsprechend der Kriterien wurden 195 Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Bei den 195 Patienten handelte es sich um 76 (39 %) Männer und 119 (61 %) Frauen. Die Patienten waren im Mittel 67 Jahre alt (Männer 63 und Frauen 70 Jahre).

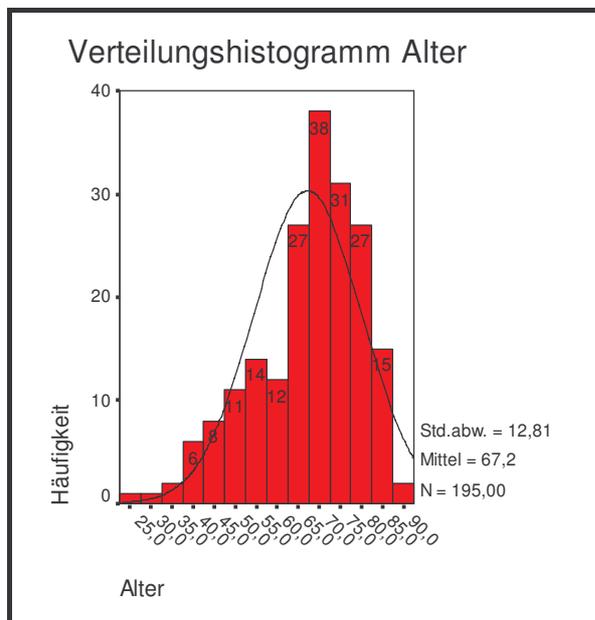


Abb. 8.1.-1: Altersverteilung

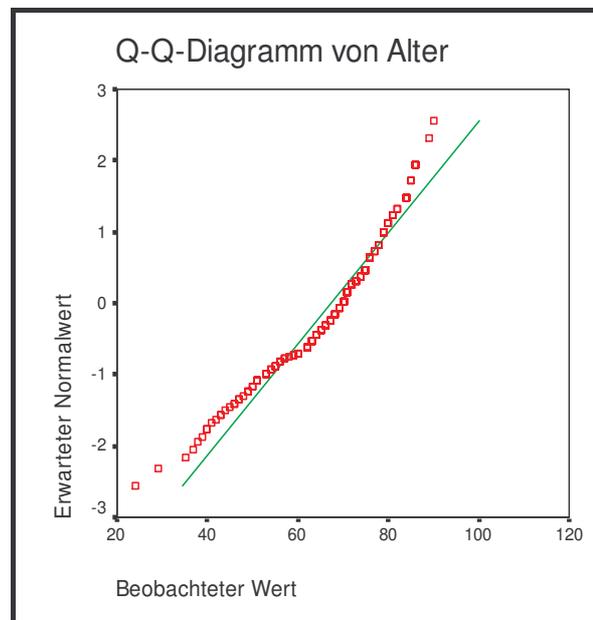


Abb. 8.1.-2: Q-Q-Diagramm Alter

Die Verteilung in den Geschlechtern und Altersgruppen zeigt das nachfolgende Diagramm in Abbildung 8.1.-3.

Die Abhängigkeit der NT-proBNP-Werte von Alter und Geschlecht macht eine Betrachtung in

Altersgruppen notwendig. Die Altersgruppen werden in 1. < 50 Jahre, 2. > 50 und < 65 Jahre und 3. > 65 Jahre eingeteilt.

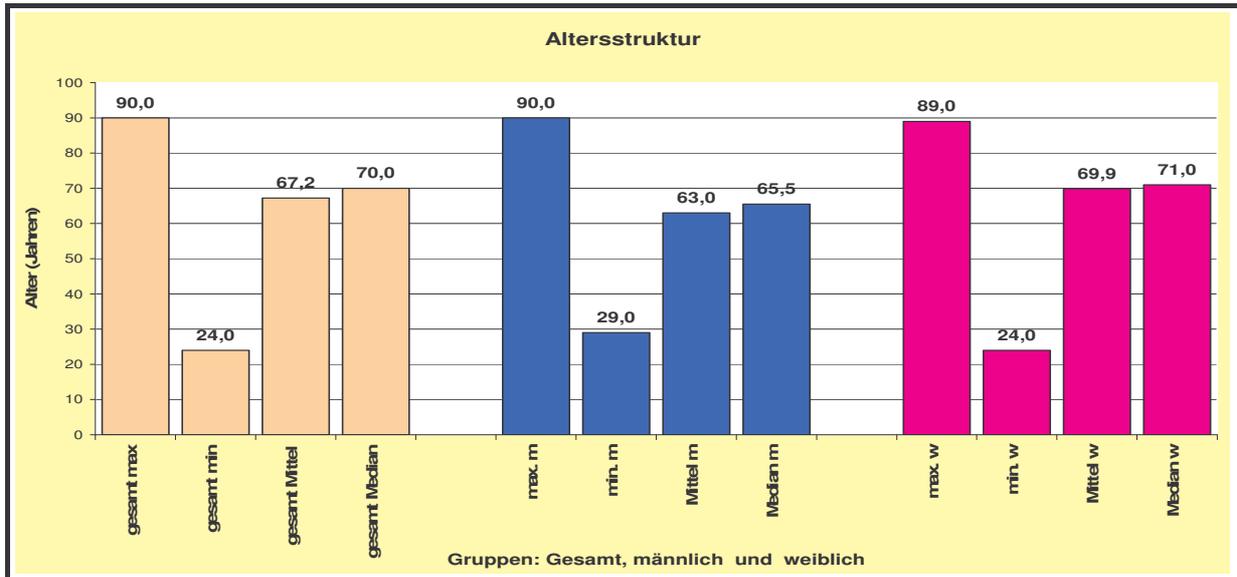


Abb. 8.1.-3: Altersstruktur: Gesamt, männlich, weiblich

Gesamt	Max.	Min.	Mittel	Median
Alter (Jahre)	90	24	67	70
Größe (cm)	196	151	168	166
Gewicht (kg)	150	49	83	80
BMI	53	20	29	28
Männlich	Max.	Min.	Mittel	Median
Alter (Jahre)	90	29	63	65,5
Größe (cm)	196	163	175	174
Gewicht (kg)	150	60	92	90
BMI	53	21	30	29
Weiblich	Max.	Min.	Mittel	Median
Alter (Jahre)	89	24	70	71
Größe (cm)	180	151	163	164
Gewicht (kg)	128	49	77	75
BMI	45	20	29	28

Bei einem mittleren BMI von 29 bestand eine deutliche Übergewichtigkeit in der Patienten-population. Die Charakteristik nach Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI wird in der Tabelle Abbildung 8.1.-4 zusammengefasst gezeigt. Die absolute und relative Verteilung der Patienten-population ist tabellarisch in Abbildung 8.1.-5 und 8.1.-6 veranschaulicht.

Abb. 8.1.-4: Charakteristik nach Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI

Gruppen	Anzahl n	Häufigkeit Gesamt	Häufigkeit nach Geschlecht
Gesamt alle	195	100,00%	
Gesamt < 50 Jahre	22	11,28%	
Gesamt 50 - 65 Jahre	49	25,64%	
Gesamt > 65 Jahre	124	63,08%	
Männlich alle	76	38,97%	100,00%
Männlich < 50 Jahre	15	7,69%	19,74%
Männlich 50 - 65 Jahre	23	11,79%	30,26%
Männlich > 65 Jahre	38	19,49%	50,00%
Weiblich alle	119	61,03%	100,00%
Weiblich < 50 Jahre	7	3,59%	5,88%
Weiblich 50 - 65 Jahre	26	13,33%	21,85%
Weiblich > 65 Jahre	86	44,10%	72,27%

Abb. 8.1.-5: Patientencharakteristik: Altersgruppen, Geschlecht

Die Patientenpopulation zeichnet sich durch ein deutliches Überwiegen der älteren Patienten über 65 Jahre aus (Männer 50 %, Frauen 73 %).

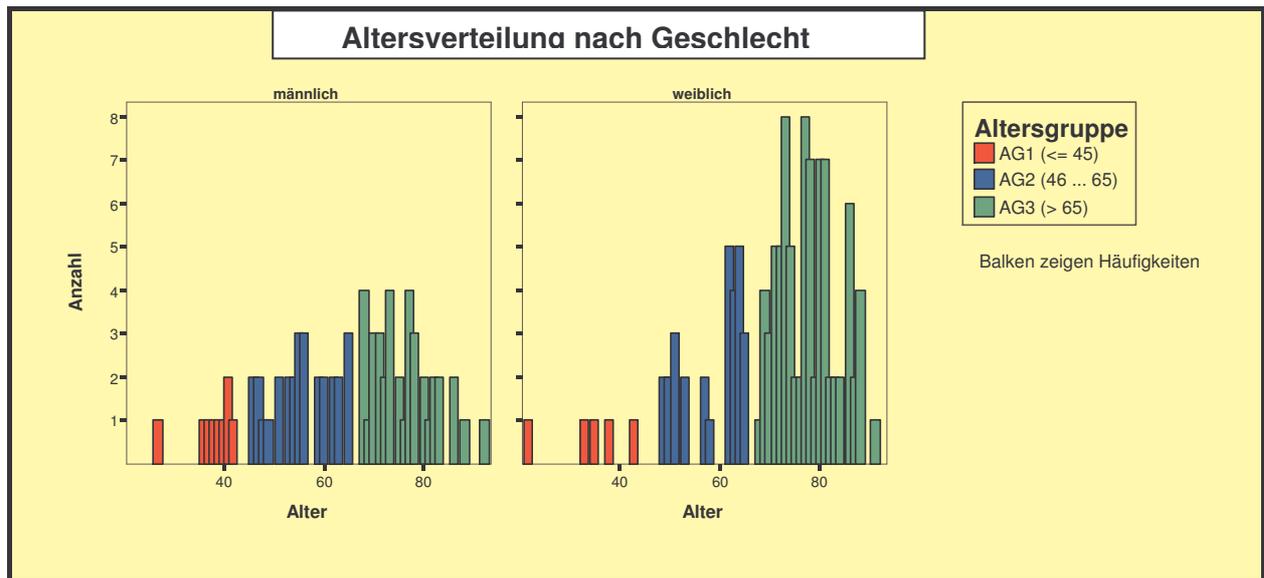


Abb. 8.1.-6: Altersverteilung nach Geschlecht

8.3. Patientenpopulation: Blutdruckmessungen

Zur Beurteilung der Hypertonie sind Blutdruckmessungen unverzichtbar. Die Werte für die Auswertung wurden in „Aufnahmeblutdruck“ (Blutdruckwert bei stationärer Aufnahme, wobei bei ambulanter Anbehandlung die z.T. deutlich höheren Werte schon deutlich gesenkt waren), „Abnahmeblutdruck“ (Blutdruck bei Abnahme der NT-proBNP-Probe) und einer 24-Stunden-Blutdruckmessung in den ersten fünf Tagen nach Aufnahme eingeteilt. Die hohe Variabilität der Werte spiegelt sich deutlich wieder. Es wurde bei Aufnahme im Mittel bei allen Patienten ein Blutdruck von systolisch 189,43 mmHg und diastolisch von 99,61 mmHg ermittelt.

Aufnahmeblutdruck	Geschlecht	Ergebnisse	Statistik	Standardfehler
Aufnahme - RR _{syst} in mmHg	männlich	Mittelwert	183,01	3,060
		Median	180,00	
		Standardabweichung	26,674	
		Minimum	130,00	
		Maximum	250,00	
	weiblich	Mittelwert	191,10	2,974
		Median	160,00	
		Standardabweichung	32,444	
		Minimum	100,00	
		Maximum	290,00	
Aufnahme - RR _{diast} in mmHg	männlich	Mittelwert	99,47	1,326
		Median	100,00	
		Standardabweichung	11,561	
		Minimum	65,00	
		Maximum	112,00	
	weiblich	Mittelwert	98,82	1,454
		Median	100,00	
		Standardabweichung	15,856	
		Minimum	55,00	
		Maximum	160,00	

Abb.8.2.-1: Univariate Statistiken; Aufnahme Blutdruck nach Geschlecht

Bei den Frauen wurden höhere systolische Blutdruckwerte ermittelt.

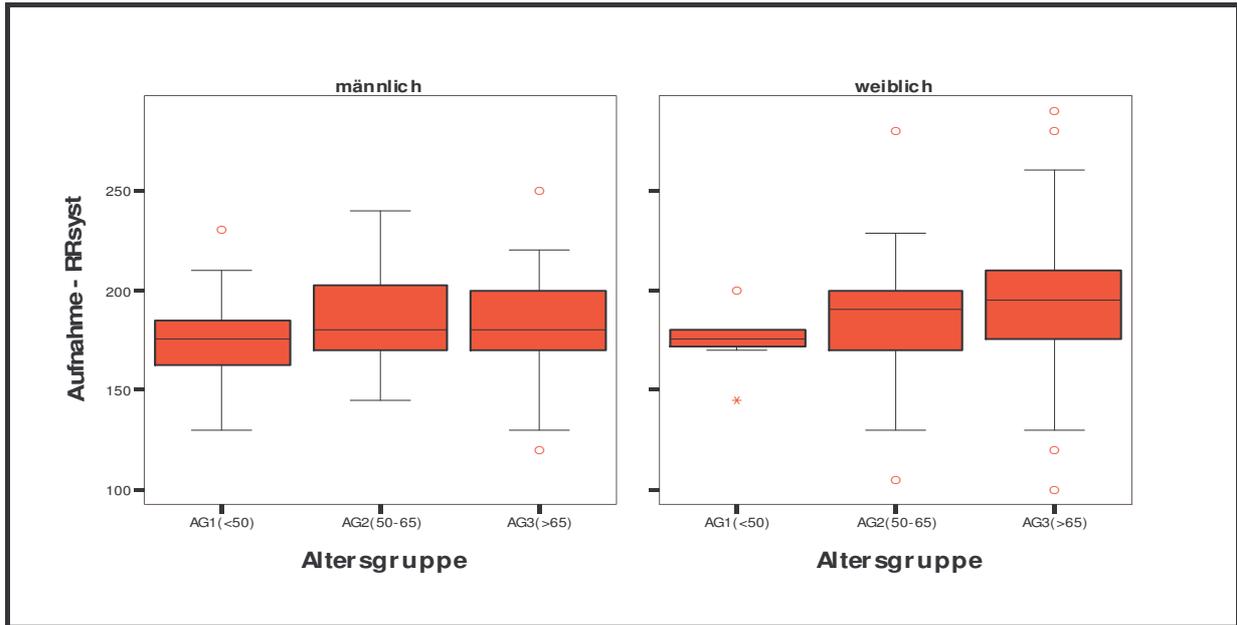


Abb.8.2.-2.: Mittlere systolische Blutdruckwerte bei Aufnahme in den Altersgruppen

Eine Zunahme der mittleren systolischen Blutdruckwerte mit Zunahme des Alters, besonders bei den Frauen, ist in Abbildung 8.2.-2. erkennbar, besonders bei den Frauen.

Nach den Kriterien der Untersuchung wurden die NT-proBNP-Proben nach Einschluss der Patienten innerhalb von 24 Stunden nach mindestens fünf Stunden körperlicher Ruhe abgenommen. Dabei wurde der aktuelle Blutdruck gemessen. Im Mittel systolisch 159,92 mmHg und diastolisch 88,01 mmHg. Zu beachten ist, dass die Werte unter der laufenden Therapie bestimmt wurden.

	Geschlecht	Ergebnisse	Statistik	Standardfehler
Abnahme - RR syst	männlich	Mittelwert	158,71	2,464
		Median	160,00	
		Standardabweichung	21,480	
		Minimum	110,00	
		Maximum	210,00	
	weiblich	Mittelwert	160,92	2,200
		Median	165,00	
		Standardabweichung	23,995	
		Minimum	110,00	
		Maximum	220,00	
Abnahme - RR diast	männlich	Mittelwert	86,57	1,218
		Median	88,00	
		Standardabweichung	10,620	
		Minimum	65,00	
		Maximum	112,00	
	weiblich	Mittelwert	88,68	0,953
		Median	90,00	
		Standardabweichung	10,400	
		Minimum	69,00	
		Maximum	110,00	

Abb.8.2.-3: Univariate Statistiken; Abnahmeblutdruck nach Geschlecht

Der geschlechtspezifische Unterschied ist nicht mehr so deutlich nachzuweisen.

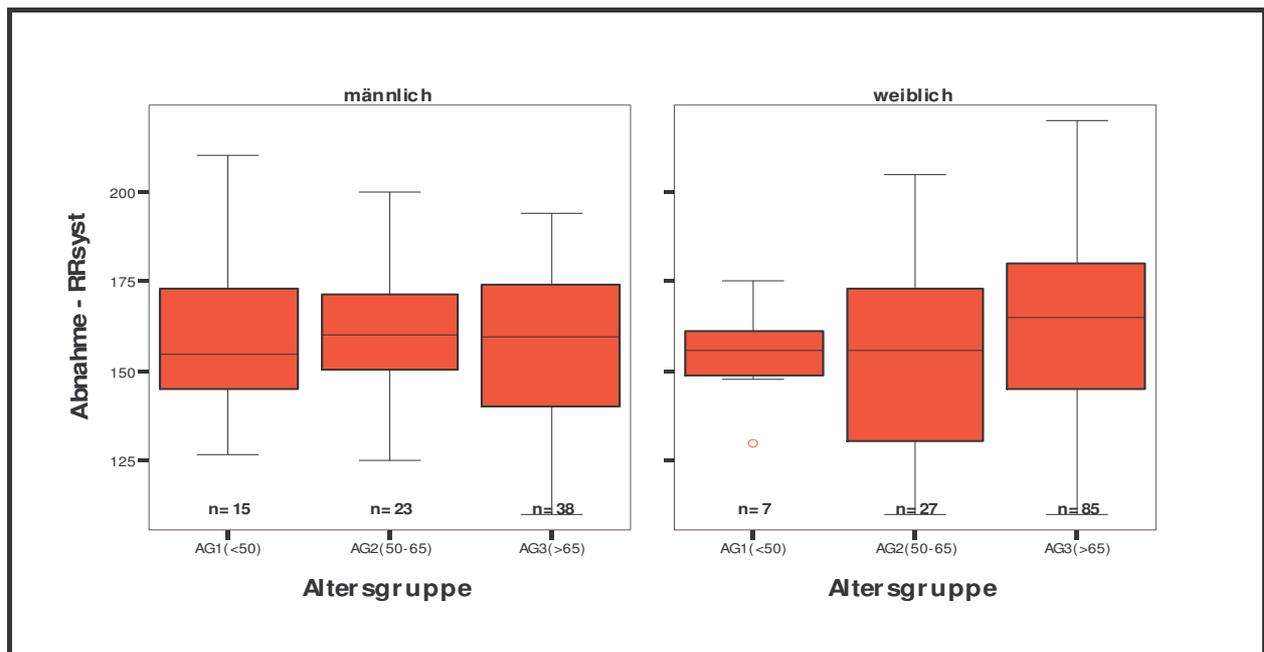


Abb.8.2.-4.: Mittlere Blutdruckwerte bei NT-proBNP-Abnahme in den Altersgruppen

Alle Patienten wurden im Verlauf einer 24-Stunden-Blutdruckmessung unterzogen.

24-Stunden-Blutdruck	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Tagesmittel – RRsyst in mmHg	195	99	199	143,47	18,834
Tagesmittel – RRdiast in mmHg	195	51	130	79,90	12,535
Nachtmittel – RRsyst in mmHg	195	93	193	134,77	18,796
Nachtmittel – RRdiast in mmHg	195	39	127	73,19	12,232
Durchschnitt – RRsyst in mmHg	195	98	194	141,05	17,947
Durchschnitt – RRdiast in mmHg	195	42	130	77,85	12,190

Abb.8.2.-5: Deskriptive Statistik; 24-Stunden-Blutdruckmessung

Mittelwerte	Tagesmittel-Blutdruck Systolisch mmHg	Tagesmittel Blutdruck diastolisch mmHg	Nachtmittel Blutdruck systolisch mmHg	Nachtmittel Blutdruck diastolisch mmHg	Durchschnitt Blutdruck systolisch mmHg	Durchschnitt Blutdruck diastolisch mmHg
Gesamt alle	143,47	79,90	134,77	73,19	141,05	77,85
< 50 Jahre	148,55	90,59	132,64	81,86	145,36	88,50
50 - 65 Jahre	143,36	82,18	134,26	75,80	140,50	79,90
> 65 Jahre	143,33	79,66	134,67	72,96	140,91	77,60
männlich alle	145,97	84,38	135,36	76,36	142,99	81,53
männlich < 50 Jahre	149,60	89,33	129,33	77,73	145,60	86,73
männlich 50 - 65 Jahre	150,87	88,43	140,26	80,52	147,74	84,48
männlich > 65 Jahre	141,58	79,97	134,76	73,29	139,08	77,68
weiblich alle	141,87	77,03	134,40	71,17	139,82	75,50
weiblich < 50 Jahre	146,29	93,29	139,71	90,71	144,86	92,29
weiblich 50 - 65 Jahre	136,96	76,85	129,15	71,78	134,33	76,00
weiblich > 65 Jahre	143,06	75,75	135,64	69,36	141,14	73,95

Tab.8.2.-6: Ergebnisse der 24-Stunden-Blutdruckmessung – Mittelwerte in den Altersgruppen

In Abbildung 8.2.-7 wird der Verlauf der Blutdruckniveaus am systolischen Blutdruck verdeutlicht.

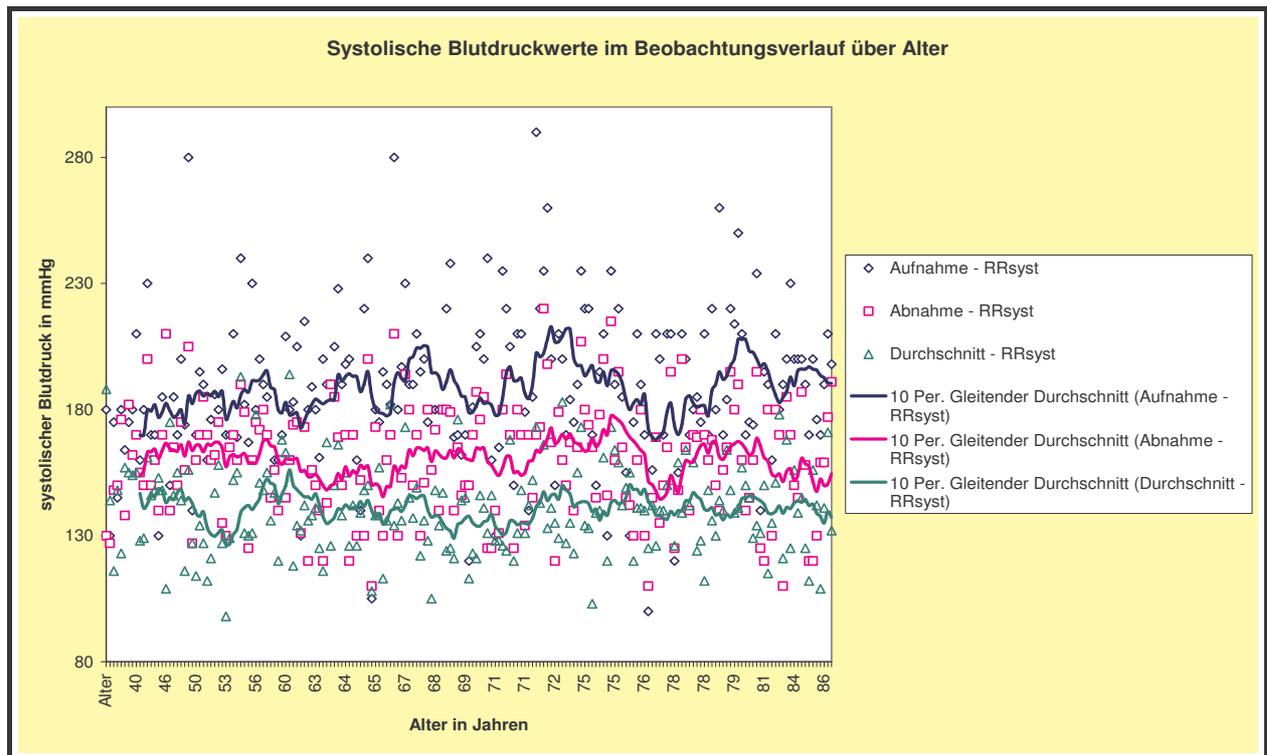


Abb.8.2.-7: Absolute und gleitende Durchschnittswerte des systolischen Blutdruckes im Verlauf

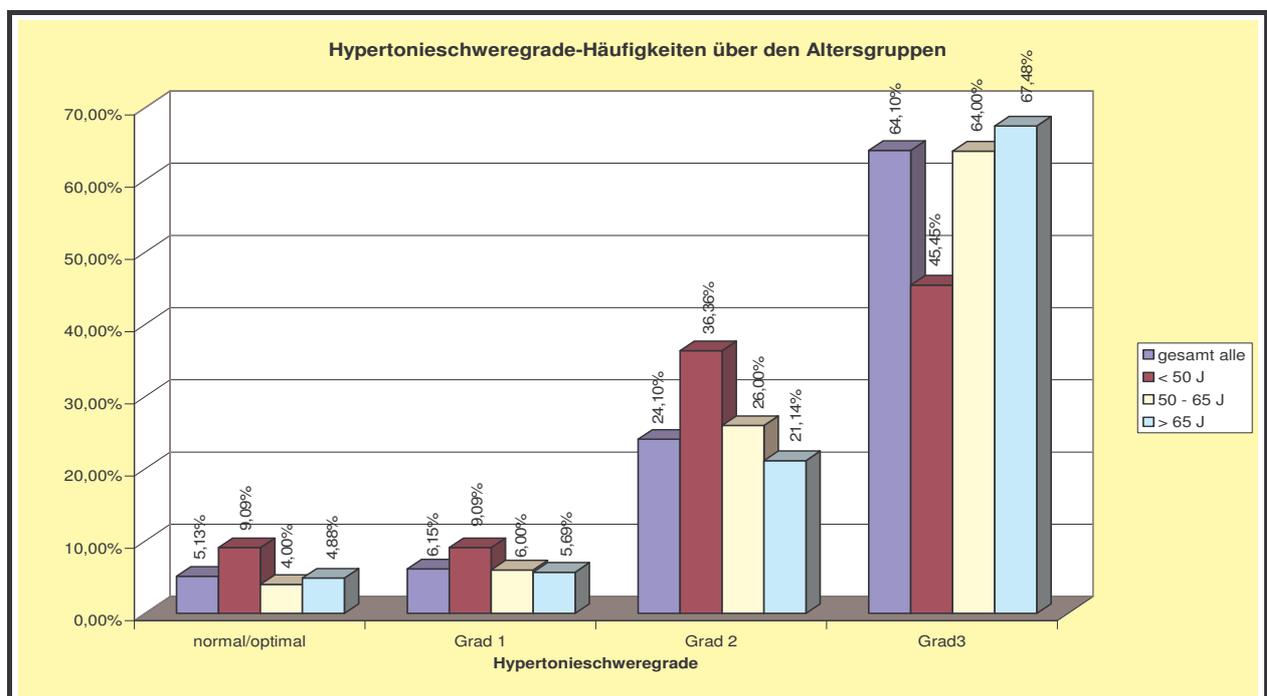


Abb.8.2.-8: Hypertonieschweregrade, Häufigkeit über den Altersgruppen

Eine Dipperkonstellation, das Absinken des systolischen Blutdruckes im Nachtintervall um mindestens 10 % der Werte im Tagesintervall, findet sich vorrangig bei Männern in der Altersgruppe jünger als 50 Jahre (46,7 %). Auch unter den Bedingungen einer leitliniengerechten Therapie zeigt sich der Verlust einer normalen Tages-Nacht-Rhythmik.

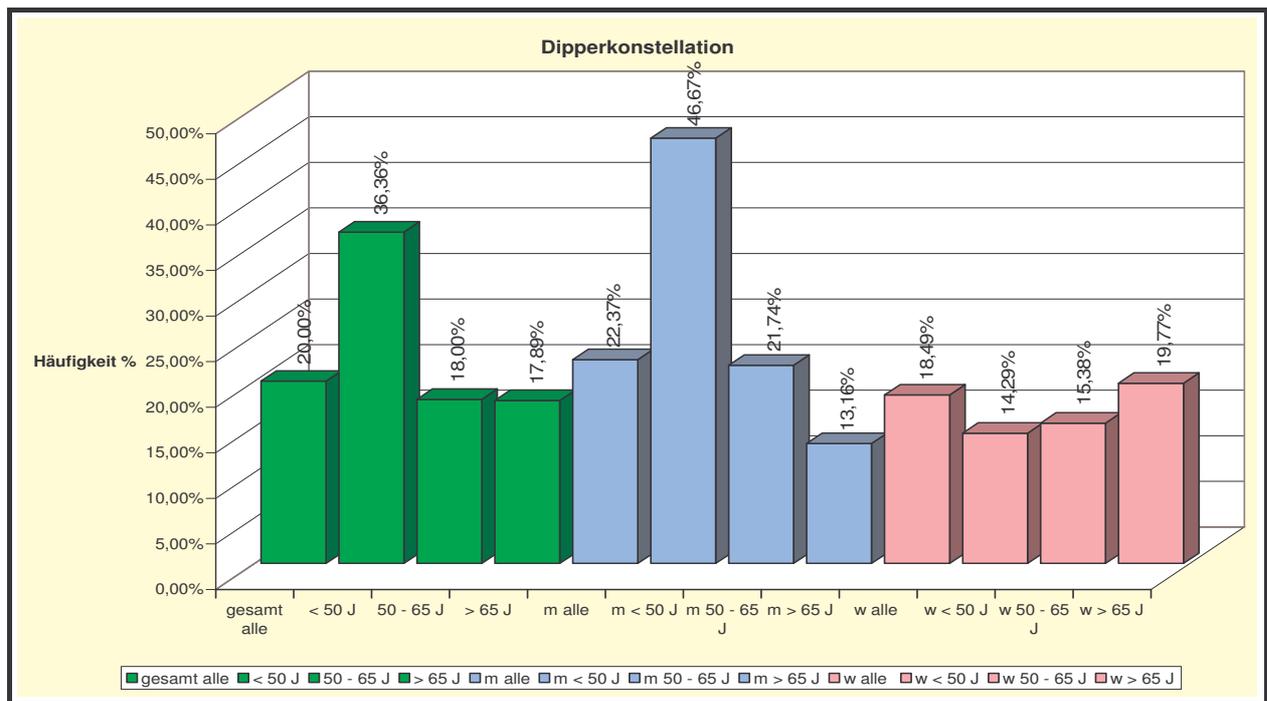


Abb.8.2.-9: Verteilung der Dipperkonstellation über Geschlecht und Altersgruppen

Neben den höheren Blutdruckwerten per se ist bei den weiblichen Patienten die Störung der Tages-Nacht-Rhythmik ein weiteres Indiz für den höheren Grad der Blutdruckregulationsstörung. Allerdings ist hier der Einfluss des höheren Alters in dieser Gruppe zu beachten.

8.4. Ergebnisse der Echokardiographie

In die Auswertung wurden die linksventrikuläre Masse (Norm für Männer unter 100 g/m² und Frauen unter 90 g/m²), die diastolische und systolische Funktion sowie das Vorhandensein von Vitien (Klappeninsuffizienzen und Klappenstenosen) und Kinetikstörungen aufgenommen. 70,26% (137 Patienten) der gesamten Patientenpopulation zeigten eine linksventrikuläre Hypertrophie.

Gruppen	n	LV-Masse-diastolisch-Werte		LV-Masse-diastolisch-normal		LV-Masse-diastolisch-pathologisch	
		Mittel in g/m ²	Median in g/m ²	n	%	n	%
gesamt alle	195	108,54	102,00	58	29,74%	137	70,26%
< 50 J	22	107,55	96,00	10	45,45%	12	54,55%
50 - 65 J	49	106,44	101,50	19	38,00%	31	62,00%
> 65 J	124	109,57	104,00	29	23,58%	94	76,42%
m alle	76	114,12	111,00	24	31,58%	52	68,42%
< 50 J	15	113,80	111,00	7	46,67%	8	53,33%
50 - 65 J	23	108,17	106,00	8	34,78%	15	65,22%
> 65 J	38	117,84	115,50	9	23,68%	29	76,32%
w alle	119	104,97	100,00	33	27,73%	86	72,27%
< 50 J	7	94,14	92,00	3	42,86%	4	57,14%
50 - 65 J	26	104,96	100,00	10	38,46%	17	65,38%
> 65 J	86	105,87	101,00	20	23,26%	65	75,58%

Abb. 8.3.-1: Echokardiographie: linksventrikuläre Masse in der Patientenpopulation

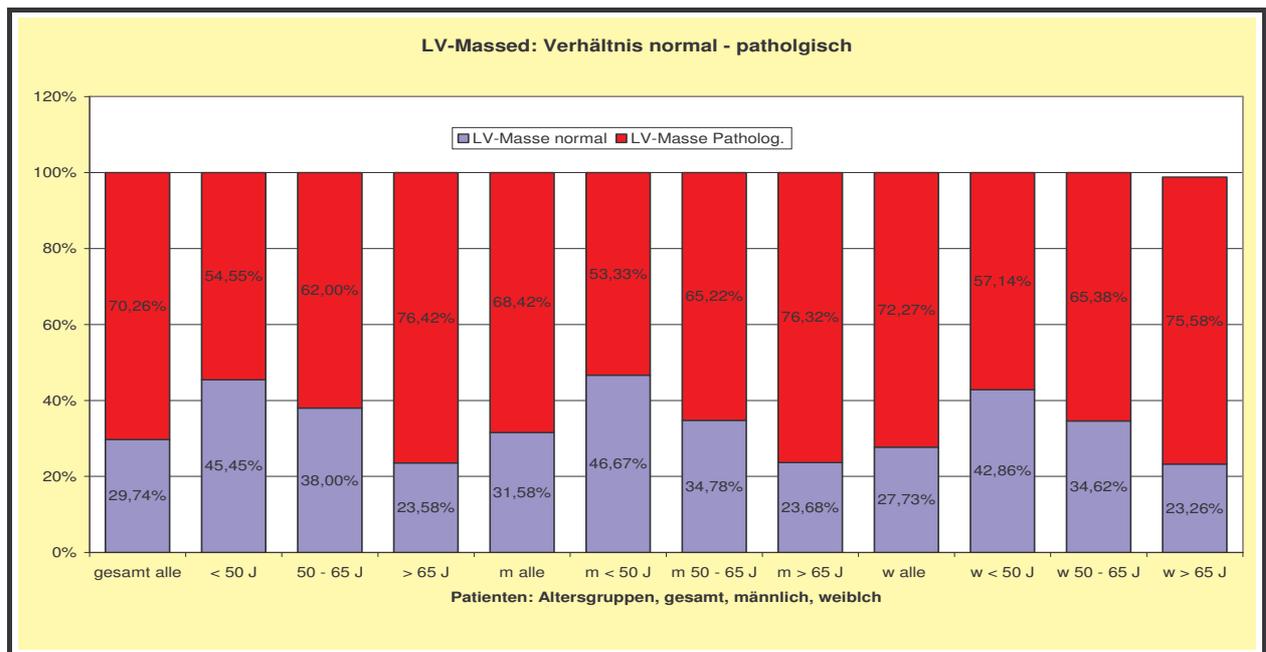


Abb.8.3.-2: Echokardiographie: linksventrikuläre Masse, Verhältnis normal und Hypertrophie

Die diastolische Funktion ist in der beobachteten Patientenpopulation durch die E/A-Ratio und mit Hilfe des Tissue-Doppler-Imaging die E'A'-Ratio bestimmt worden. Die Mittel- und Medianwerte zeigen die Tendenz zu Störung der Funktion. Erst die Betrachtung der Einzelfälle und die Unterteilung in die Schweregrade nach o.g. Kriterien verdeutlicht die Patientencharakteristik. Mit den Mittelwerten lässt sich hier zeigen, dass 23 (11,79%) Patienten eine normale Funktion hatten, bei 172 Patienten (88,21%) lag eine Funktionsstörung vor. Überwiegend ist die leichte Funktionsstörung (Grad 1). Die diastolische Funktionsstörung zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit.

Gruppen	n	E/A		E'A'(TDI)	
		Mittel	Median	Mittel	Median
alle	195	1,22	0,77	0,72	0,70
< 50 J	22	1,18	1,10	1,04	0,90
50 - 65 J	49	1,08	0,82	0,83	0,76
> 65 J	124	1,21	0,73	0,72	0,66
männlich	76	1,23	0,80	0,73	0,71
< 50 J	15	1,20	1,00	1,01	0,90
50 - 65 J	23	1,22	0,93	0,84	0,84
> 65 J	38	1,25	0,68	0,54	0,63
weiblich	119	1,20	0,77	0,72	0,70
< 50 J	7	1,13	1,11	1,09	1,10
50 - 65 J	26	0,96	0,77	0,81	0,73
> 65 J	86	1,29	0,75	0,66	0,67

Abb.8.3.-3: Echokardiographie: Diastolische Funktion, E/A-Ratio und E'A'-Ratio im Tissue-Doppler-Imaging, Mittel- und Medianwerte

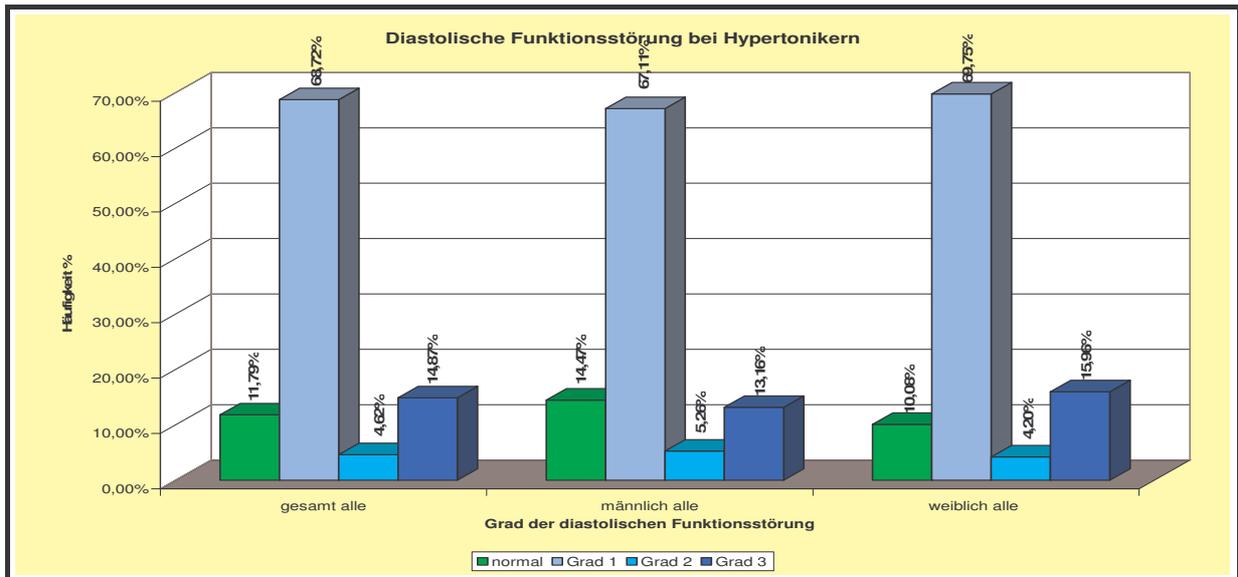


Abb.8.3.-4: Echokardiographie: diastolische Funktionsstörung, gesamt, nach Geschlecht

	Diastolische Funktion normal		Diastolische Funktionsstörung Grad 1		Diastolische Funktionsstörung Grad 2		Diastolische Funktionsstörung Grad 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
alle	23	11,79%	134	68,72%	9	4,62%	29	14,87%
< 50 J	10	45,45%	9	40,91%	2	9,09%	1	4,55%
50 - 65 J	10	20,00%	34	68,00%	1	2,00%	5	10,00%
> 65 J	3	2,44%	91	73,98%	6	4,88%	23	18,70%
männlich	11	14,47%	51	67,11%	4	5,26%	10	13,16%
< 50 J	6	40,00%	7	46,67%	1	6,67%	1	6,67%
50 - 65 J	5	21,74%	15	65,22%	0	0,00%	3	13,05%
> 65 J	0	0,00%	29	76,32%	3	7,89%	6	15,79%
weiblich	12	10,08%	83	69,75%	5	4,20%	19	15,97%
< 50 J	4	57,14%	2	28,57%	1	14,29%	0	0,00%
50 - 65 J	5	19,23%	19	73,08%	1	3,85%	2	7,69%
> 65 J	3	3,49%	62	72,09%	3	3,49%	17	19,77%

Abb.8.3.-5: Echokardiographie: Diastolische Funktion, Grad der Funktionsstörung

Erwähnt werden muss das restriktive linksventrikuläre Füllungsmuster bei Vorhofflimmern, das

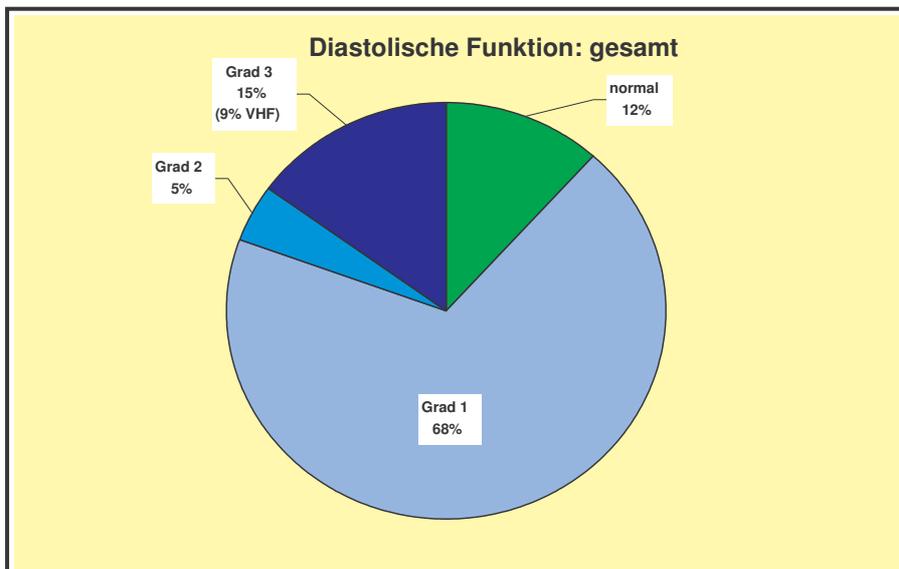


Abb.8.3.-6: Echokardiographie: diastolische Funktionsstörung, gesamt,

dem einer restriktiven Relaxation gleicht, hier aber durch die Störung der mechanischen Vorhoffunktion entsteht (es ist nur eine passive Entleerung des Vorhofes möglich). Ein deutlicher Anteil an der Gruppe mit diastolischer Funktionsstörung Grad 3 ist auf diese Rhythmusstörung

zurückzuführen. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist bei 169 Patienten (86,67%) normal ($\geq 55\%$, bzw. $\geq 0,55$). Bei den Patienten jünger als 50 Jahre findet sich in 100% eine uneingeschränkte systolische Funktion.

Abhängige Variable	Geschlecht	Statistiken	Statistiktyp	
			Statistik	Standardfehler
LVEF	männlich	Mittelwert	,6574	,01161
		Median	,6700	
		Standardabweichung	,10125	
		Minimum	,36	
		Maximum	,88	
	weiblich	Mittelwert	,6796	,01054
		Median	,6900	
		Standardabweichung	,11501	
		Minimum	,29	
		Maximum	,94	

Abb.8.3.-7: Echokardiographie: LVEF, univariate Ergebnisse

Es wird bei der Beurteilung der systolischen Funktion noch die „erhaltene“ systolische Funktion betrachtet, „LVEF preserved“ ($\geq 40\%$, bzw. $\geq 0,40$), Ergebnisse darunter sind pathologisch.

Gruppen	n	LVEF-normal		LVEF-preserved		LVEF-pathologisch	
		n	%	n	%	n	%
Gesamt alle	195	169	86,67%	22	11,28%	4	2,05%
Gesamt < 50 J	22	22	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
Gesamt 50 - 65 J	49	44	88,00%	5	10,00%	1	2,00%
Gesamt > 65 J	124	103	83,74%	17	13,82%	3	2,44%
männlich alle	76	66	86,84%	8	10,53%	2	2,63%
männlich < 50 J	15	15	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
männlich 50 - 65 J	23	19	82,61%	3	13,04%	1	4,35%
männlich > 65 J	38	32	84,21%	5	13,16%	1	2,63%
weiblich alle	119	103	86,55%	14	11,76%	2	1,68%
weiblich < 50 J	7	7	100,00%	0	0,00%	0	0,00%
weiblich 50 - 65 J	26	25	96,15%	2	7,69%	0	0,00%
weiblich > 65 J	86	71	82,56%	12	13,95%	2	2,33%

Abb.8.3.-8: Echokardiographie: Systolische Funktion, Funktionsstörung in den Gruppen

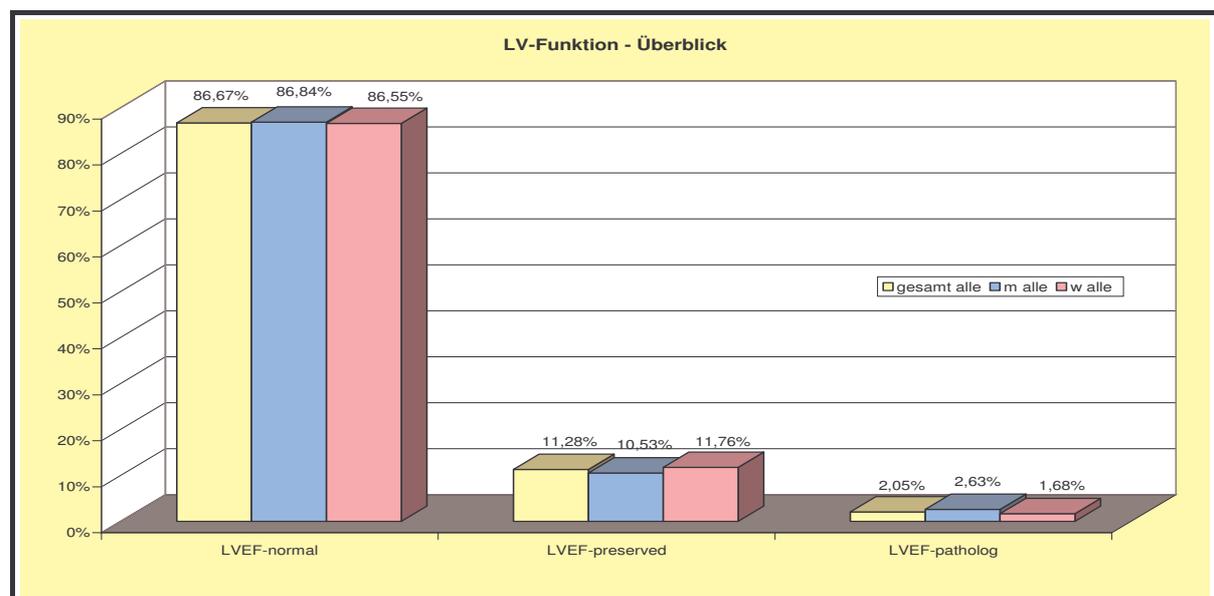


Abb.8.3.-9: Echokardiographie: Systolische Funktion

Eine überwiegend eingeschränkte diastolische bei überwiegend erhaltener systolischer Funktion ist nachzuweisen.

Erfasst wurden die echokardiographischen Befunde wie Klappeninsuffizienzen, Klappenstenosen und Wandkinetikstörungen. Veränderungen an den Klappen finden sich mit zunehmendem Alter häufiger. Wandkinetikstörungen als Ausdruck von Veränderungen des Myokards sind in der Gruppe mit 50 bis 65 Jahren am häufigsten.

Gruppen	Klappenstenosen		Klappeninsuffizienzen		Kinetikstörungen	
	n	%	n	%	n	%
gesamt alle	27	13,85%	107	54,87%	21	10,77%
gesamt < 50 J	0	0,00%	7	31,82%	1	4,55%
gesamt 50 - 65 J	3	6,00%	21	42,00%	8	16,00%
gesamt > 65 J	24	19,51%	79	64,23%	12	9,76%
männlich alle	8	10,53%	36	47,37%	14	18,42%
männlich < 50 J	0	0,00%	5	33,33%	1	6,67%
männlich 50 - 65 J	1	4,35%	9	39,13%	5	21,74%
männlich > 65 J	7	18,42%	22	57,89%	8	21,05%
weiblich alle	19	15,97%	71	59,66%	7	5,88%
weiblich < 50 J	0	0,00%	2	28,57%	0	0,00%
weiblich 50 - 65 J	2	7,69%	12	46,15%	3	11,54%
weiblich > 65 J	17	19,77%	57	66,28%	4	4,65%

Abb.8.3.-10: Echokardiographie: Vitien und Wandbewegungsstörungen

8.5. Patientenpopulation: Begleiterkrankungen der Hypertonie

8.4.1. Übersicht

Bei Charakterisierung des Patientengutes zur abschließenden Beurteilung des kardiovaskulären Risikos ist neben dem Hypertonus (100 %) die Betrachtung der Begleiterkrankungen von Bedeutung. Die Diagnoseerfassung beinhaltet alle relevanten Diagnosen der Patienten, bekannt durch Vorbefunde oder im Rahmen der stationären Behandlung entdeckt. Sie umfasst die relevanten Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, Stoffwechselerkrankungen, pulmonale Erkrankungen, Nierenerkrankungen und Anämie (Tabelle in Abbildung 8.4.1.-1).

Diagnosen	Anzahl n	Häufigkeit %
Hypertonie	195	100 %
Hyperlipidämie	90	46,15%
Koronare Herzkrankheit	68	43,9%
Diabetes mellitus	57	29,2%
Niereninsuffizienz	46	23,59%
Vorhofflimmern/Tachykardie	36	18,46%
COPD	16	8,2%
Herzinsuffizienz	14	7,14%
Myokardinfarkt	13	6,7%

Bei den untersuchten Patienten hatten 31 (15,9 %) ein Klappenvitium, 24 (12,3 %) eine Anamnese für cerebrovaskuläre Durchblutungsstörungen, 18 (9,2 %) eine Nierenerkrankung, je 7

8.4.1.-1: Relevante Begleiterkrankungen und Häufigkeit

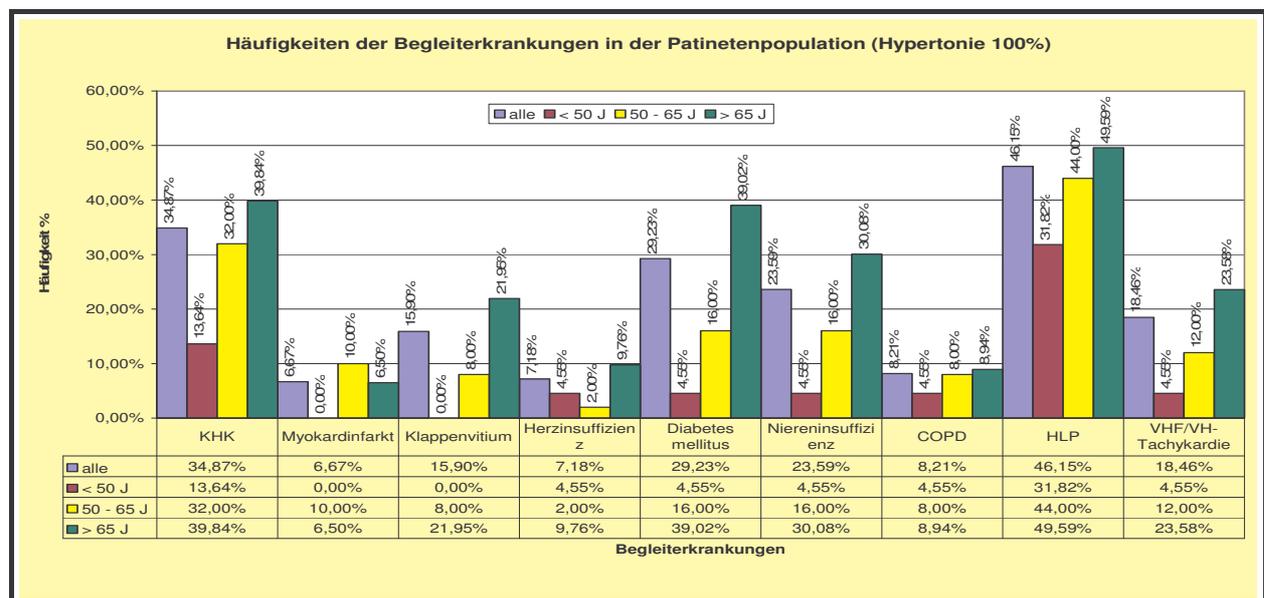
Patienten (3,6 %) einen Herz- oder

periphere arterielle Durchblutungsstörungen, je 5 (2,6 %) Erregungsbildungs- oder Leitungsstörungen am Herzen oder eine pulmonale Hypertonie, 4 (2 %) eine Anämie. Die wesentlichen Begleiterkrankungen beider Geschlechter in den Altersgruppen wird in der folgen Abbildungen zusammengefasst dargestellt.

männlich	KHK	Myokardinfarkt	Herzinsuffizienz	Diabetes mellitus	NI	COPD	HLP	VH/Tachy
alle	48,68%	9,21%	6,58%	28,95%	27,63%	11,84%	43,42%	17,11%
< 50 J	20,00%	0,00%	6,67%	6,67%	6,67%	6,67%	40,00%	6,67%
50 - 65 J	47,83%	17,39%	4,35%	17,39%	21,74%	8,70%	47,83%	13,04%
> 65 J	60,53%	7,89%	7,89%	44,74%	39,47%	15,79%	42,11%	23,68%
weiblich	KHK	MI	Herzinsuffizienz	Diabetes mellitus	NI	COPD	HLP	VH/Tachy
alle	26,05%	5,04%	7,56%	29,41%	21,01%	5,88%	47,90%	19,33%
< 50 J	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	14,29%	0,00%
50 - 65 J	19,23%	3,85%	0,00%	15,38%	11,54%	7,69%	42,31%	11,54%
> 65 J	30,23%	5,81%	10,47%	36,05%	25,58%	5,81%	52,33%	23,26%

Abb.8.4.1.-2: Häufigkeiten Begleiterkrankungen Männer und Frauen in den Altersgruppen

Zur Veranschaulichung der Altersabhängigkeit des Auftretens der Begleiterkrankungen ist die folgende Abbildung mit der Häufigkeit in der Gesamtpopulation zu beachten.



Diagr.8.4.1.-1: Diagnosehäufigkeiten der Gesamtpopulation in den Altersgruppen

8.4.2. Begleiterkrankungen: Herzinsuffizienz

Für die Beurteilung des Stellenwertes von NT-proBNP ist die Darstellung der Verteilung der Herzinsuffizienz bei den untersuchten Patienten von zentraler Bedeutung.

Gruppen	n	Normal n	Normal %	NYHA I n	NYHA I %	NYHA II n	NYHA II %	NYHA III n	NYHA III %	NYHA IV n	NYHA IV %
gesamt	195	141	72,3%	10	5,1%	18	9,2%	18	9,2%	8	4,1%
< 50 J	22	20	90,9%	1	4,5%	1	4,5%	0	0,0%	0	0,0%
50 - 65 J	49	37	74,0%	2	4,0%	6	12,0%	2	4,0%	3	6,0%
> 65 J	124	84	68,3%	7	5,7%	11	8,9%	16	13,0%	5	4,1%
männlich	76	58	76,3%	2	2,6%	8	9,2%	3	3,9%	5	6,6%
< 50 J	15	13	86,7%	1	6,7%	1	6,7%	0	0,0%	0	0,0%
50 - 65 J	23	16	69,6%	1	4,3%	3	13,0%	0	0,0%	3	13,0%
> 65 J	38	29	76,3%	0	0,0%	3	7,9%	3	7,9%	2	5,3%
weiblich	119	83	69,7%	8	6,7%	10	8,4%	15	12,6%	3	2,5%
< 50 J	7	7	100,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
50 - 65 J	26	21	80,8%	1	3,8%	3	11,5%	2	7,7%	0	0,0%
> 65 J	86	55	64,0%	7	8,1%	7	8,1%	13	15,1%	3	3,5%

Abb.8.4.2.-1: Manifestation der Schweregrade der Herzinsuffizienz

In der Tabelle in Abbildung 8.4.2.-1 sind die evaluierten Herzinsuffizienzgrade nach Geschlecht und Altersgruppen aufgeführt. Es stellen sich in der Patientenpopulation 141 (72,3 %) der 195 Patienten ohne klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz dar. In der Aufnahmephase boten 54 (27,7 %) Patienten klinische Symptome der Herzinsuffizienz.

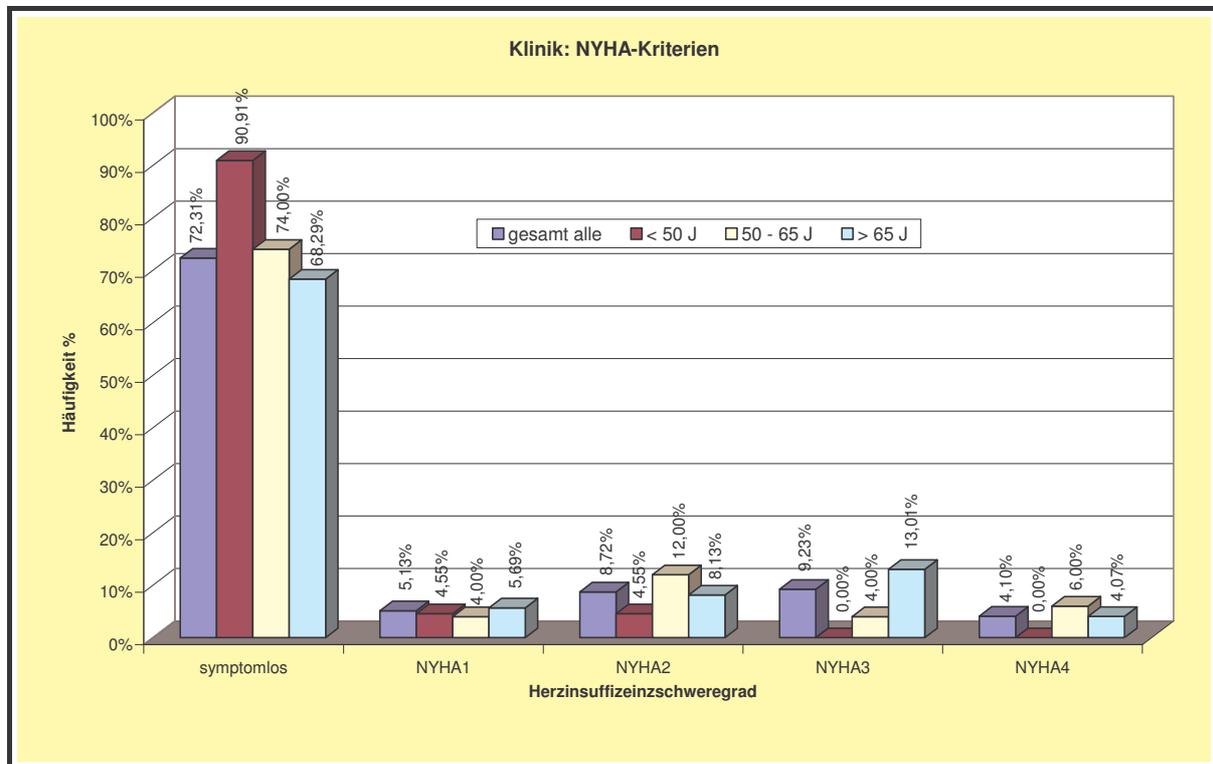


Abb.8.4.2.-2: Herzinsuffizienzschweregrade in den Altersgruppen

8.4.3. Weitere klinische Befunde

Bei den weiterhin erfassten Befunden war die Herzfrequenz bei Abnahme der NT-proBNP-Probe mit einer mittleren Frequenz von 75,38/min. zu ermitteln (min. 49/min., max. 121/min.). Die Patienten waren in 89,23 % im Sinusrhythmus, bei 9,74 % war ein Vorhofflimmern nachweisbar und bei drei Patienten (1,03 %) bestand eine durchgehende Schrittmacherstimulation des rechten Ventrikels. Die folgende Abbildung zeigt eine Übersicht über die wichtigsten Symptome.

Befunde / Gruppen	n	SR	VHF	Rö-Herzvergrößerung	Rö-Lungenstauung
gesamt alle	195	89,23%	9,74%	54,36%	11,28%
Gesamt < 50 Jahre	22	100,00%	0,00%	27,27%	0,00%
gesamt 50 - 65 Jahre	49	98,00%	2,00%	58,00%	8,00%
gesamt > 65 Jahre	124	83,74%	14,63%	57,72%	14,63%
männlich alle	195	90,79%	9,21%	57,89%	14,47%
männlich < 50 Jahre	22	100,00%	0,00%	33,33%	0,00%
männlich 50 - 65 Jahre	50	95,65%	4,35%	65,22%	13,04%
männlich > 65 Jahre	123	84,21%	15,79%	63,16%	21,05%
weiblich alle	195	88,24%	10,08%	52,10%	9,24%
weiblich < 50 Jahre	22	100,00%	0,00%	14,29%	0,00%
weiblich 50 - 65 Jahre	50	103,85%	0,00%	53,85%	3,85%
weiblich > 65 Jahre	123	82,56%	13,95%	54,65%	11,63%

Abb.8.4.3.-1.: Weitere Befunde über Geschlecht und Altersgruppen

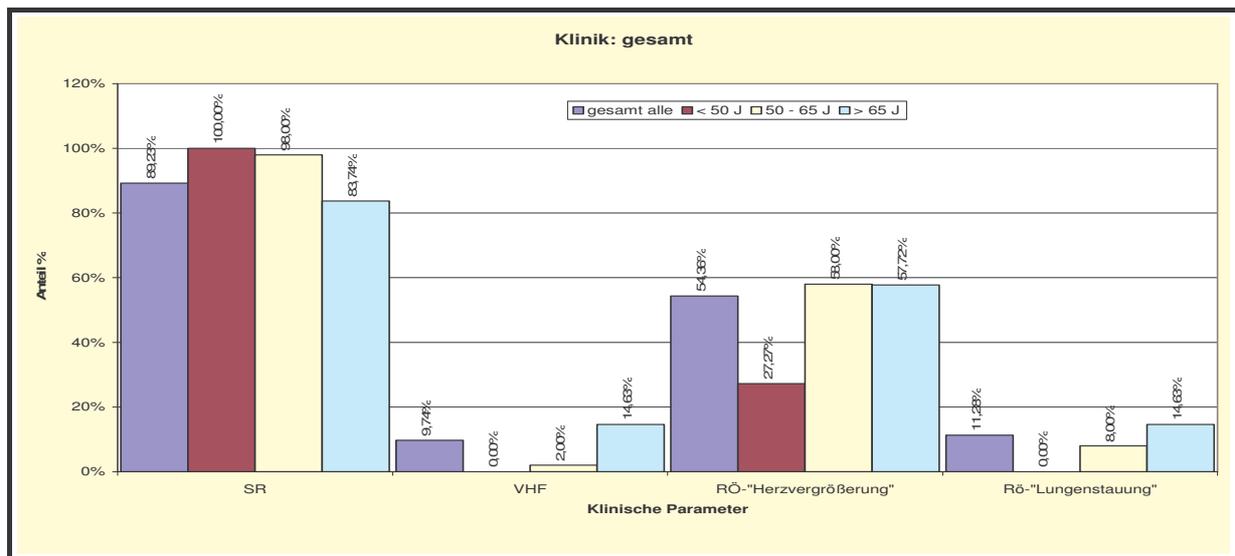
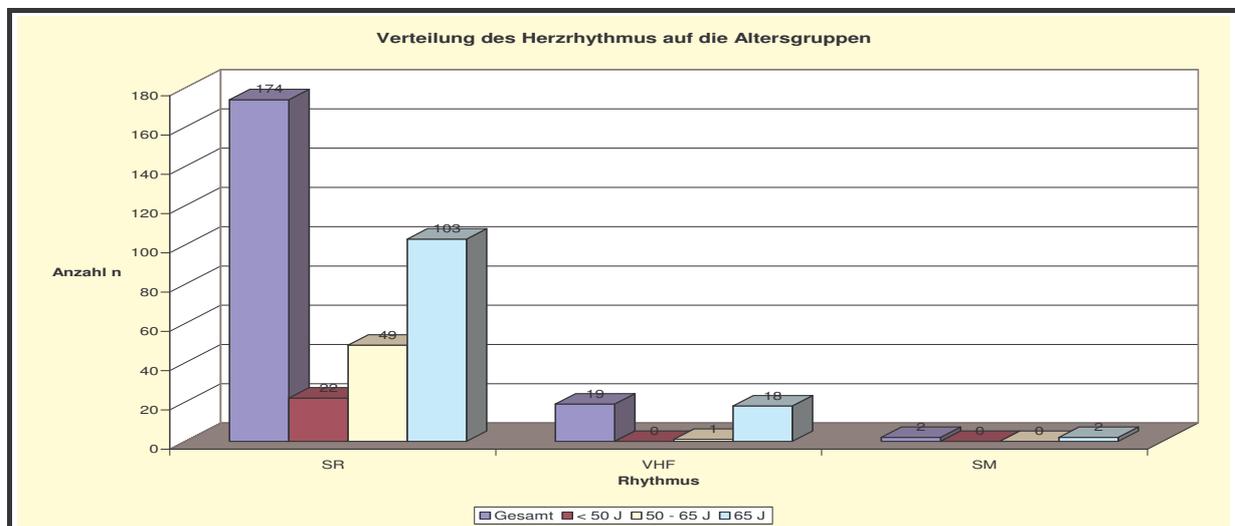


Abb.8.4.3.-2: Klinische Befunde über den Altersgruppen



Diagr.8.4.3.-3: Vorkommen Herzrhythmus über Altersgruppen

Bei der Betrachtung des Herzrhythmus bei den untersuchten Hypertoniepatienten wird deutlich, dass ab dem 65-sten Lebensjahr fast alle Fälle mit Vorhofflimmern vertreten waren (18 von 19 Fällen mit Vorhofflimmern) und höhere NT-proBNP-Konzentrationen zeigten.

8.5. Patientenpopulation: Symptomatik

Für die stationäre Aufnahme der Patienten und Aufnahme in die Untersuchung waren die Aufnahmesymptome von Belang. Hypertensive Entgleisungen (Blutdruckwerte > 200 mmHg systolisch) ohne oder mit unspezifischen Symptomen wurden als „Aufnahme wegen Hypertonie“ bezeichnet. Bei den Aufnahmen im Rahmen hypertensiver Krisen wurden die charakteristischen Symptome von anzunehmenden Endorganschäden festgehalten. Die häufigsten Symptome stellten sich als „Brustschmerz“ (Schmerzen, Druck, Enge im Brustkorb) mit 32,8 % und „Atemnot“ (unspezifische Atembeschwerden, Dyspnoe in den verschiedenen Ausprägungen) mit 26,8 %, dar. Cerebrovaskuläre Manifestationen traten als „Schwindel“ (14,4 %) und „Kopfschmerzen“ (11,8 %) auf. Die Manifestation mehrerer Symptome bei einzelnen Patienten

ist eingeschlossen. Das klinische Bild bei der Aufnahme von Patienten mit Blutdruckregulationsstörungen zeigt bei der Symptomatik eine große Vielfalt. Die Symptome, die auf Endorganschäden hinweisen können, sind bei thorakalen Beschwerden in 32,8% aufgetreten, die symptomlose oder –arme Aufnahme wegen entgleisten Blutdruckwerten erfolgte in 30,8% der Fälle.

Das Symptom „Brustschmerz“ überwiegt bei den männlichen Patienten, bei den Frauen

Symptom	Anzahl n	%
Brustschmerz	64	32,8%
Aufnahme „Hypertonie“	60	30,77%
Dyspnoe	52	26,67%
Schwindel	35	17,95%
Kopfschmerzen	23	11,79%
HRST/Palpitationen	13	6,67%
Epistaxis	5	2,6%
Präsynkope/Synkope	4	2,05%
Sehstörungen	2	1,02%
Unruhe	2	1,02%
Hyperventilation	1	0,51%

überwiegen die Symptome „Schwindel“ und „Kopfschmerz“. Die Darstellung der Symptome und ihrer Verteilung und Häufigkeiten zeigen die Tabelle in Abbildung 8.5.-1. und 8.5.-2, die Charakterisierung nach der Altersstruktur die Abbildung 8.5.-3.

Abb. 8.5.-1.: Symptomhäufigkeiten

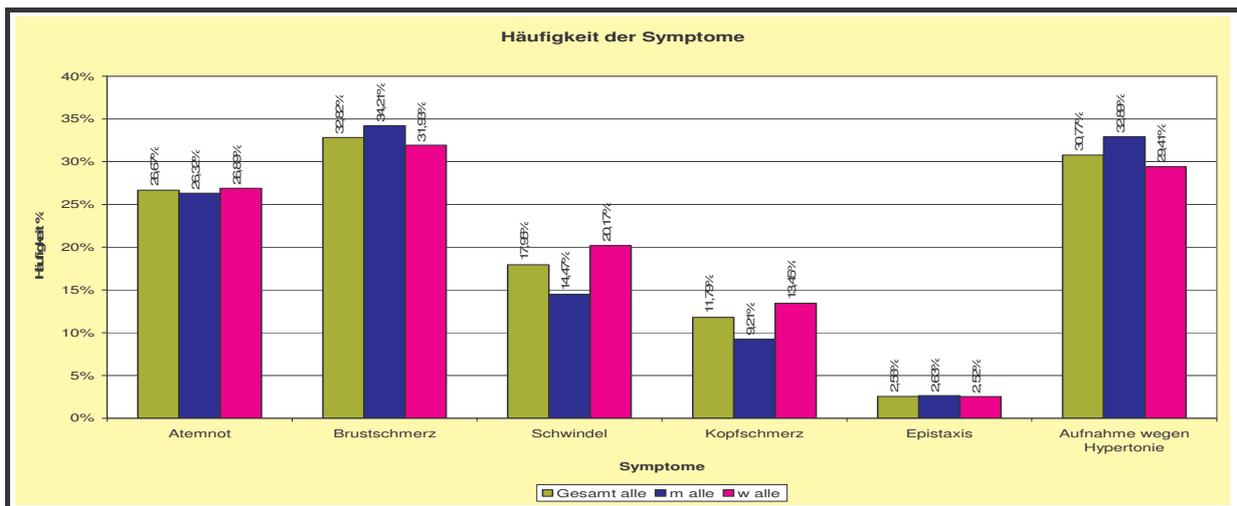


Abb.8.5.-2: Symptomhäufigkeit nach Geschlecht

Symptome	Dyspnoe	Brustschmerz	Schwindel	Kopfschmerz	Epistaxis	Aufnahme wegen Hypertonie
Gruppen						
Gesamt alle	26,67%	32,82%	17,95%	11,79%	2,56%	30,77%
< 50 Jahre	4,55%	18,18%	4,55%	22,73%	0,00%	50,00%
50 - 65 Jahre	34,00%	30,00%	16,00%	10,00%	0,00%	24,00%
> 65 Jahre	27,64%	36,59%	21,14%	10,57%	4,07%	30,08%
männlich alle	26,32%	34,21%	14,47%	9,21%	2,63%	32,89%
< 50 Jahre	6,67%	26,67%	0,00%	20,00%	0,00%	60,00%
50 - 65 Jahre	43,48%	39,13%	8,70%	8,70%	0,00%	13,04%
> 65 Jahre	23,68%	34,21%	23,68%	5,26%	5,26%	34,21%
weiblich alle	26,89%	31,93%	20,17%	13,45%	2,52%	29,41%
< 50 Jahre	0,00%	0,00%	14,29%	28,57%	0,00%	28,57%
50 - 65 Jahre	26,92%	23,08%	23,08%	11,54%	0,00%	34,62%
> 65 Jahre	29,07%	37,21%	19,77%	12,79%	3,49%	27,91%

Abb.8.5.-3: Symptomhäufigkeit nach Geschlecht und Altersgruppen

Es wird deutlich, dass mit zunehmendem Alter die Häufigkeit der kardialen Symptome „Atemnot“ und „Brustschmerz“ zunimmt. Die Tabelle in Abbildung 8.5.-3 zeigt bei den Männern unter 50-Jahren die vorrangigen kardialen Symptome.

8.6. Ergebnisse der invasiven Diagnostik

Im klinischen Verlauf wurde bei einem Teil der Patienten die Indikation zur invasiven Diagnostik gestellt. Ausschlaggebend war die ergometrische Untersuchung bei Patienten mit Angina Pectoris-verdächtigen Beschwerden oder einer klärungsbedürftigen Leistungsinsuffizienz. Einer Herzkatheteruntersuchung wurden 63 (32,31%) Patienten unterzogen. Dabei wurde bei 47 (24,10%) eine koronare Herzerkrankung gefunden.

Gruppen	Patienten n	HKU		KHK neu		KHK Ausschluss	
		n	%	n	%	n	%
gesamt alle	195	63	32,31%	47	24,10%	16	8,21%
gesamt < 50 J	22	3	13,64%	1	4,55%	2	9,09%
gesamt 50 - 65 J	49	18	36,00%	14	28,00%	4	8,00%
gesamt > 65 J	124	42	34,15%	32	26,02%	10	8,13%
männlich alle	76	27	35,53%	21	27,63%	6	7,89%
männlich < 50 J	15	3	20,00%	1	6,67%	2	13,33%
männlich 50 - 65 J	23	11	47,83%	9	39,13%	2	8,70%
männlich > 65 J	38	13	34,21%	11	28,95%	2	5,26%
weiblich alle	119	36	30,25%	26	21,85%	10	8,40%
weiblich < 50 J	7	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
weiblich 50 - 65 J	26	7	26,92%	5	19,23%	2	7,69%
weiblich > 65 J	86	29	33,72%	21	24,42%	8	9,30%

Abb.8.6.-1: Invasive Diagnostik: Herzkatheteruntersuchung (HKU), neuentdeckte koronare Herzerkrankung (KHK neu) und Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung (KHK Ausschluss)

Die Ergebnisse der invasiven Diagnostik bezüglich koronarer Herzkrankheit, sowie die durchgeführten Koronarinterventionen zeigt die Tabelle 8.8.-2. 47 (24,10%) der Patienten der Gesamtpopulation zeigten Veränderungen an den Koronargefäßen, formal einer Ein- oder Mehrgefäß-Erkrankung entsprechend. Bei 18 (9,23%) war eine Koronarintervention (PCI) angezeigt.

Gruppen	Pat. n	Ein-Gefäß-KHK		Mehrgefäß-KHK		PCI	
		n	%	n	%	n	%
Gesamt alle	195	24	12,31%	23	11,79%	18	9,23%
Gesamt < 50 J	22	1	4,55%	0	0,00%	1	4,55%
Gesamt 50 - 65 J	49	6	12,00%	8	16,00%	6	12,00%
Gesamt > 65 J	124	17	13,82%	15	12,20%	11	8,94%
Männlich alle	76	8	10,53%	13	17,11%	8	10,53%
Männlich < 50 J	15	1	6,67%	0	0,00%	1	6,67%
Männlich 50 - 65 J	23	2	8,70%	7	30,43%	4	17,39%
Männlich > 65 J	38	5	13,16%	6	15,79%	3	7,89%
Weiblich alle	119	16	13,45%	10	8,40%	10	8,40%
Weiblich < 50 J	7	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Weiblich 50 - 65 J	26	4	15,38%	1	3,85%	2	7,69%
Weiblich > 65 J	86	12	13,95%	9	10,47%	8	9,30%

Tab.8.6.-2: Invasive Diagnostik: Herzkatheteruntersuchung (HKU), neuentdeckte koronare Herzerkrankung Ein-Gefäß- und Mehrgefäß-Erkrankungen, Interventionen (PCI)

8.7. Ergebnisse der Laboruntersuchungen

8.7.1. NT-proBNP

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht das NT-proBNP. Seine Bestimmung für die Analyse der Risikostratifizierung zeigt, dass deutlich erhöhte Mittel- bzw. Medianwerte bei beiden Geschlechtern mit höheren Werten bei den Frauen zu ermitteln waren.

Es ist auf die Altersabhängigkeit der Normbereiche bei NT-proBNP hinzuweisen. Für NT-proBNP wird ein Referenzbereich < 125 pg/ml angegeben.

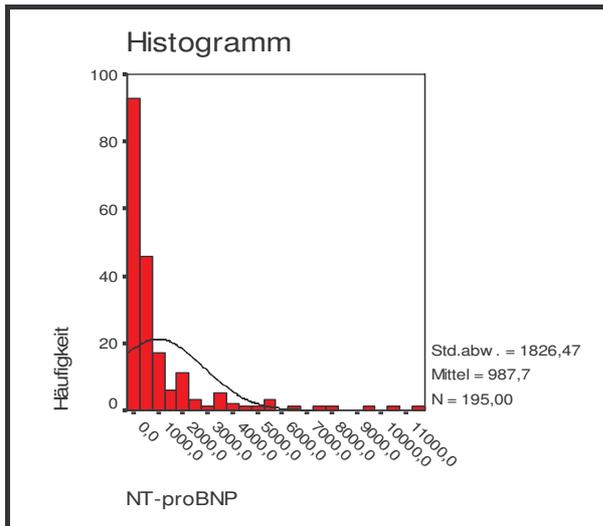


Abb. 8.7.1.-1: Verteilungshistogramm NT-proBNP

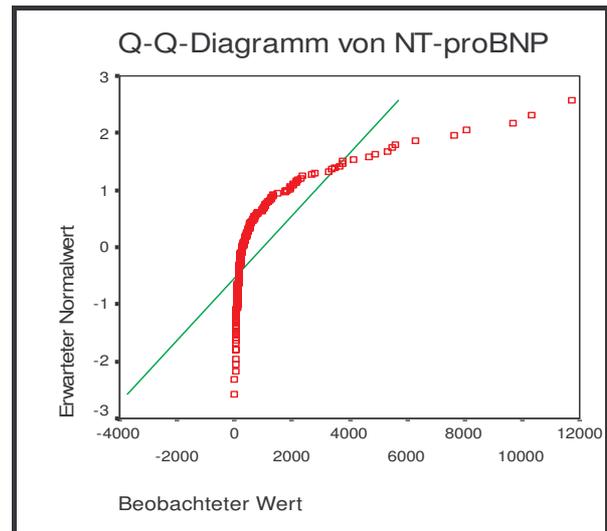


Abb. 8.7.1.-2: Q-Q-Diagramm NT-proBNP

Die bestimmten Werte des Parameters sind einer breiten Streuung unterworfen, minimal 5 pg/ml und maximal 11.748 pg/ml, im Mittel 987,71 pg/ml und Median 275,40 pg/ml.

Es ist die Betrachtung der Werte in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht erforderlich.

Gruppen	Anzahl n	NT-proBNP maximal in pg/ml	NT-proBNP Minimal in pg/ml	NT-proBNP Mittel in pg/ml	NTproBNP Median in pg/ml
Gesamt alle	195	11.748,00	5,00	987,71	275,40
Gesamt < 50 Jahre	22	5.597,00	7,90	388,95	97,95
Gesamt 50 - 65 Jahre	49	9.692,00	5,00	689,12	165,15
Gesamt > 65 Jahre	124	11.748,00	23,30	1.216,19	433,50
Männlich alle	76	9.692,00	5,00	957,91	277,70
Männlich < 50 Jahre	15	5.597,00	7,90	503,17	65,01
Männlich 50 - 65 Jahre	23	9.692,00	5,00	1.063,43	275,40
Männlich > 65 Jahre	38	5.506,00	37,60	1.073,54	526,15
Weiblich alle	119	11.748,00	14,70	1.006,74	267,10
Weiblich < 50 Jahre	7	383,00	23,30	144,19	103,20
Weiblich 50 - 65 Jahre	26	3.393,00	14,70	370,25	139,20
Weiblich > 65 Jahre	86	11.748,00	23,30	1.279,96	412,50

Abb. 8.7.1.-3: NT-proBNP in den Altersgruppen und nach Geschlecht

Unter Beachtung des alters- und geschlechtsspezifischen Zusammenhanges teilen sich die ermittelten Werte in „normal“ und „pathologisch“. Pathologische Werte wurden bei 52,82 % bestimmt, d.h. bei 47,18 % der Patienten mit hypertoner Kreislaufregulationsstörung war NT-proBNP normal.

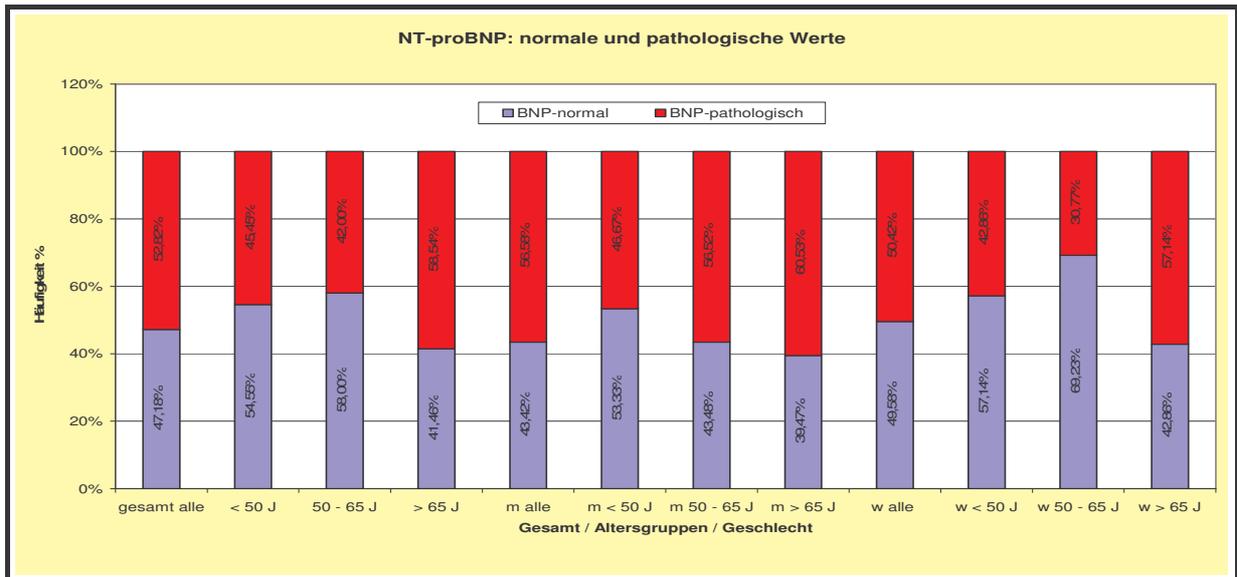


Abb.8.7.1.-4: Laborergebnisse: NT-proBNP, Verteilung normaler und pathologischer Werte nach Altersgruppen und Geschlecht

Die Mittel- und Medianwerte verdeutlichen die Altersabhängigkeit mit steigenden NT-proBNP-Konzentrationen in den Altersgruppen.

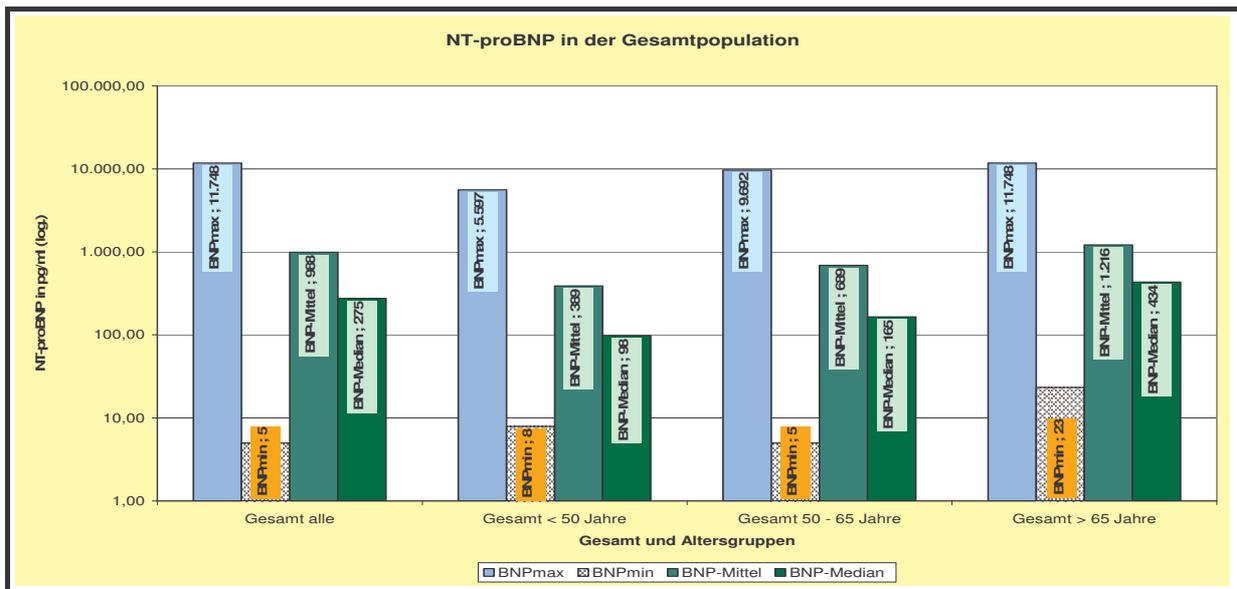


Abb.8.7.1.-5: NT-proBNP: Maximal-, Minimal-, Mittel- und Medianwerte für Gesamtpopulation, Altersgruppen

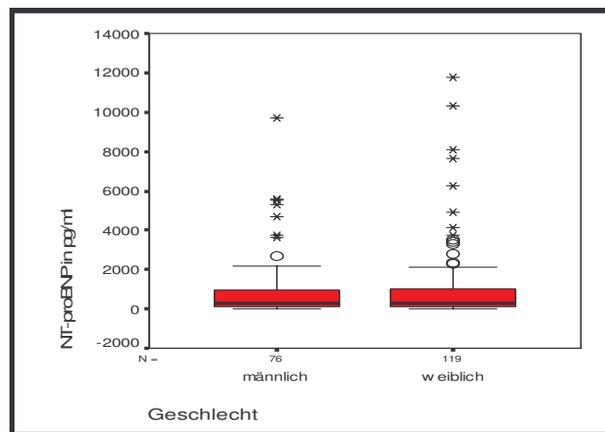
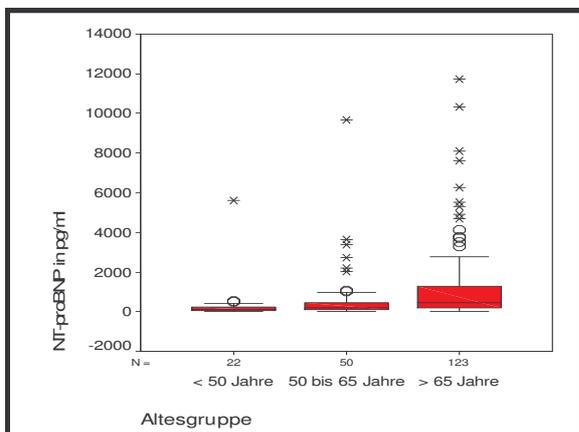


Abb.8.7.1.-6 und -7: NT-proBNP: Boxplots Altersgruppen und Geschlecht

Die Betrachtung der Altersgruppen zeigt, dass unter 65 Jahren in der untersuchten Patientenpopulation die männlichen Patienten im Mittel höhere Werte hatten, als die Frauen. Erst in der Gruppe über 65 Jahre sind die Werte bei den Frauen höher. Hierbei muss die Verteilung der Patienten nach Geschlecht und den Altersgruppen beachtet werden

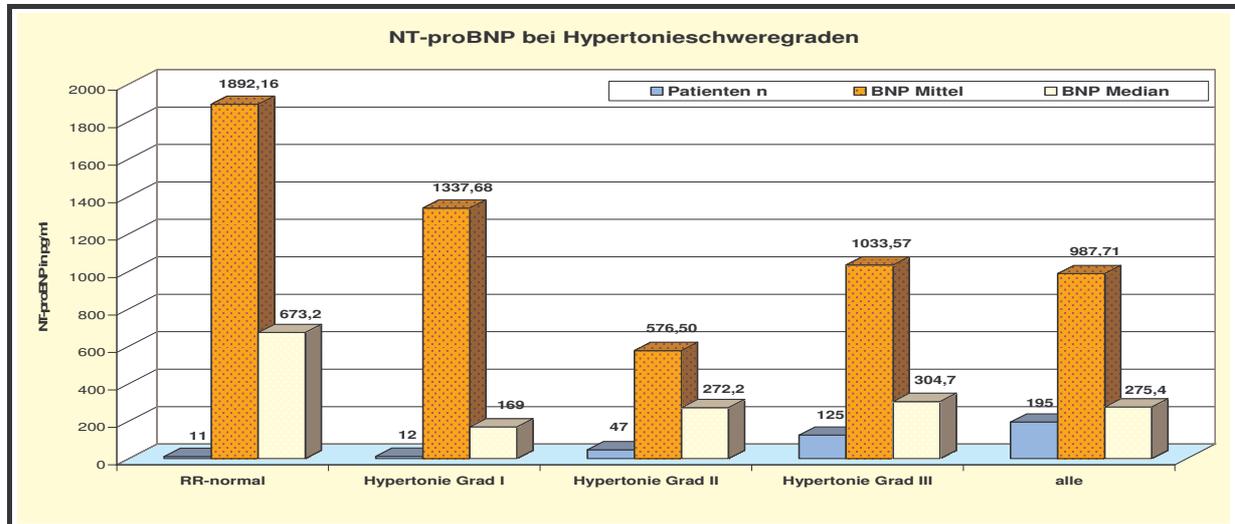


Abb.8.7.1.-8: NT-proBNP: Mittel- und Medianwerte zu den Hypertonieschweregraden

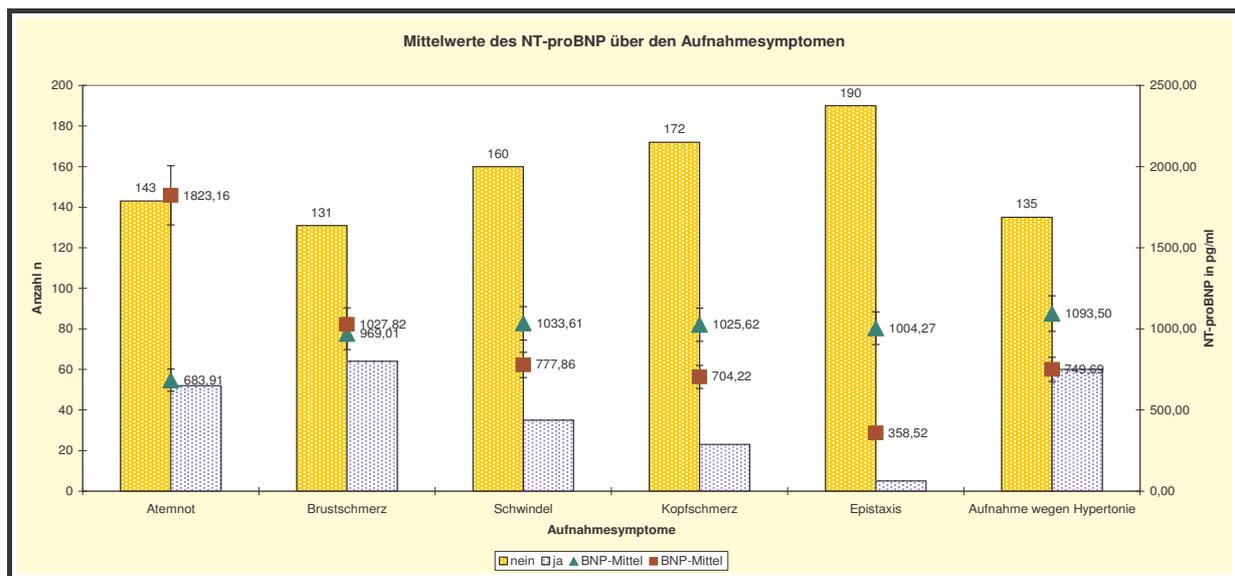


Abb.8.7.1.-9: NT-proBNP: Mittelwerte zur Prävalenz der Symptome

Patienten mit Vorhofflimmern zeigen deutlich höhere NT-proBNP-Werte, als mit Sinusrhythmus (s. Tabellen in den Abbildungen 8.7.1.-10 und 11).

Geschlecht	NT-proBNP Mittelwert	n	Standardabweichung
männlich	3243,2714	7	1857,92676
weiblich	3979,6833	12	3685,92337
Insgesamt	3708,3737	19	3096,19158

Abb. 8.7.1.-10: NT-proBNP in pg/ml bei Vorhofflimmern

Geschlecht	NT-proBNP Mittelwert	n	Standardabweichung
männlich	726,0570	69	1464,07655
weiblich	604,0850	105	1062,95566
Insgesamt	652,4532	174	1235,05118

Abb. 8.7.1.-11: NT-proBNP in pg/ml bei Sinusrhythmus

Die Abbildungen 8.7.1.-12 und 13 zeigen die Mittelwerte des NT-proBNP bei den Begleiterkrankungen und den Graden der Herzinsuffizienz nach den NYHA-Kriterien.

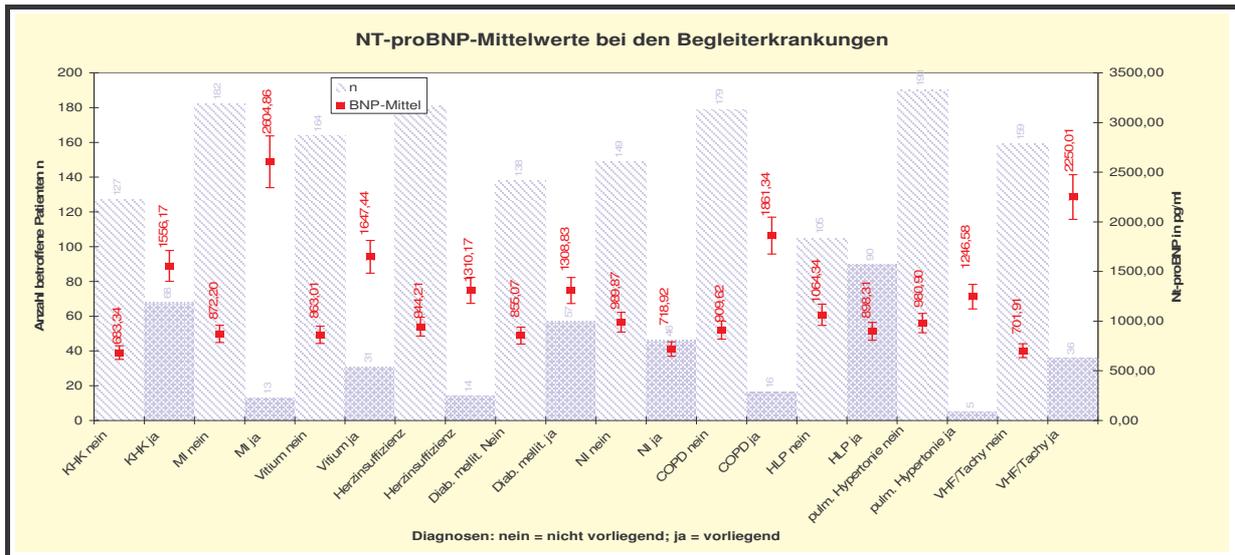


Abb.8.7.1-12: Mittelwerte des NT-proBNP bei den Begleiterkrankungen

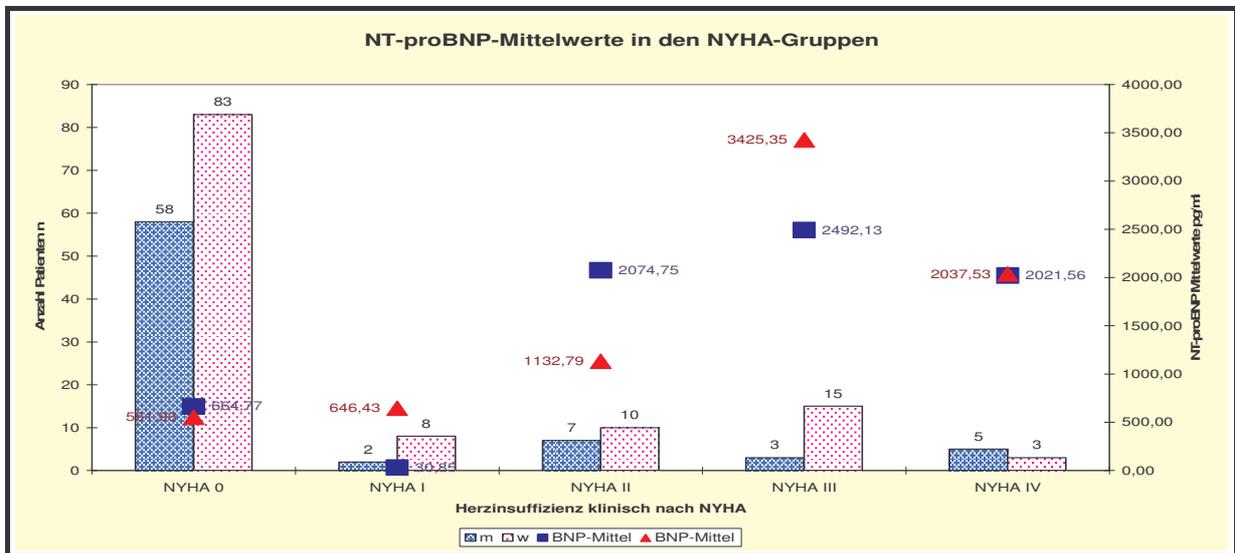


Abb.8.7.1-13: Mittelwerte des NT-proBNP bei den NYHA-Kriterien

Für die Betrachtung der Wertigkeit des NT-proBNP wurden neben der Mittelwertbetrachtung auch Betrachtungen in Wertegruppen vorgenommen.

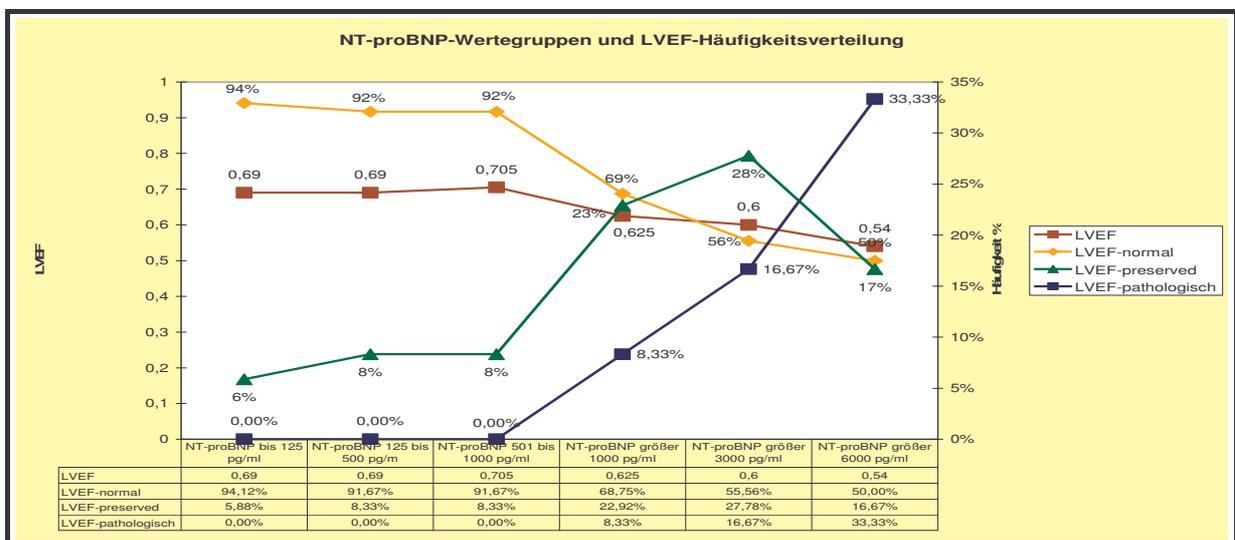


Abb.8.7.1-14: NT-proBNP in Wertegruppen und Häufigkeitsverteilung der systolischen Funktion

8.7.2. Weitere Parameter: Troponin I, C-reaktives-Protein, Serumkreatinin und Glomeruläre Filtrationsrate nach der MDRD-Formel

Da ein akutes Koronarsyndrom bzw. ein akuter Myokardinfarkt aus der Untersuchung auszuschließen waren, liegen die ermittelten Werte des Troponin I im Mittel im Normbereich (Norm < 0,080 ng/ml). Abweichungen sind vorrangig einer eingeschränkten Nierenfunktion zuzuordnen. Der Cutt-off für Myokardinfarkt wurde nicht erreicht. Bei der Bestimmung des C-reaktiven Proteins wurde ein Mittelwert von 8,99 mg/l ermittelt (Norm < 5,0 mg/l), wobei bei keinem Patienten eine floride Infektion vorlag. Bei den Parametern für die Nierenfunktion ist die Differenzierung nach Geschlecht von Belang (Männer < 104 µmol/l, Frauen 84 µmol/l). Gleiches gilt für Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate, die ebenfalls einer Unterteilung nach dem Geschlecht unterliegt.

	Troponin I ng/ml	CrP mg/l	Crea µmol/l	GFR nach MDRD*
Gesamt n = 195				
Mittel	0,02	8,75	99,22	75,08
Median	0,00	2,40	83,00	77,40
Minimum	0,00	0,00	33,00	10,10
Maximum	0,88	159,00	887,00	137,00
Standartabweichung	0,0845	19,857	79,955	24,8087
Männlich n = 76				
Mittel	0,02	5,67	121,42	77,68
Median	0,00	1,85	88,50	82,00
Minimum	0,00	0,00	55,00	10,10
Maximum	0,50	72,00	887,00	137,00
Standartabweichung	0,069	11,011	118,569	26,156
Weiblich n = 119				
Mittel	0,02	10,71	85,03	73,41
Median	0,00	2,60	76,00	73,00
Minimum	0,00	0,00	33,00	13,00
Maximum	0,88	159,00	237,00	122,00
Standartabweichung	0,093	23,638	31,321	23,759

Abb.8.7.2.-1: Überblick über die Laborergebnisse

(*MDRD-Formel [eGFR=186 x (KreaSer.)^{-1,154} x Alter^{-0,203}, Korrektur bei Frauen: x 0,742; Korrektur bei Schwarzen: x 1,21])

Die Mittelwerte zeigen eine Tendenz zu pathologischen Werten. Dabei sind die NT-proBNP-Werte deutlich über dem Referenzbereich ermittelt worden. Die Nierenfunktionsparameter zeigen im Mittel eine, wenn auch gering eingeschränkte Nierenfunktion an.

Die Verteilung der Troponin I-Ergebnisse zeigt konform mit den klinischen Diagnosen eine Zunahme mit dem Alter in der Gesamtpopulation, was vorrangig auf das häufigere Auftreten pathologischer Werte bei den Männern zurückzuführen ist. Der Entzündungsparameter CrP zeigt ebenfalls eine Altersabhängigkeit.

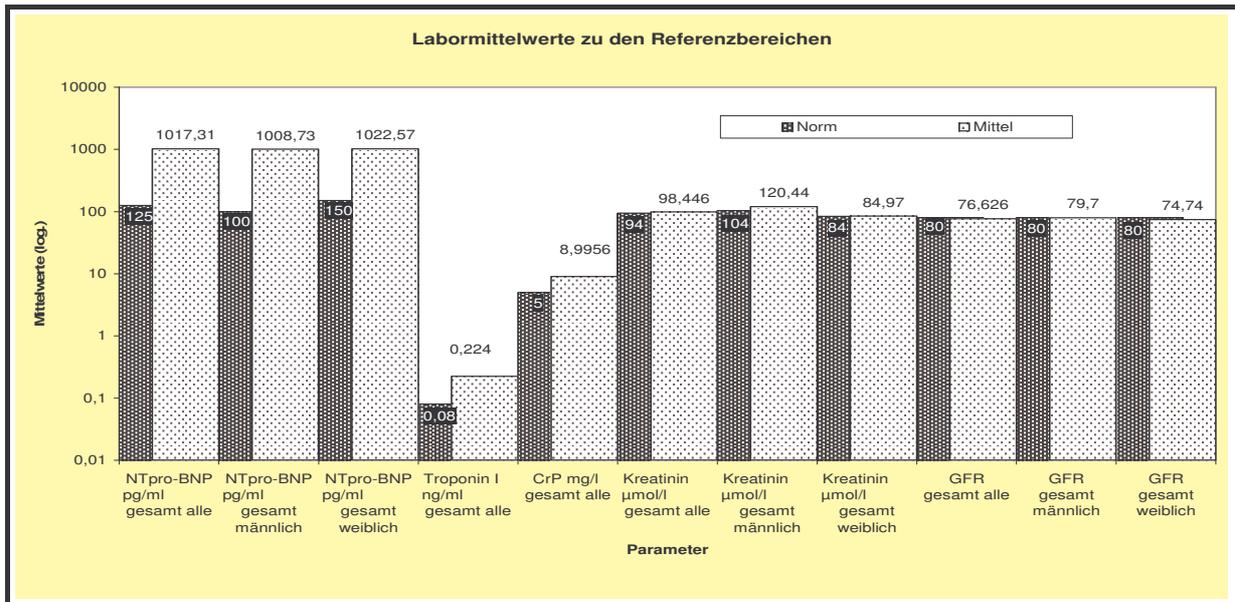


Abb.8.7.2.-2: Laborergebnisse Mittelwerte (logarithmisch) zu den Normwerten

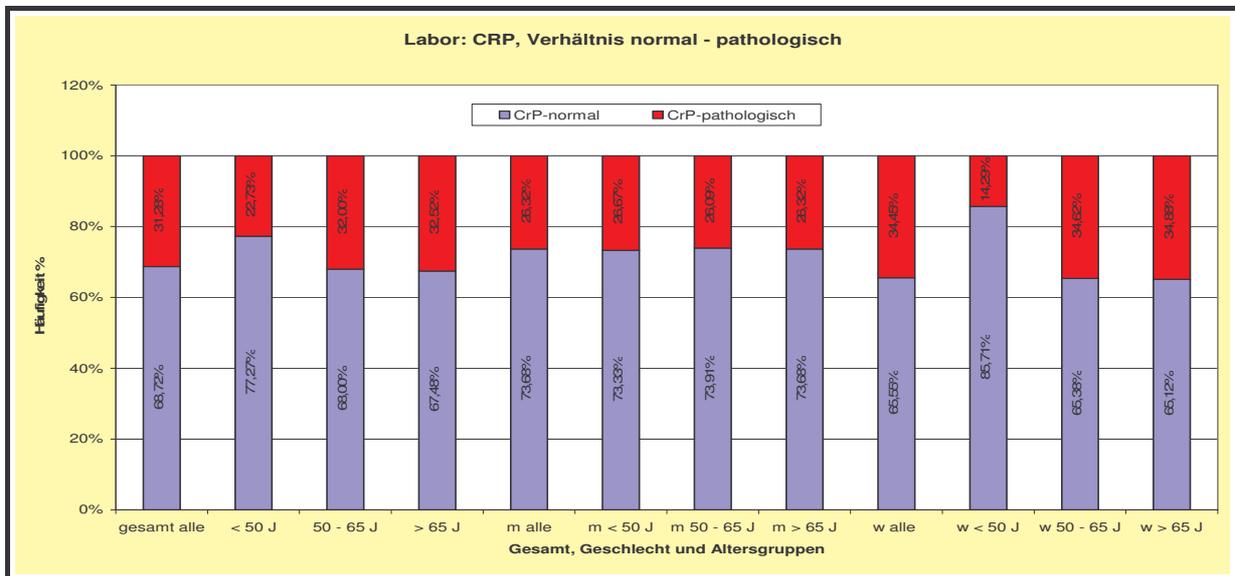


Abb.8.7.2.-3: Laborergebnisse CrP, Verteilung nach Altersgruppen und Geschlecht

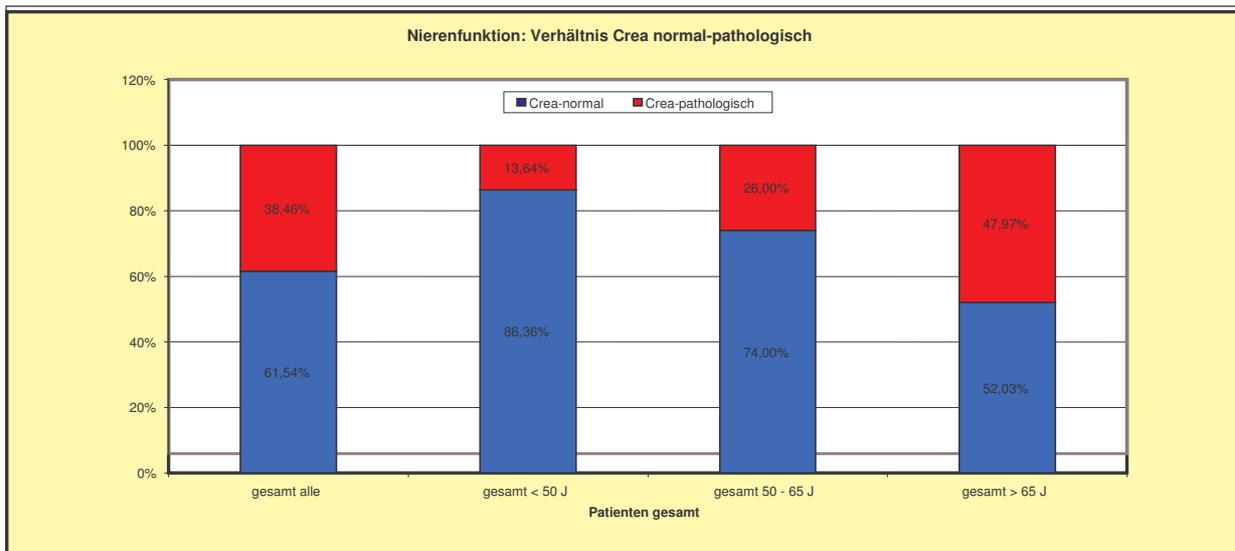


Abb.8.7.2.-4: Laborergebnisse Kreatinin, Verteilung normaler und pathologischer Werte nach Altersgruppen

Die umfangreichen Berechnungen zu den Mittelwerten, Medianen für die folgenden Korrelationsbetrachtungen beinhalten auch die Prüfung der Normalverteilung.

9. Korrelationsanalysen

9.1. Korrelation zu Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI

Die Betrachtung des Alterseinflusses zeigt insgesamt einen signifikanten Einfluss ($p < 0,01$), bei auffälliger Streuung der NT-proBNP-Werte. Dabei ist der Einfluss deutlicher bei den Frauen, bei den Männern dagegen schwächer ausgeprägt. Zu beachten ist die Altersverteilung in der Patientenpopulation (s. Punkt 8.1, Abbildung 8.1.-3) mit deutlichem Überwiegen der Patienten > 65 Jahre. Die Verteilung der NT-proBNP-Ergebnisse wird in den Diagrammen der Abbildungen 9.1.-2 und 9.1.-3 verdeutlicht.

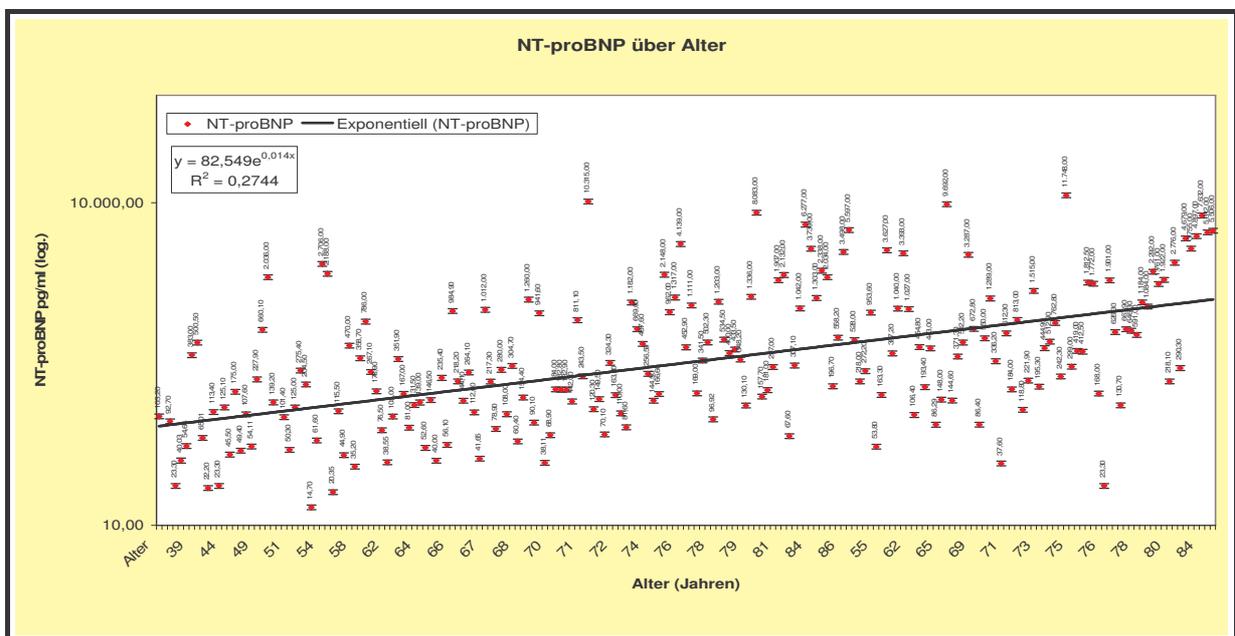


Abb.9.1.-1: NT-proBNP über Alter gesamt (Trendlinie expon.)

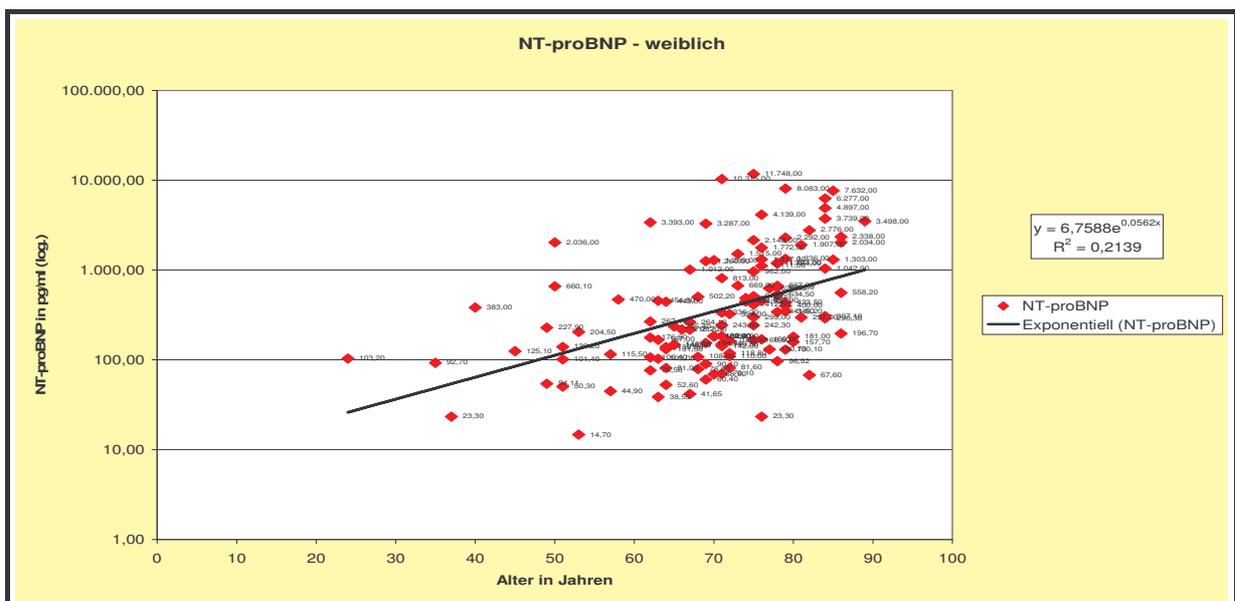


Abb.9.1.-2: NT-proBNP über Alter, weibliche Patienten (Trendlinie expon.)

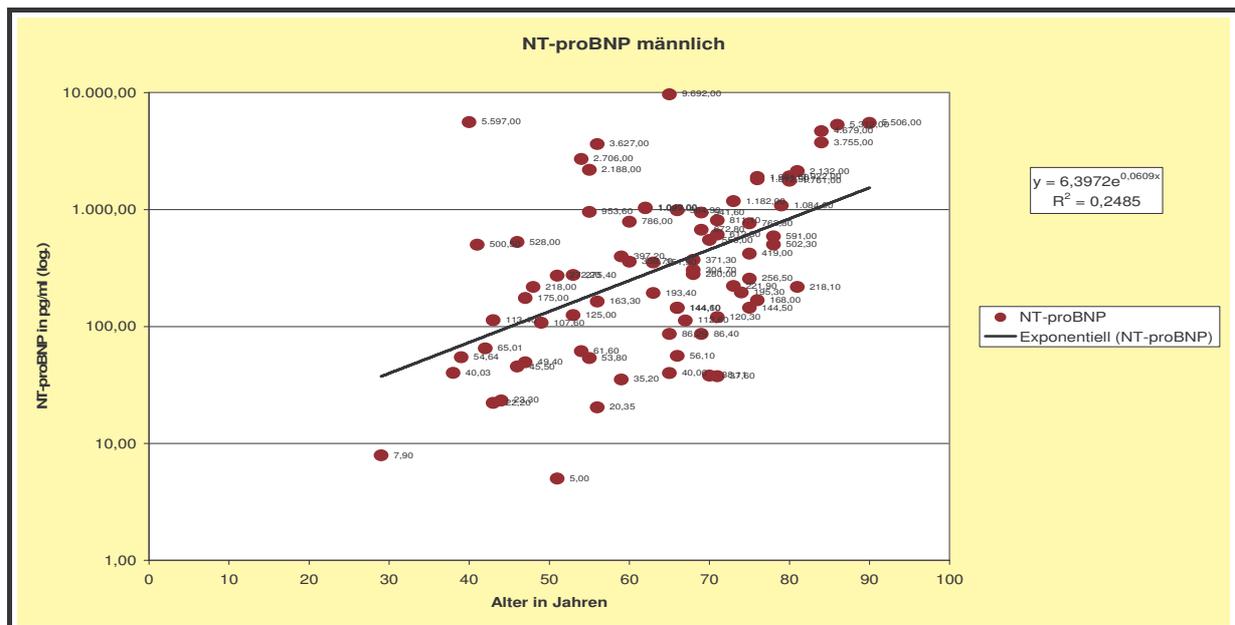


Abb.9.1.-3: NT-proBNP über Alter, männliche Patienten (Trendlinie expon.)

Die Mittelwertbetrachtungen zeigen den Einfluss von Geschlecht und Alter in den gebildeten Gruppen (Tabellen in den Abbildungen 9.1.-4 bis 9.1.6).

Mittelwerte für Messwertgruppen: NT-proBNP-Werte (alle Patienten: n=195)				
Altersgruppen:	(Jahre)	<50	50-65	>65
Anzahl der Patienten	195	22	50	123
NT-proBNP-Werte	pg/ml			
1.Mittelwert		388,95	689,12	1.216,89
2.Median		97,95	165,15	433,5
3.Standardabweichung		1.172,74	1.544,50	1.989,00
4.Anteil Patienten	%	11,28	25,64	63,08
5.Minimalwert		7,9	5	23,3
6.Maximalwert		5.597,00	9.692,07	11.748,00

Abb. 9.1.-4: NT-proBNP über Alter gesamt (Mittelwerte in den Altersgruppen)

Mittelwerte für Messwertgruppen: NT-proBNP-Werte (119 Frauen)				
Altersgruppen:	(Jahre)	<50	50-65	>65
Anzahl der Patienten	119 Frauen	7	27	85
NT-proBNP-Werte	pg/ml			
1.Mittelwert		144,19	370,25	1.279,96
2.Median		103,2	139,2	412,5
3.Standardabweichung		123,47	718,8	2.193,99
4. Anteil Patienten	%	5,9	22,7	71,4
5.Minimalwert		23,3	14,7	23,3
6.Maximalwert		383	3.393,00	11.788,00

Abb. 9.1.-5: NT-proBNP über Alter weiblich (Mittelwerte in den Altersgruppen)

Mittelwerte für Messwertgruppen: NT-proBNP-Werte (76 Männer)				
Altersgruppen	(Jahre)	<50	50-65	>65
Anzahl der Patienten	76 Männer	15	23	38
NT-proBNP-Werte	pg/ml			
1.Mittelwert		503,17	1.063,43	1.073,54
2.Median		65,01	275,4	526,15
3.Standardabweichung		1.418,63	2.105,30	1.444,36
4.Anteil Patienten	%	19,7	30,3	50
5.Minimalwert		7,9	5	73,6
6.Maximalwert		5.597,00	9.692,00	5.506,00

Abb. 9.1.-6: NT-proBNP über Alter männlich (Mittelwerte in den Altersgruppen)

In den Messwertgruppen haben nur 32,8 % der Frauen einen NT-proBNP-Wert unter 155 pg/ml. Sie sind im Mittel 63 Jahre alt. 22,4 % der Männer zeigen einen Wert unter 84 pg/ml, mit einem Durchschnittsalter von 52 Jahren. Rund 42 % der Patienten haben einen NT-proBNP-Wert über 400 pg/ml und sind über 69 Jahre alt.

Die Betrachtungen und Analysen sind in den Abbildungen 9.1.-7 und-8 dargestellt.

Mittelwerte für Messwertgruppen: NT-pro-BNP (für 119 Frauen)				
Messwertgruppen:	<155 pg/ml	<222 pg/ml	<400 pg/ml	>400 pg/ml
Anzahl der Patienten	39	15	15	50
Altersgruppe: in Jahren	<50	50-65	>65	>65
Alter in Jahren:				
1.Mittelwert	62,74	70,73	70,2	75,18
2.Median	65	70	72	76
3.Stanardabweichung	12,55	8,2	12,4	8,48
4.%-Anteil der Patienten	32,8	12,6	12,6	42
5.Minimalwert	24	53	40	50
6.Maximalwert	82	86	84	89

Abb. 9.1.-7: NT-proBNP-Messwertgruppen in den Altersgruppen, weiblich,

Mittelwerte für Messwertgruppen: NT-proBNP-Werte (für 76 Männer)				
Messwertgruppen:	<84	<194	<400	>400
Anzahl der Patienten	17	14	13	32
Altersgruppe: in Jahren	<50Jahre	50-65	>65	>65
Alter tatsächlich: in Jahren				
1.Mittelwert	51,47	61,86	64,69	68,97
2.Median	51	65,5	68	71
3.Standardabweichung	12,05	10,5	10,09	12,91
4.%-Anteil	22,4	18,4	17,1	42,1
5.Minimalwert	29	43	48	40
6.maximalwert	71	76	81	90

Abb. 9.1.-8: NT-proBNP-Messwertgruppen in den Altersgruppen, männlich,

Die Zusammenhänge zwischen den NT-proBNP-Werten und den Einflussgrößen Body-Mass-Index (BMI) bzw. Körpergröße und Gewicht sind nicht gleichgerichtet. Die Auswertung zeigt, dass Körpergröße, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI) mit Zunahme ihrer Werte eine Verminderung der NT-proBNP-Werte hervorruft. Mit zunehmendem Alter finden sich dagegen höhere NT-proBNP-Werte.

Bei der Betrachtung des gegenläufigen Einflusses des BMI wurde eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$) in dieser Patientenpopulation beobachtet.

Mittelwerte für Messwertgruppen: BMI , Body-Mass-Index				
BMI - Messwertgruppen		Normalwert	Übergewicht	Fettsucht
		18,5-25	>25	>30
Anzahl der Patienten		29	84	82
NT - pro - BNP-Werte	pg/ml			
1.Mittelwert		1.670,30	1.086,99	544,6
2.Median		534,5	250	231,65
3.Standardabweichung		2.235,04	2.090,94	1.219,41
4.%-Anteil der Patienten		14,9	43,1	42
5.Minimalwert		23,3	14,7	5
6.Maximalwert		9.692,00	11.748,00	8.083,00

Abb. 9.1.-9: Mittelwertbetrachtung BMI und NT-proBNP

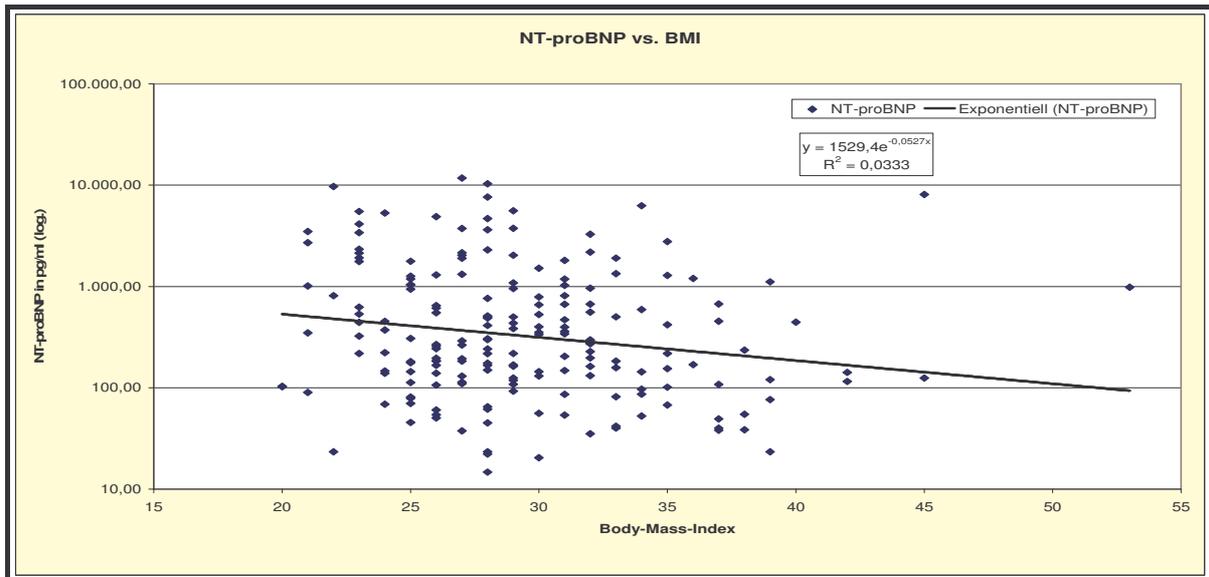


Abb.9.1.-10: NT-proBNP Streuung über BMI der Gesamtpopulation (Trendlinie expon.)

Die Korrelationen bei den nicht normalverteilten Variablen zeigt Abbildung 9.1.-11.

Patientencharakteristik			NT-proBNP	Alter	Körpergröße	Gewicht	BMI
Nichtparametrische Korrelation							
Kendall-Tau-b	NT-proBNP	Korrelationskoeffizient	1,000	,353(**)	-,053	-,127(**)	-,128(**)
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,278	,009	,010
		N	195	195	195	195	195
Spearman-Rho	NT-proBNP	Korrelationskoeffizient	1,000	,488(**)	-,075	-,184(*)	-,182(*)
		Sig. (2-seitig)	.	,000	,295	,010	,011
		N	195	195	195	195	195

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig). *.. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig)

Abb.9.1.-11. Korrelationen der Patientencharakteristika Alter, Größe, Gewicht und BMI (gekürzt)

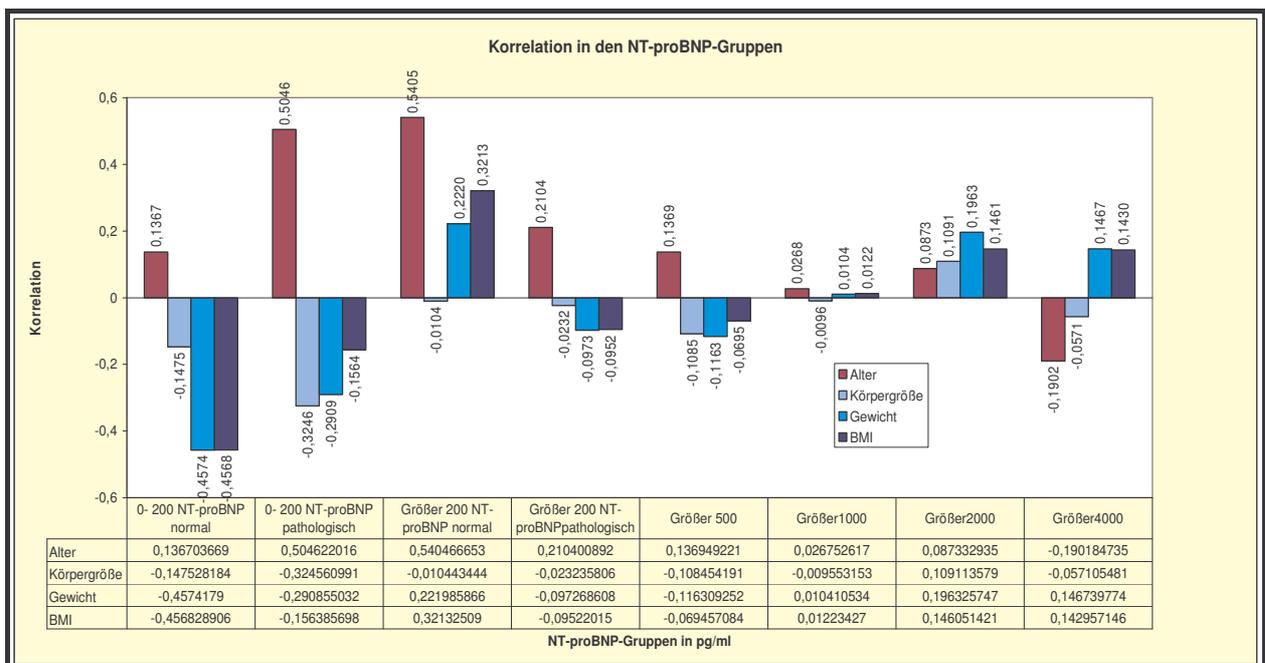


Abb.9.1.-12: Korrelationskoeffizienten von NT-proBNP in den Wertegruppen

Die Betrachtung in Wertegruppen zeigt bei großer Streuung der NT-proBNP-Werte und

teilweise extremen Ausreißern die Variabilität dieser Einflüsse. Es wird deutlich, dass die Einflüsse in den Wertebereichen bis 200 pg/ml sehr deutlich sind, ab 1000 pg/ml gering bis invers gefunden werden (Abb.9.1.-12).

9.2. Korrelation zu den Blutdruckwerten

In der Korrelationsanalyse des Blutdruckes wurde mit den Blutdruckwerten bei stationärer Aufnahme, bei Abnahme des NT-proBNP und der 24-Stunden-Messung durchgeführt.

Für die Analyse wurden Mittelwertbetrachtungen vorgenommen (Abbildungen 9.2.-1 bis 9.2.-4).

Mittelwerte für Messwertgruppen: Aufnahme -RR-systolisch					
Blutdruckgruppen	optimal/normal <130	hoch normal 130-139	Grad 1 140-159	Grad 2 160-179	Grad 3 >180
Anzahl der Patienten 195	4	6	13	47	126
NT-proBNP-Werte in pg/ml					
1.Mittelwert	479,4	2.834,00	1.337,68	587,51	1.025,92
2.Median	368,85	908,75	169	281,25	299
3.Standardabweichung	457,34	4.571,26	2.817,92	924,48	1.738,72
4.%-Anteil der Patienten	2,05	3,08	6,67	24,1	64,62
5.Minimalwert	68,9	7,9	23,3	14,7	5
6.Maximalwert	1.111,00	11.748,06	10.315,00	5.597,00	9.692,00

Abb.9.2.-1: Mittelwertbetrachtung: Aufnahmeblutdruck systolisch

Mittelwerte für Messwertgruppen: Aufnahme - RR - diastolisch					
Blutdruckgruppen	<85	85-89	90-99	100-109	>110
Anzahl der Patienten 195	27	5	46	71	46
NT-proBNP-Werte in pg/ml					
1.Mittelwert	1.456,35	304,61	627,98	972,48	1.170,12
2.Median	218	297	285,15	341,5	250
3.Standardabweichung	2.915	207,78	1.178,60	1.572,39	1.970,28
4.%-Anteil der Patienten	13,85	2,56	23,59	36,41	23,59
5.Minimalwert	7,9	41,65	5	22,2	40

Abb.9.2.-2: Mittelwertbetrachtung: Aufnahmeblutdruck diastolisch

Mittelwerte für Messwertgruppen: Abnahme -RR-systolisch					
Blutdruckgruppen	optimal/normal <130	hoch normal 130-139	Grad 1 140-159	Grad 2 160-179	Grad 3 >180
Anzahl der Patienten 195	18	17	51	68	41
NT-proBNP-Werte in pg/ml					
1.Mittelwert	1.621,66	522,18	1.005,17	793,62	1.201,60
2.Median	419,25	146,5	227,9	273,8	422,5
3.Standardabweichung	2.528,88	897,23	2.131,96	1.424,72	1.916,71
4.%-Anteil der Patienten	9,2	8,7	26,2	34,9	21
5.Minimalwert	7,9	14,7	22,2	5	44,9
6.Maximalwert	10.315,00	3.343,00	11.748,00	8.083,00	9.692,00

Abb.9.2.-3: Mittelwertbetrachtung: Abnahmeblutdruck systolisch

Mittelwerte für Messwertgruppen: Abnahme-RR-diastolisch					
Blutdruckgruppen	<85	85-89	90-99	100-109	>100
Anzahl der Patienten 195	72	28	62	28	5
NT-proBNP-Werte in pg/ml					
1.Mittelwert	609,7	1.286,91	1.101,46	1.247,78	1.888,66
2.Median	196	398,6	305,9	586,05	163
3.Standardabweichung	1.189,31	2.208,98	2.051,53	2.045,30	2.538,40
4.%-Anteil der Patienten	36,9	14,4	31,8	14,4	2
5.Minimalwert	5	23,3	14,7	50,3	53,8
6.Maximalwert	8.083,00	10.315,00	11.748	9.692,00	5.597,00

Abb.9.2.-4: Mittelwertbetrachtung: Abnahmeblutdruck diastolisch

Die Wertekonstellation zeigt keine eindeutigen Zusammenhänge. Die Korrelations- und Signifikanzprüfung folgt im Weiteren. Es erfolgte auch die Prüfung in den Wertegruppen. Nur der systolische Aufnahmeblutdruck zeigt eine gering signifikante Korrelation ($p < 0,05$).

NT-proBNP alle Werte		NT-proBNP	Aufnahme-RR-syst	Aufnahme-RR-diast	Abnahme-RR-syst	Abnahme-RR-diast
NT-proBNP	Korrelation nach Pearson	1	-,004	-,080	,001	,118
	Signifikanz (2-seitig)	.	,951	,267	,990	,100
	N	195	195	195	195	195
Aufnahme-RR-syst	Korrelation nach Pearson	-,004	1	,637(**)	,602(**)	,368(**)
	Signifikanz (2-seitig)	.	.	,001	,001	,001
	N	195	195	195	195	195

...

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Abb.9.2.-1: Korrelation zum Blutdruck bei Aufnahme und bei Abnahme der NT-proBNP-Probe gesamte Patienten (gekürzt)

NT-proBNP < 200 pg/ml „normal“		NT-proBNP	Aufnahme – RR-syst	Aufnahme – RR-diast	Abnahme – RR-syst	Abnahme – RR-diast
NT-proBNP	Korrelation nach Pearson	1	,232(*)	,127	,081	,049
	Signifikanz (2-seitig)	.	,039	,264	,476	,665
	N	79	79	79	79	79

...

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Abb.9.2.-2: Korrelation zum Blutdruck bei Aufnahme und bei Abnahme der NT-proBNP-Probe Wert: NT-proBNP 200 = <200 normal (gekürzt)

NT-proBNP < 200 pg/ml „pathologisch“		NT-proBNP	Aufnahme - RRsyst	Aufnahme - RRdiast	Abnahme - RRsyst	Abnahme - RRdiast
NT-proBNP	Korrelation nach Pearson	1	,281	,309	,660	,617
	Signifikanz (2-seitig)	.	,719	,691	,340	,383
	N	4	4	4	4	4

...

Abb.9.2.-3: Korrelation zum Blutdruck bei Aufnahme und bei Abnahme der NT-proBNP-Probe Wert: NT-proBNP 200 = <200 pathologisch (gekürzt)

Die Korrelationsprüfungen für die weiteren Gruppen „NT-proBNP >200 normal“, „NT-proBNP >200 pathologisch“, „NT-proBNP >500“, „NT-proBNP >1000“, „NT-proBNP >2000“ und „NT-proBNP >4000“ erbrachten ebenfalls gleichgerichtete Einflüsse auf das NT-proBNP, jedoch ohne Signifikanz. Die Hypertonieschweregrade zeigen erwartungsgemäß aus den vorangegangenen Analysen keine Korrelation.

Hypertonieschweregrade		NT-proBNP	Hypertonieschweregrad	normal/optimal	Grad 1	Grad 2	Grad 3
NT-proBNP	Korrelation nach Pearson	1	-,026	,115	-,056	-,065	,034
	Signifikanz (2-seitig)	.	,720	,108	,437	,364	,641
	N	195	195	195	195	195	195
Hypertonieschweregrad	Korrelation nach Pearson	-,026	1	-,698(**)	-,459(**)	-,330(**)	,848(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,720	.	,000	,000	,000	,000

...

Abb.9.2.-4: Korrelation zu den Hypertonieschweregraden (gekürzt)

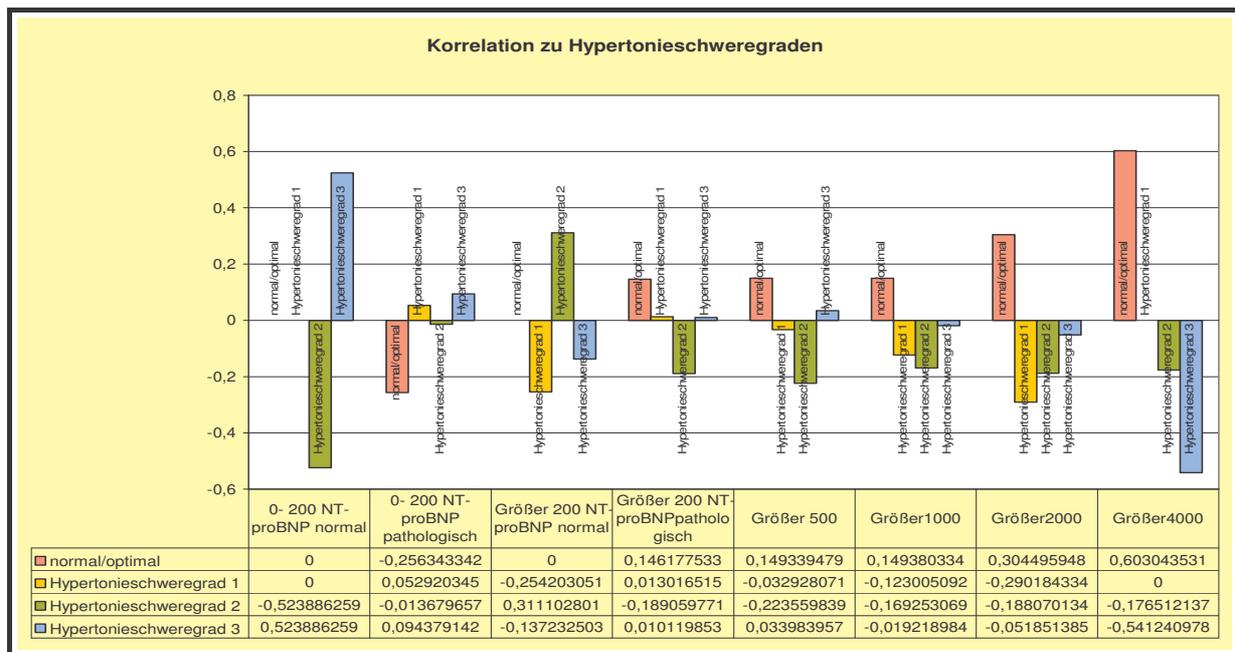


Abb.9.2.-5: Korrelation zu den Hypertonieschweregraden

Auch für die 24-Stunden-Blutdruckmessungen wurden Mittelwertbetrachtungen durchgeführt.

Mittelwerte für Messwertgruppen: Durchschnitt - RR - systolisch					
Blutdruckgruppen	normal <130	hoch normal 130-139	über normal 140-159	Hypertonie 160-179	>180
Anzahl der Patienten 195	56	36	77	21	5
NT-proBNP-Werte pg/ml					
1.Mittelwert	1.152,95	724	946,7	1.221,53	684,58
2.Median	223	174,75	341,5	351,9	953,6
3.Standardabweichung	2.418,00	1.320,74	1.539,26	1.970,39	518,71
4.%-Anteil der Patienten	28,7	18,5	39,5	10,7	2,6
5.Minimalwerte	14,7	5	7,9	49,4	103,2
6.Maximalwerte	11.748,00	5.506,00	9.692,00	8.083,00	1.182,00

Abb.9.2.-6: Mittelwerte zu Tages-Durchschnitt-Blutdruck systolisch

Mittelwerte für Messwertgruppen: Durchschnitt - RR - diastolisch					
Blutdruckgruppen	<85	85-89	90-99	100-109	>110
Anzahl der Patienten 195	144	26	14	9	2
NT-proBNP-Werte pg/ml					
1.Mittelwert	950,57	917,07	1.215,38	1.236,90	1.865,10
2.Median	269,65	329,2	457,65	144,1	1.865,10
3.Standardabweichung	1.824,26	1.399,09	2.511,10	1.969,23	2.491,70
4.%-Anteil der Patienten	73,8	13,3	7,2	4,6	1
5.Minimalwerte	5	22,2	23,3	86,4	103,2
6.Maximalwerte	11.748	5.506,00	9.692,00	5.597,00	3.627,00

Abb.9.2.-7: Mittelwerte zu Tages-Durchschnitt-Blutdruck diastolisch

24-h-RR gesamt		NT-proBNP	Tagesmittel-RRsyst	Tagesmittel-RRdiast	Nachtmittel-RRsyst	Nachtmittel-RRdiast	Durchschnitt-RRsyst	Durchschnitt-RRdiast	Dipper
NT-proBNP	Korrelation nach Pearson	1	-,005	,024	,053	,043	,000	-,002	-,104
	Signifikanz (2-seitig)	.	,949	,739	,463	,550	,995	,978	,146
	N	195	195	195	195	195	195	195	195
...									
** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.									
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.									

Abb.9.2.-8: Korrelation zu den Ergebnissen der 24-StundenBlutdruckmessungen (gekürzt)

Die Korrelationsprüfung der 24-Stunden-Blutdruckmessung zeigt in der Gesamtbetrachtung keine sicheren Beziehungen (Abbildung 9.2.-8).

Die Ergebnisse sind in der Abbildung 9.2.-9 zusammengefasst. Hinzuweisen ist auf die Korrelation im Bereich normaler NT-proBNP-Werte und die gegenläufigen Einflüsse zwischen den Wertegruppen.

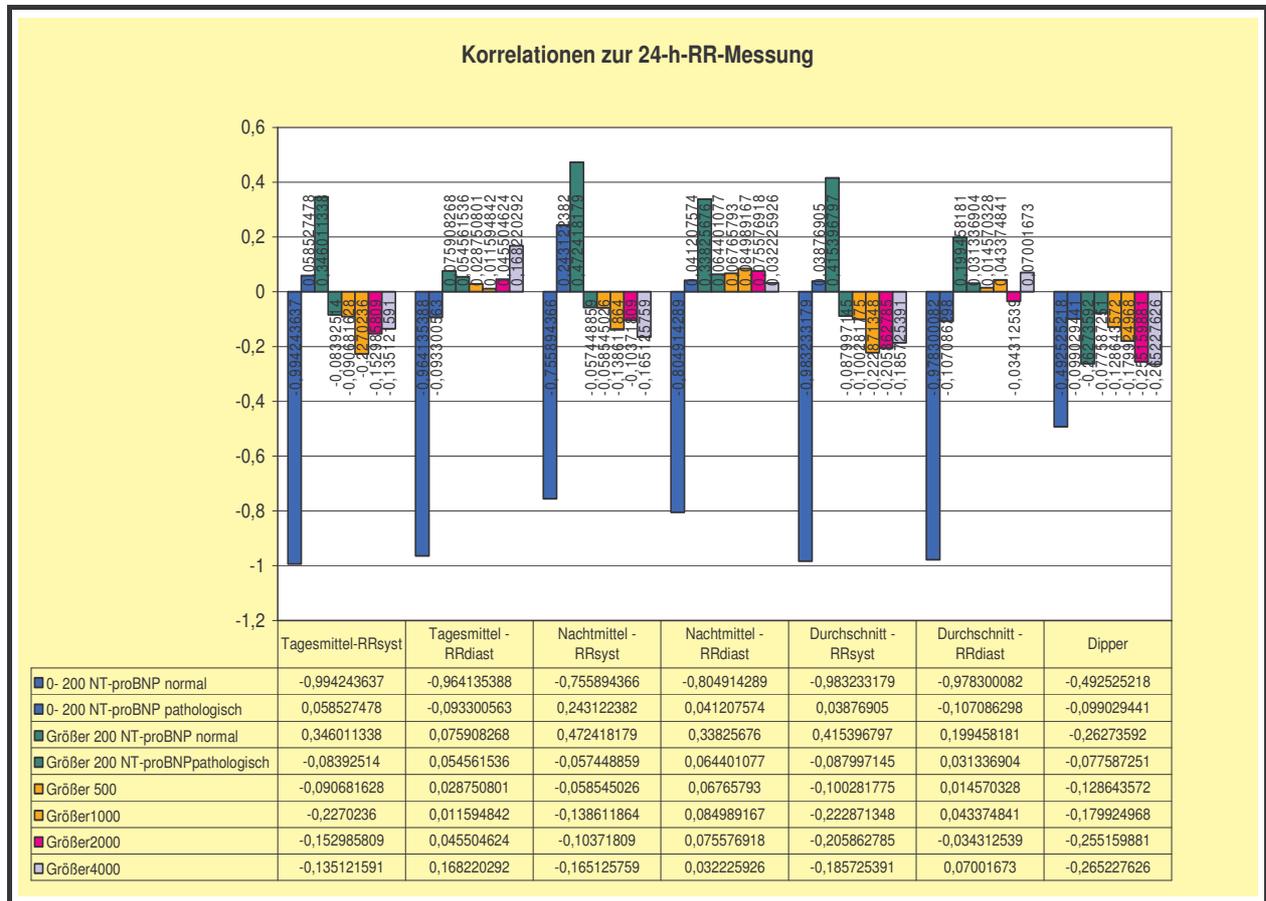


Abb. 9.2.-9: Korrelation zu den Ergebnissen der 24-StundenBlutdruckmessungen

Einen geringen Einfluss ($p < 0,05$) sieht man beim diastolischen Nachtmittelblutdruck in der Gruppe mit normalen NT-proBNP-Werten. In der Gruppe mit NT-proBNP kleiner 200 pg/ml, aber gruppenspezifisch „pathologischen“ Werten ist eine signifikante Korrelation ($p < 0,01$) nachzuweisen für die Gesamtdurchschnitts- und Tagesmittelwerte, aber mit gegenläufigem Einfluss.

NT-proBNP < 200 „normal“		NT-proBNP	Tagesmittel-RRsyst	Tagesmittel-RRdiast	Nachtmittel - RRsyst	Nachtmittel - RRdiast	Durchschnitt - RRsyst	Durchschnitt - RRdiast
NT-proBNP	Korrelation nach Pearson	1	,059	-,093	,243(*)	,041	,039	-,107
	Signifikanz (2-seitig)	.	,608	,413	,031	,718	,734	,348
	N	79	79	79	79	79	79	79
...								
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.								

Abb.9.2.-10 Korrelation zu den 24-Stunden-R-Werten, Wert: < 200 pg/ml „normal“ (gekürzt)

NT-proBNP <200 „pathologisch“	NT-proBNP	Tagesmittel-RRsyst	Tagesmittel-RRdiast	Nachtmittel-RRsyst	Nachtmittel-RRdiast	Durchschnitt-RRsyst	Durchschnitt-RRdiast
NT-proBNP Korrelation nach Pearson	1	-,994(**)	-,964(*)	-,756	-,805	-,983(*)	-,978(*)
Signifikanz (2-seitig)	.	,006	,036	,244	,195	,017	,022
N	4	4	4	4	4	4	4

...

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

Abb.9.2.-11 Korrelation zu den 24-Stunden-R-Werten, Wert: < 200 pg/ml „pathologisch“ (gekürzt)

Die Korrelationsprüfungen für die weiteren Gruppen „NT-proBNP >200 normal“, „NT-proBNP >200 pathologisch“, „NT-proBNP >500“, „NT-proBNP >1000“, „NT-proBNP >2000“ und „NT-proBNP >4000“ erbrachten ebenfalls geringe Einflüsse auf das NT-proBNP, jedoch ohne Signifikanz.

9.3.Korrelation zu Echokardiographiebefunden

Die Mittelwertbetrachtungen bei den Ergebnissen der Echokardiographie zeigen bereits den deutlichen Einfluss der Variablen.

Mittelwerte für Messwertgruppen: LV-Massed				
Messwertgruppen:	Frauen		Männer	
	<90(normal)	>90	<100(normal)	>100
Anzahl der Patienten	33	86	25	51
NT-proBNP-Werte pg/ml				
1.Mittelwert	501,38	1.200,66	403,14	1.229,85
2.Median	182,8	391,5	125	358,7
3.Standardabweichung	34,24	2.171,32	568,62	1.936,62
4.%-Anteil der Patienten	27,7	72,3	32,9	67,1
5.Minimalwert	14,7	41,65	5	20,35
6.Maximalwert	4.897,00	11.748,00	2.132,00	9.692,00

Abb. 9.3.-1: Mittelwerte NT-proBNP und linksventrikuläre Masse

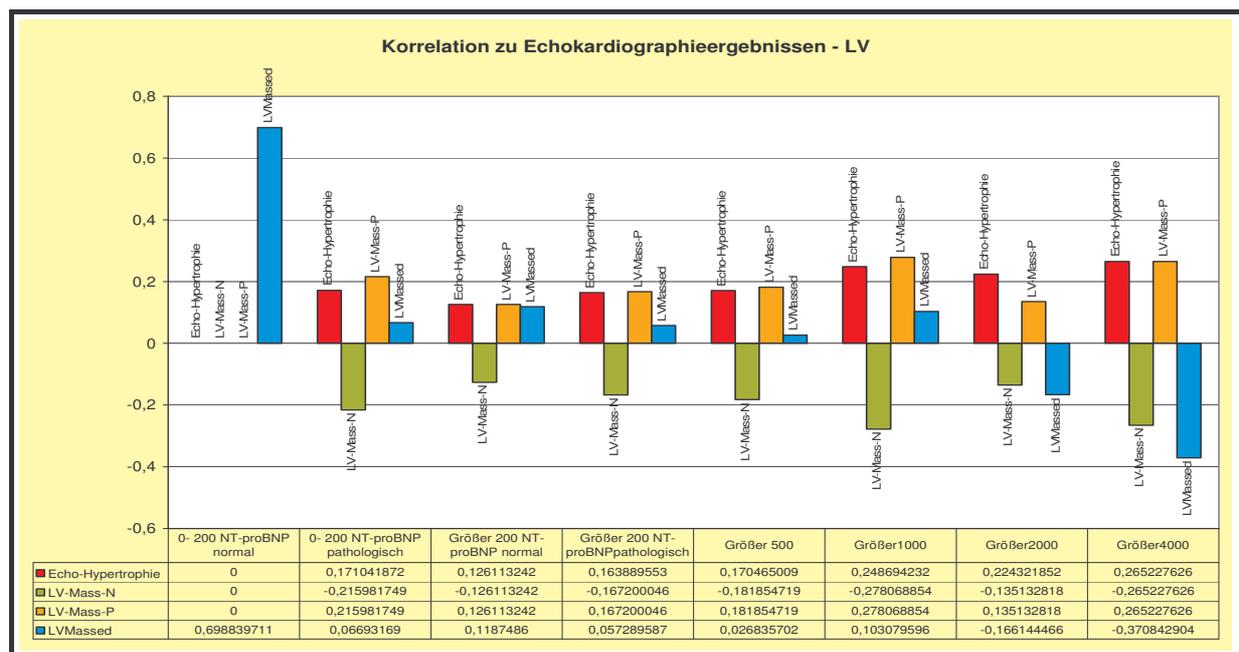


Abb.9.3.-2: Korrelation der echokardiographischen Befunde in den Wertegruppen: LVMassed

Der Einfluss der linksventrikulären Masse ist wie auch der linksventrikulären Auswurffraktion in der Gesamtpopulation und den Untergruppen gleichmäßig deutlich

Mittelwerte für Messwertgruppen: LVEF			
LVEF		normal	pathologisch
Messwertgruppen		>0,55	<0,55
Anzahl der Patienten 195		169	26
NT - pro - BNP-Werte: in pg/ml			
1.Mittelwert		765,72	2.430,67
2.Median		227,9	1.530,50
3.Standardabweichung		562,79	3.036,40
4. %-Anteil der Patienten		86,7	13,3
5.Minimalwert		5	14,7
6.Maximalwert		9.692,00	11.748,00

Abb. 9.3.-3: Mittelwerte NT-proBNP und linksventrikuläre Auswurffraktion

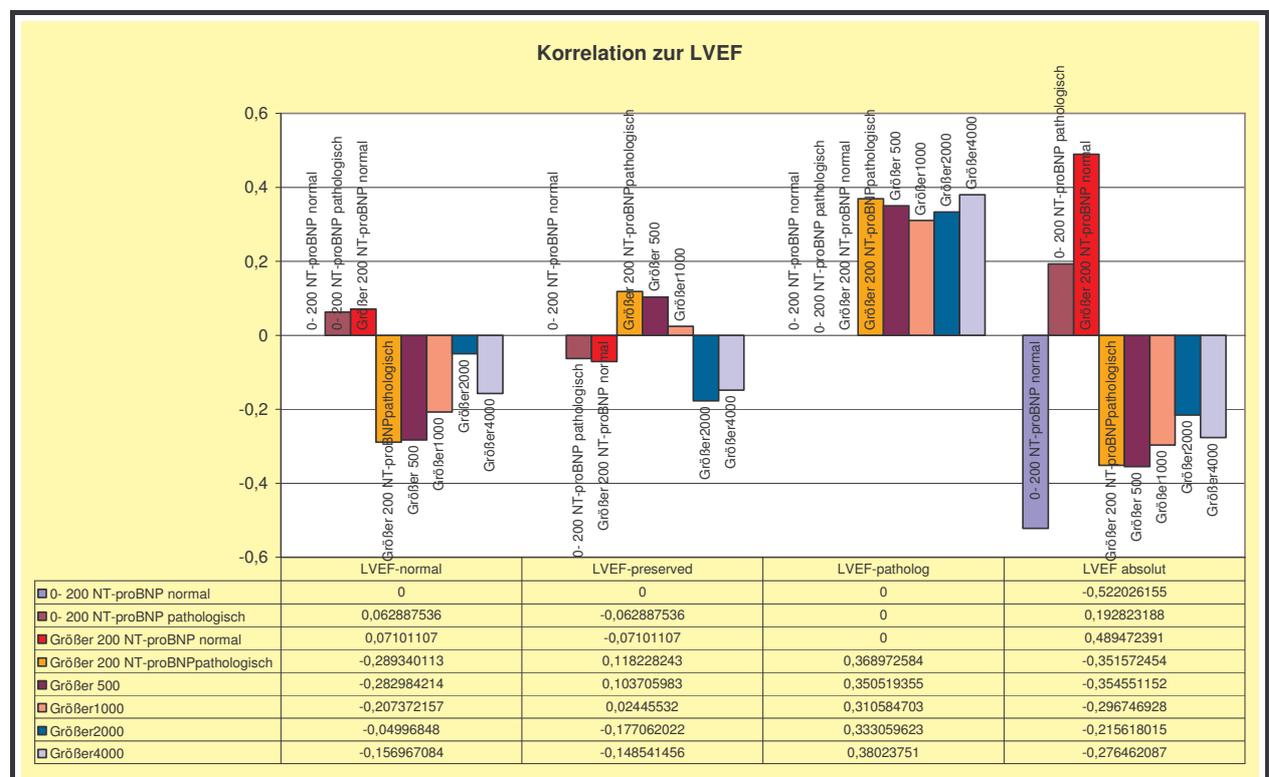


Abb.9.3.-4: Korrelation der echokardiographischen Befunde in den Wertegruppen: LVEF

Mittelwerte für Messwertgruppen : Grad der diastolischen Funktionsstörung					
Messwertgruppen	normal	leicht erhöht	mittelgradig	hochgradig	festgelegt
	0	1	2	3	4
Anzahl der Patienten	25	133	9	9	19
NT - pro - BNP-Werte in pg/ml					
1.Mittelwert	175,97	703,98	874,47	2.327,21	3.461,02
2.Median	103,2	221,9	626,3	1.289,00	2.148,00
3.Standardabweichung	241,94	1.378,33	852,01	2.527,90	3.148,25
4. %-der Patienten	12,8	68,2	4,6	4,6	9,7
5.Minimalwert	7,9	5	50,3	324,2	558,2
6.Maximalwert	1.203,00	9.692,00	2.338,00	8.083,00	11.748,00

Abb. 9.3.-5: Mittelwerte NT-proBNP diastolische Funktion

Die bei Untersuchungen mittels Echokardiographie erhobenen Befunde zeigen alle einen starken Einfluss auf das NT-proBNP, eine signifikante Korrelation. Die linksventrikuläre Masse, ent-

sprechend echokardiographisch gefundene Hypertrophie des linken Ventrikels korrelieren mit dem NT-proBNP-Niveau ($p < 0,05$). Signifikant ist der gleichgerichtete Zusammenhang mit der Ejektionsfraktion und der entgegengerichtete Einfluss der diastolischen Funktion ($p < 0,01$). Die erfassten Klappenvitien und Wandkinetikstörungen korrelieren ebenfalls signifikant ($p < 0,01$).

Echokardiographiebefunde		NT-proBNP	...	LVEF
NT-pro BNP	Korrelation nach Pearson	1	...	-,343(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,000
	N	195	...	195
Echo-Hypertrophie	Korrelation nach Pearson	,182(*)	...	-,112
	Signifikanz (2-seitig)	,011	...	,119
	N	195	...	195
LVMassed	Korrelation nach Pearson	,150(*)	...	-,064
	Signifikanz (2-seitig)	,036	...	,373
	N	195	...	195
E/A	Korrelation nach Pearson	,423(**)	...	-,314(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,000	...	,000
	N	195	...	195
E'/A' (TDI)	Korrelation nach Pearson	-,352(**)	...	,258(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,000	...	,000
	N	195	...	195
Diastolische Funktion numerisch	Korrelation nach Pearson	,461(**)	...	-,308(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,000	...	,000
	N	194	...	194
Klappen-stenosen	Korrelation nach Pearson	,200(**)	...	,047
	Signifikanz (2-seitig)	,005	...	,517
	N	195	...	195
Klappen-Insuffizienzen	Korrelation nach Pearson	,265(**)	...	-,123
	Signifikanz (2-seitig)	,000	...	,087
	N	195	...	195
Kinetikstörungen	Korrelation nach Pearson	,265(**)	...	-,369(**)
	Signifikanz (2-seitig)	,000	...	,000
	N	195	...	195
LVEF	Korrelation nach Pearson	-,343(**)	...	1
	Signifikanz (2-seitig)	,000
	N	195	...	195
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.				
** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.				

Abb.9.3.-6: Korrelation der echokardiographischen Befunde (gekürzt)

9.4. Korrelation zu den Begleiterkrankungen und klinischen Befunden

9.4.1. Korrelation zu den Begleiterkrankungen

Im Mittelpunkt dieser Arbeit steht die Prediktion von kardiovaskulären Erkrankungen bei Hypertoniepatienten. Es werden skalierte Größen in bis zu vier Ausprägungen betrachtet und deren Einfluss auf das NT-proBNP. Auch wurde im ersten Schritt eine Mittelwertanalyse durchgeführt.

Unter Berücksichtigung der Patientenzahlen wird der Einfluss der koronaren Herzkrankheit im Diagramm 9.4.-1 verdeutlicht, wobei hier die Gruppierung nach Alter und Geschlecht berücksichtigt wurde.

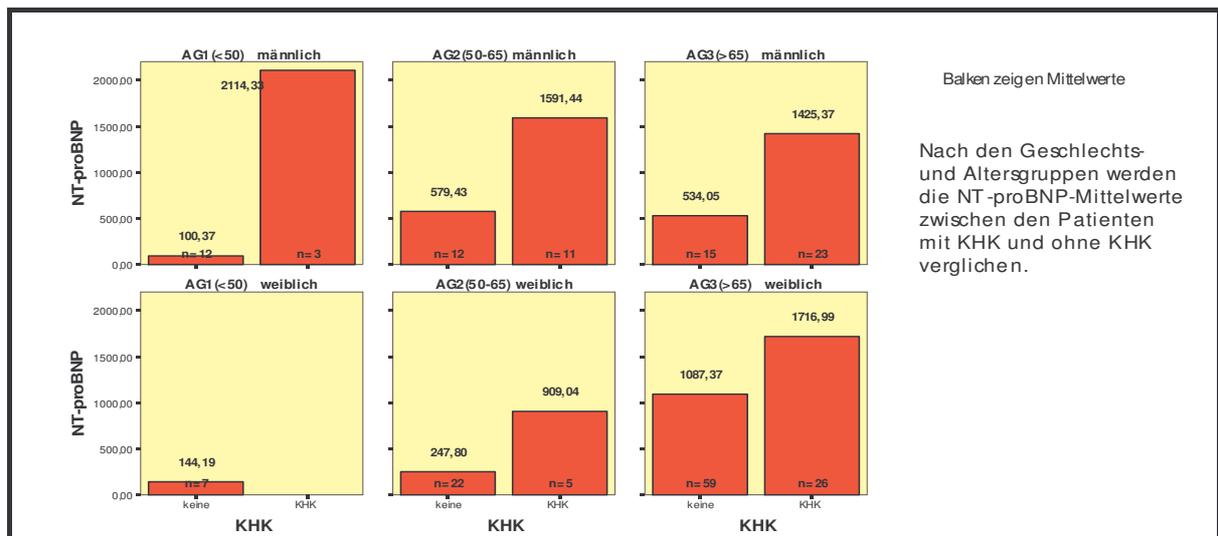


Abb. 9.4.1.-1: NT-proBNP-Mittelwerte bei Patienten mit und ohne KHK nach Altersgruppen und Geschlecht

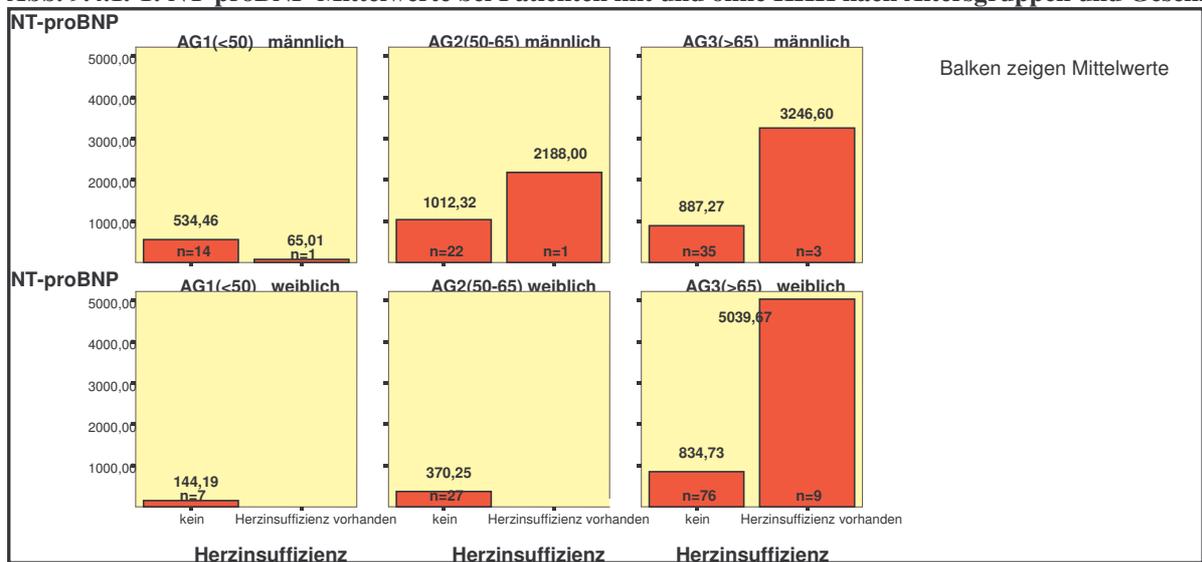


Abb. 9.4.1.-2: NT-proBNP-Mittelwerte bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz nach Altersgruppen und Geschlecht

Die folgende Tabelle in der Abbildung 9.4.1.-3 zeigt die Diagnosen, bei denen eine signifikante ($p < 0,01$) Korrelation zum NT-proBNP gefunden wurde.

Skalierte Einflussgrößen - Mittelwerte der NT pro BNP-Werte in den Gruppen					
Basistabelle Spalte	Skalierte Einflussgrößen	skalierte Gruppen	Mittelwerte NT-proBNP in pg/ml	Differenz der Mittelwerte	Anzahl der Patienten
O	Herzinsuffizienz	0	747,26	3.349,16	181
		1	4.096,42		
X	paVK	0	899,27	2.463,69	188
		1	3.362,96		
M	MI (Myokardinfarkt)	0	872,01	1.732,86	182
		1	2.604,86		
Z	Vorhofftachykardien	0	701,91	1.548,10	159
		1	2.250,01		
U	Insult / TIA	0	829,09	1.288,76	171
		1	2.117,85		
R	Niereninsuffizienz	0	743,99	1.033,16	149
		1	1.777,15		
L	KHK	0	683,34	872,83	127
		1	1.556,17		

Abb.9.4.1.-3: Skalierte Einflussgrößen – Begleiterkrankungen und NT-proBNP-Mittelwerte

		NT-pro BNP	KHK	MI	Herz-insuffizienz	Nieren-insuffizienz	Insult/TIA	paVK	VH/Tachy
NT-pro BNP	Korrelation n. Pearson	1	,228 (**)	,237 (**)	,475 (**)	,241 (**)	,232 (**)	,252 (**)	,330 (**)
	Signifikanz (2-seitig)	.	,001	,001	,000	,001	,001	,000	,000
	N	195	195	195	195	195	195	195	195

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Tab.9.4.1.-4. Korrelationen von NT-proBNP zu den Diagnosen (gekürzt)

Herzklappenvitien und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen zeigen noch einen, wenn auch nicht so stark ausgeprägten Einfluss ($p > 0,05$) auf das NT-proBNP (s. folgende Tabelle Abbildung 9.4.1.-5).

Skalierte Einflussgrößen - Mittelwerte der NT pro BNP-Werte in den Gruppen					
Basistabelle Spalte	Skalierte Einflussgrößen	Skalierte Gruppen	Mittelwerte NT-proBNP in pg/ml	Differenz der Mittelwerte	Anzahl der Patienten
V	HSM/ICD	0	906,56	2.260,60	188
		1	3.167,16		
S	COPD	0	909,62	951,72	179
		1	1.861,34		
N	Vitium	0	863,01	784,43	164
		1	1.647,44		
AA	Sick-Sinus-Syndrom/AV-Block	0	1.003,34	-609,63	190
		1	393,71		
W	NAST/NN-TM	0	937,79	540,85	177
		1	1.478,64		
Q	Diabetes mellitus	0	855,07	453,76	138
		1	1.308,83		
Y	Pulmonale Hypertonie	0	980,91	265,68	190
		1	1.246,58		
T	HLP	0	1.064,34	-166,03	105
		1	898,31		
AB	Anämie	0	984,69	147,41	191
		1	1.132,11		

Abb.9.4.1.-5: Skalierte Einflussgrößen, Mittelwerte von NT-proBNP

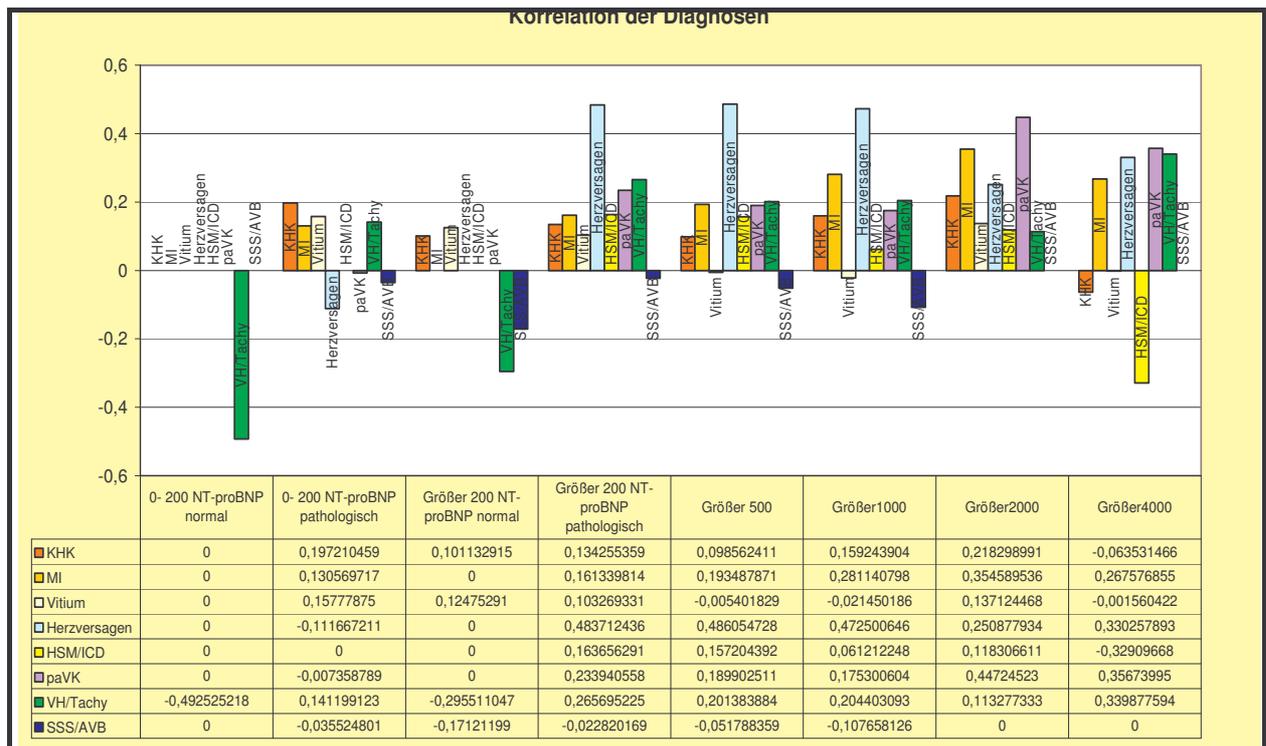
		NT-pro BNP	Vitium	COPD	HLP	Diabetes mellitus	NAST/NN-TM	Pulm. Hypertonie	SSS/AVB	Anämie
NT-pro BNP	Korrelation nach Pearson	1	,157 (*)	,143 (*)	-,045	,113	,086	,023	-,053	,011
	Signifikanz (2-seitig)	.	,028	,046	,528	,115	,232	,749	,463	,874
	N	195	195	195	195	195	195	195	195	195

... ..

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.
 ** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant

Abb.9.4.1.-6 Korrelationen von NT-proBNP zu den Diagnosen (Fortsetzung, gekürzt)

Von den übrigen erfassten Diagnosen zeigen Herzklapperkrankungen und die chronischen Lungenerkrankungen einen Einfluss auf das NT-proBNP ($p < 0,05$). Mit dem Diagramm Abbildung 9.4.1.-7 wird gezeigt, dass ab einem NT-proBNP Niveau größer 200pg/ml (als „pathologische Werte“ klassifiziert) ein deutlicher Zusammenhang zu den Erkrankungen besteht.



Diagr.9.4.1.-7: Korrelation der Begleiterkrankungen mit NT-proBNP in den Wertegruppen

9.4.2. Korrelation zu den klinischen Befunden

Hier gibt es signifikante Zusammenhänge ($p < 0,01$) mit den Befunden der NYHA-Kriterien, Oedeme der unteren Extremitäten, röntgenologische Zeichen wie Herzvergrößerung und Lungenstauung, die mit einer Herzinsuffizienz einhergehen, die den Einfluss wie schon bei der Korrelation der Herzinsuffizienz zeigen.

Die Art des Herzrhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern und Schrittmacherrhythmus (2 Patienten)) zeigt durch die restriktiven Füllungsmuster beim Vorhofflimmern, einhergehend mit erhöhter linksventrikulärer Wandspannung einen deutlichen Einfluss auf das NT-proBNP.

Skalierte Einflussgrößen mit 2 bis 4 Ausprägungen Mittelwerte der NT pro BNP-Werte in den Gruppen					
Basistabelle Spalte	Skalierte Einflussgrößen	Skalierte Gruppen	Mittelwerte NT-proBNP in pg/ml	Differenz der Mittelwerte	Anzahl der Patienten in der Gruppe
AR	Herzrhythmus	1	652,45		174
		2	3.708,37	3.055,92	19
		3	4.308,75	3.656,30	2
AM	Pulmonale Geräusche	0	711,88		176
		1	3.542,74	2.830,86	19
AK	Röntgen „Lungenstauung“	0	731,27		173
		1	3.004,27	2.273,00	22
AL	Oedeme	0	796,28		173
		1	2.493,08	1.696,80	22
AK	NYHA-Kriterium symptomlos symptomatisch	0	598,35		141
		1	2.004,37	1.406	54
AT	Röntgen „Herzvergrößerung“	0	604,95		89
		1	1.309,08	704,13	106

Abb.9.4.2.-1: Skalierten Einflussgrößen: Klinik der Herzinsuffizienz

Diese Einflüsse sind auch in den NT-proBNP-Wertgruppen in den folgenden Diagrammen erkennbar.

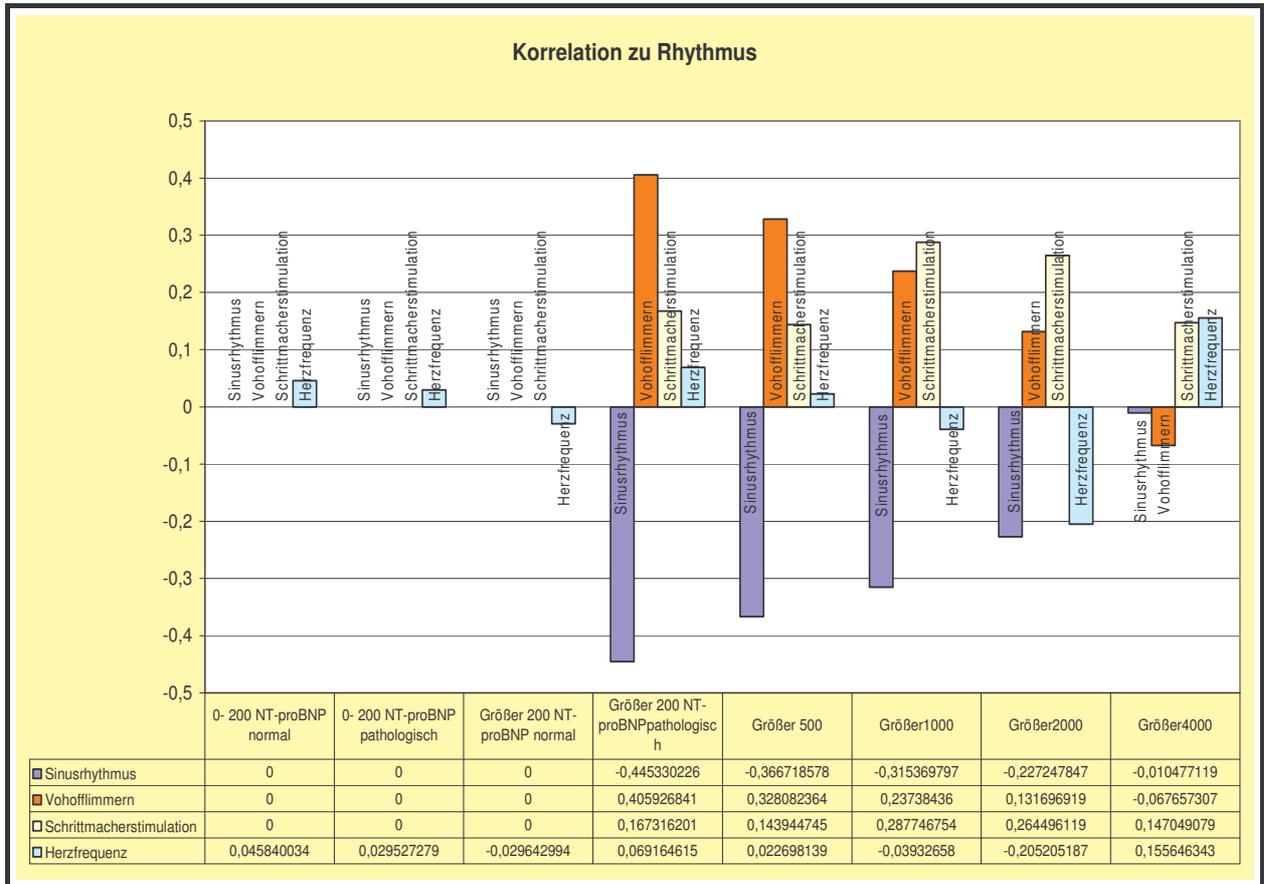


Abb.9.4.2.-2: Korrelationen Herzrhythmus

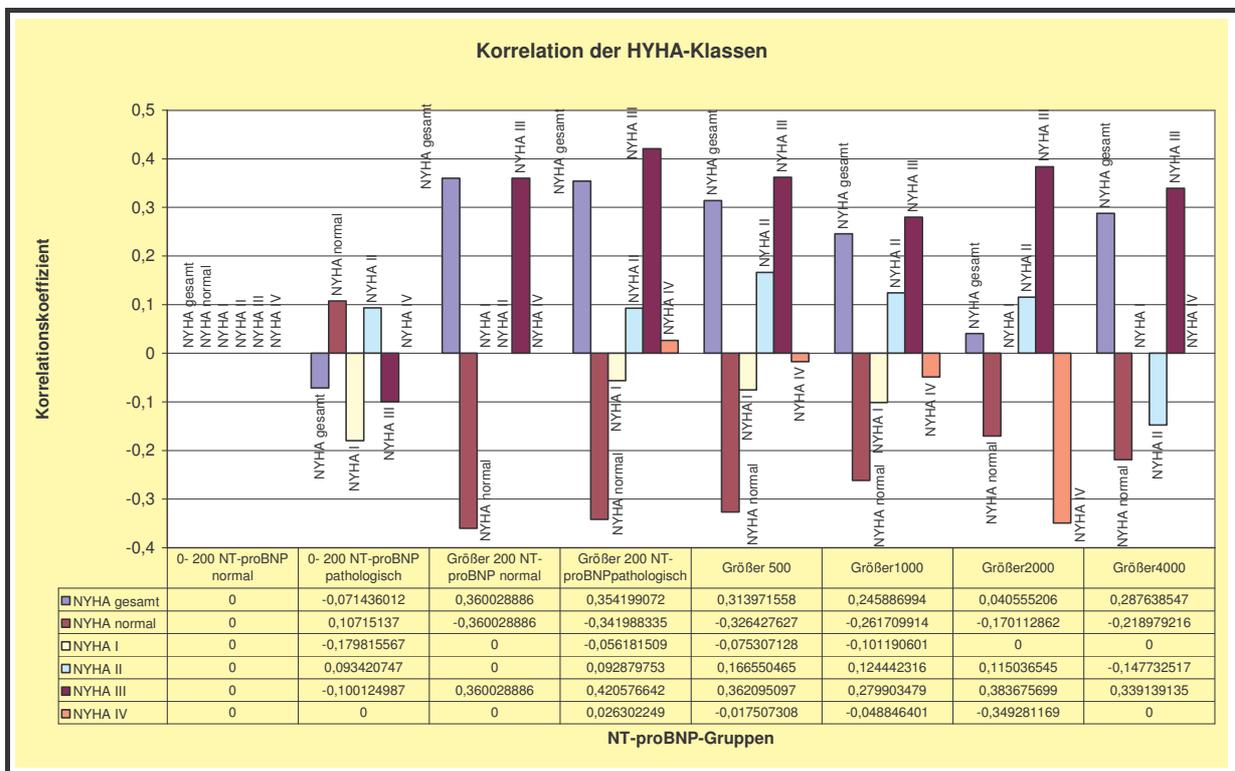
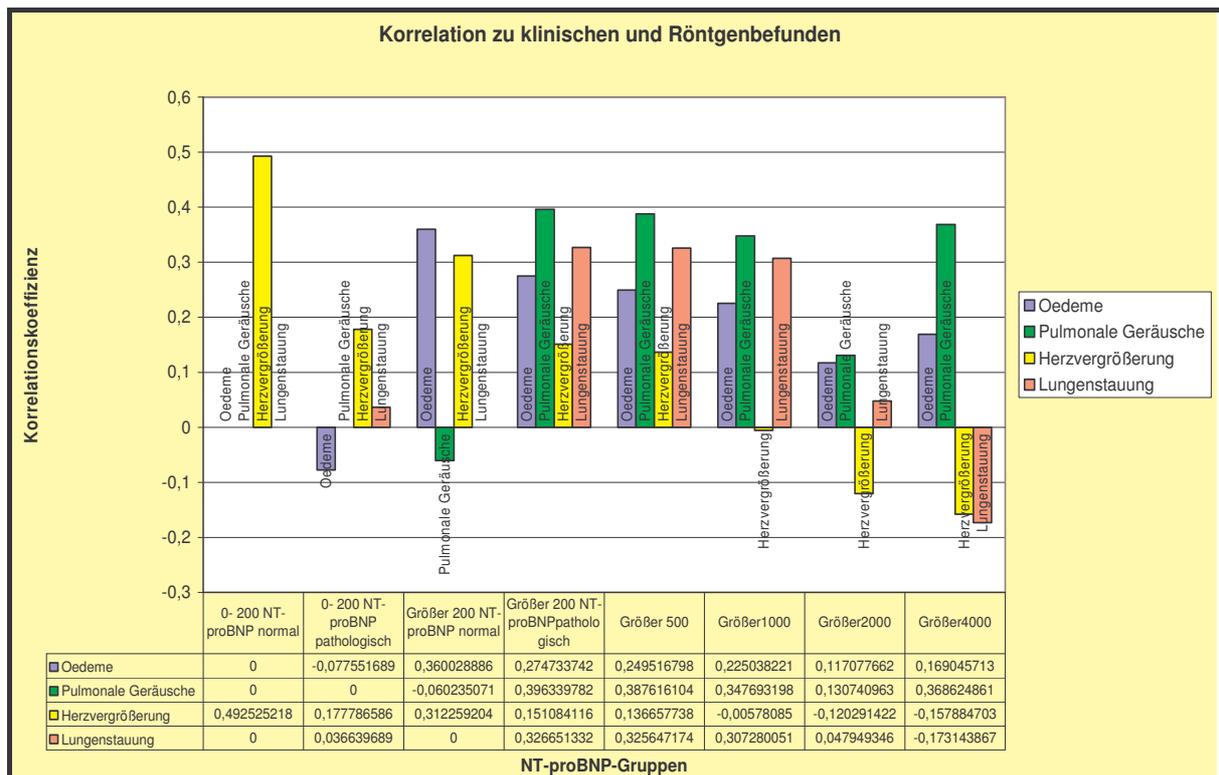


Abb.9.4.2.-3: Korrelationen NYHA-Klassen



Diagr.9.4.2.-4: Korrelationen klinische und röntgenologische Befunde der Herzinsuffizienz

Die röntgenologische Herzvergrößerung korreliert auch bei den normalen NT-proBNP-Werten, was außerhalb pathologischer Werte als Ausdruck von Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie des Herzens bei Hypertonie angesehen werden kann.

Die Ergebnisse der Signifikanzprüfung zeigt die Tabelle in Abbildung 9.4.2.-5.

Klinische Befunde	NT- proBNP	NYHA	Oedeme	Auskult . pulm. Geräusche	Herz- rhyth- mus	Röntgen „Herzver- größe- rung“	RöntgenL “Lungen- stauung“
NT- proBNP	Korrelation nach Pearson	1	,403(**)	,295(**)	,461(**)	,520(**)	,193(**)
	Signifikanz (2- seitig)	.	,000	,000	,000	,007	,000
	N	195	195	195	185	195	195
...

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Abb.9.4.2.-5: Korrelationen der klinischen Befunde mit NT-proBNP

Für die Herzfrequenz lässt sich in dieser Untersuchung keinen Einfluss auf das NT-proBNP nachweisen.

9.5. Korrelation zur Symptomatik

Einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,01$) zeigt bei der Symptomatik nur die Dyspnoe. Als für das NT-proBNP typische Merkmal ist es auch bei Patienten mit Hypertonie in der untersuchten Population relevant. Die anderen klinischen Symptome, die bei den Patienten mit Blutdruckentgleisungen erfasst wurden, zeigen keine Korrelation zum NT-proBNP.

Skalierte Einflussgrößen mit 2 bis 4 Ausprägungen Mittelwerte der NT pro BNP-Werte in den Gruppen					
Basistabelle Spalte	Skalierte Einflussgrößen	Skalierte Gruppen	Mittelwerte NT-proBNP in pg/ml	Differenz der Mittelwerte	Anzahl der Patienten in der Gruppe
AD	Dyspnoe	0	683,91	1.139,70	143
		1	1.823,61		
AI	Aufnahme wegen Hypertonie	0	1.093,50	-343,83	135
		1	749,69		
AG	Kopfschmerz	0	1.025,62	-321,4	172
		1	704,22		
AE	Brustschmerz	0	1.071,81	-256,23	131
		1	815,58		
AF	Schwindel	0	1.033,61	-255,75	160
		1	777,86		

Abb.9.5.-1: Skalierte Einflussgrößen, Symptomatik – NT-proBNP-Mittelwerte

		NT-pro BNP	Dyspnoe	Brustschmerz	Schwindel	Kopfschmerz	Epistaxis	Aufn. wegen Hypertonie
NT-pro BNP	Korrelation nach Pearson	1	,277(**)	-,066	-,054	-,057	-,056	-,087
	Signifikanz (2-seitig)	.	,000	,359	,454	,429	,437	,226
	N	195	195	195	195	195	195	195

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Abb.9.5.-2: Korrelation mit den Aufnahmesymptomen (gekürzt)

Thorakale Beschwerden („Brustschmerz“), die als Angina pectoris verdächtig gewertet werden können und Hinweise für eine koronare Herzerkrankung sein können, zeigen aber bei NT-proBNP-Werten im pathologischen Bereich Einfluss (s. Diagramm in Abbildung 9.5.-3).

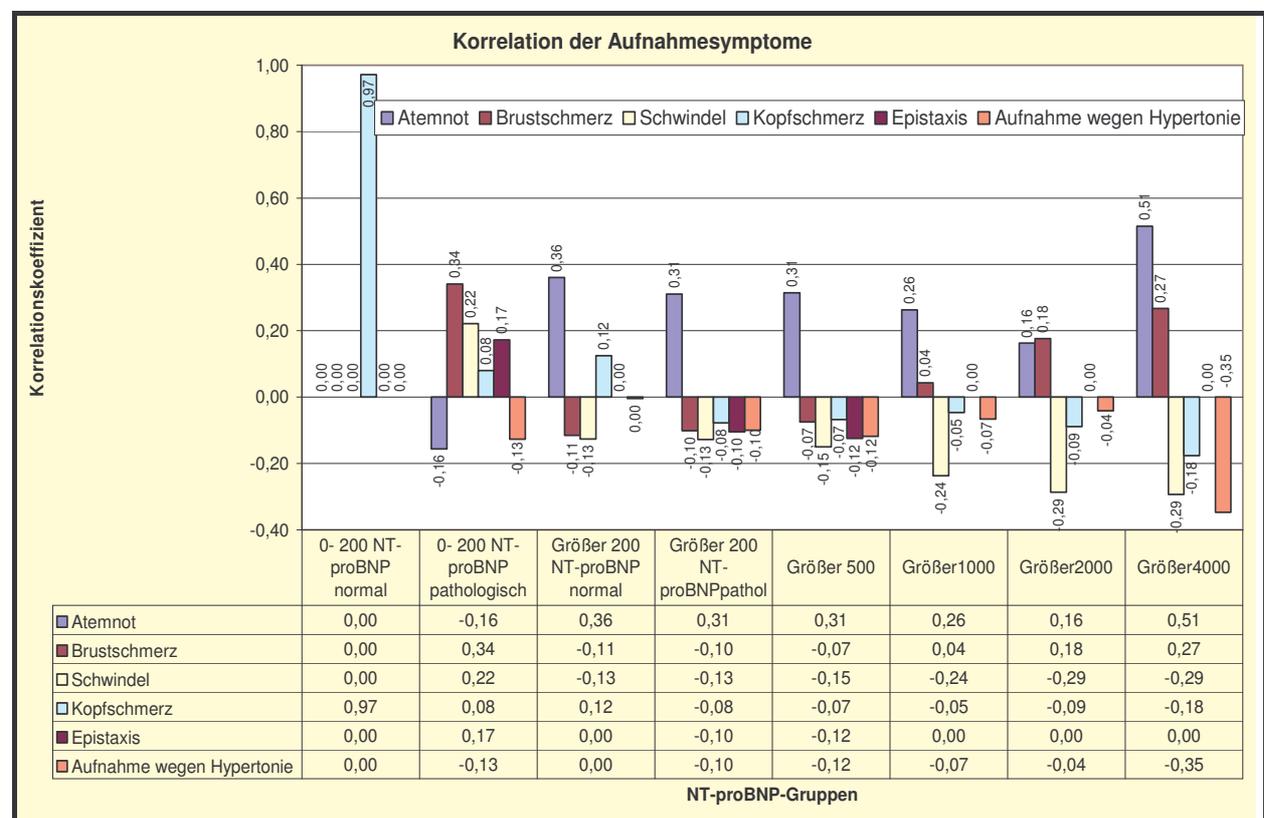


Abb.9.5.-3: Korrelation der Symptome über den Wertgruppen

Das Diagramm zeigt die Korrelation der Dyspnoe („Atemnot“) durchgehend in allen Wertegruppen und die Beziehung des Brustschmerzes in den unteren pathologischen und hohen Niveaus.

9.6. Korrelation zu Befunden der invasiven Diagnostik

Bei 63 Patienten wurde die Indikation zur invasiven Diagnostik gestellt.

Die Mittelwertbetrachtung der variablen der invasiven Diagnostik zeigt die folgende Abbildung.

Skalierte Variablen	Mittelwert in pg/ml	N	Standardabweichung	Median	Standardfehler des Mittelwertes	Minimum	Maximum
Keine HKU	986,043	134	1837,97698	238,8500	158,77703	5,00	11748,00
HKU durchgeführt	991,373	61	1816,07862	412,5000	232,52504	14,70	10315,00
Insgesamt	987,710	195	1826,47325	275,4000	130,79647	5,00	11748,00
Keine KHK	950,453	16	2522,81357	205,7000	630,70339	14,70	10315,00
KHK neuentdeckt	982,228	47	1496,35374	443,0000	218,26563	23,30	7632,00
Insgesamt	974,158	63	1789,20736	412,5000	225,41894	14,70	10315,00
Keine KHK	1202,722	39	2089,18395	487,6000	334,53717	14,70	10315,00
1-Gefäß-KHK	602,742	24	1088,91415	338,8500	222,27367	23,30	5312,00
Insgesamt	974,158	63	1789,20736	412,5000	225,41894	14,70	10315,00
Keine KHK	741,826	40	1782,40243	277,1000	281,82257	14,70	10315,00
Mehrfäß-KHK	1378,213	23	1766,64568	786,0000	368,37109	125,00	7632,00
Insgesamt	974,158	63	1789,20736	412,5000	225,41894	14,70	10315,00
Keine PCI	751,012	45	1695,01278	272,2000	252,67759	14,70	10315,00
PCI durchgeführt	1532,022	18	1943,62822	774,4000	458,11757	130,70	7632,00
Insgesamt	974,158	63	1789,20736	412,5000	225,41894	14,70	10315,00

Abb. 9.6.-1: Skalierte Einflussgrößen: invasive Diagnostik

Die nicht normalverteilten Einflüsse zeigen signifikante Beziehungen für die neudiagnostizierte koronare Herzkrankheit und dabei zur Mehrgefäßerkrankung und notwendigen Koronarintervention (PCI). Dagegen zeigt das NT-proBNP keinen Zusammenhang zur Herzkatheteruntersuchung und Ein-Gefäß-KHK.

Invasive Diagnostik			NT-proBNP	HKU	KHK neu	keine KHK	Ein-Gefäß-KHK	Mehrfäß-KHK	PCI
Nichtparametrische Korrelation									
Kendal	NT-proBNP	Korrelationskoeffizient	1,000	,076	,128 (*)	-,070	-,020	,191 (**)	,185 (**)
		Sig. (2-seitig)	.	,196	,029	,233	,728	,001	,002
		N	195	195	195	195	195	195	195
Spearman-Rho	NT-proBNP	Korrelationskoeffizient	1,000	,093	,157 (*)	-,086	-,025	,233 (**)	,226 (**)
		Sig. (2-seitig)	.	,196	,029	,234	,729	,001	,001
		N	195	195	195	195	195	195	195
* Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,05 signifikant (zweiseitig).									
** Die Korrelation ist auf dem Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig).									

Abb.9.6.-2: Korrelation der Befunde der invasiven Diagnostik (gekürzt)

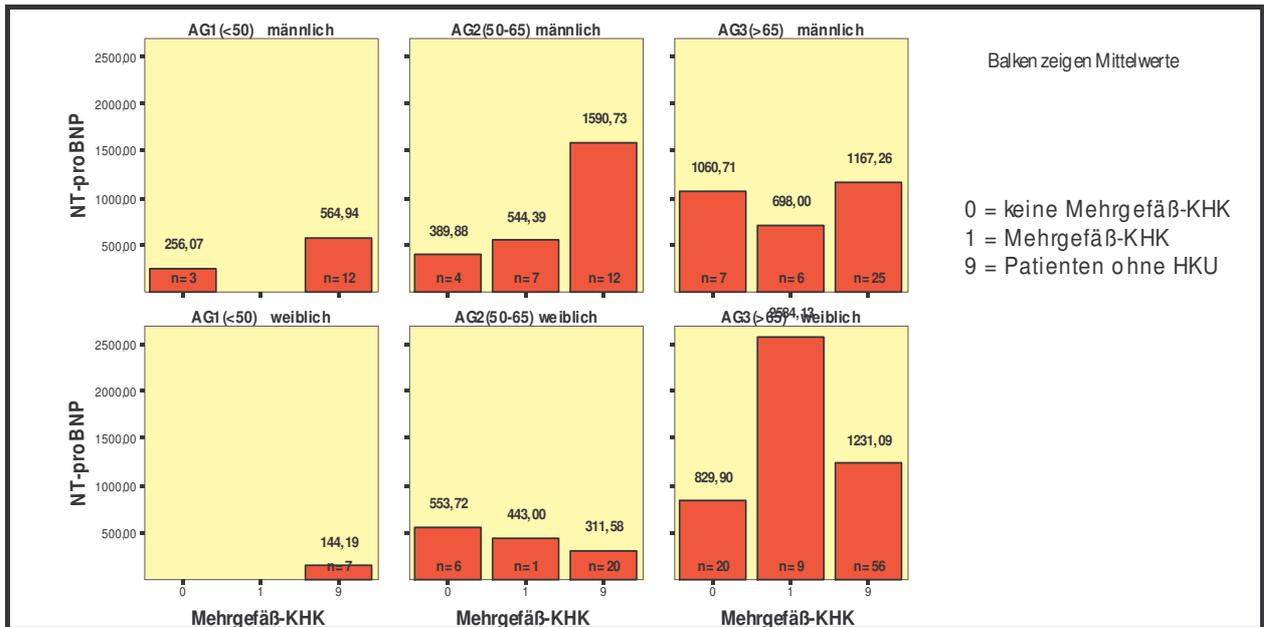


Abb.9.6.-3: NT-proBNP-Mittelwerte zur Diagnose: Mehrgefäßerkrankung

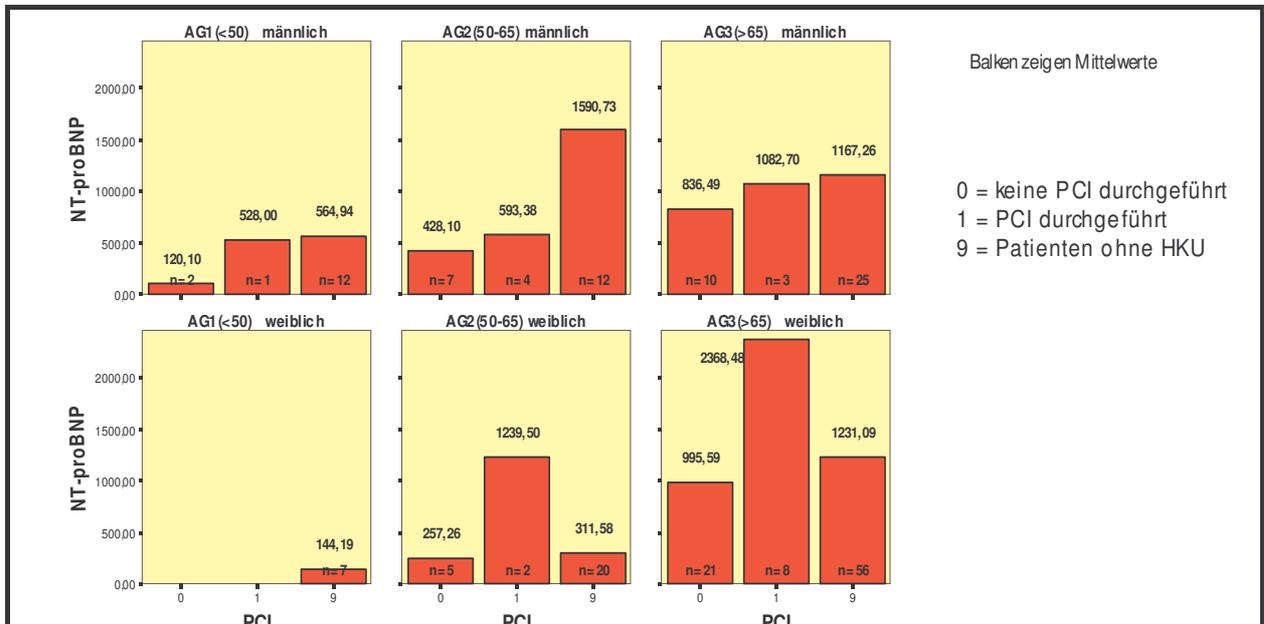


Abb.9.6.-4: NT-proBNP-Mittelwerte zur Durchführung PCI

Die Gruppierung nach Alter und Geschlecht in den Diagrammen in den Abbildungen 9.6.-3 und 9.6.-4 zeigen keine einheitlichen Zusammenhänge.

Die Korrelationsanalyse in den Wertegruppen zeigt für Werte < 200 pg/ml, als „normal“ und „pathologisch“ klassifiziert, > 200 pg/ml „normal“ und „pathologisch“, sowie > 500 pg/ml keine signifikanten Zusammenhänge. An der folgenden tabellarischen Aufstellung zeigt sich, dass signifikante Korrelationen nur bei < 500 und < 1000 pg/ml zu finden sind.

Es ist die Zusammenfassung von multiplen Mittelwert- und Korrelationsanalysen.

Korrelationen (Auszug)								
NT-proBNP In pg/ml		NT- pro BNP	KHK neu	keine KHK	1-Gefäß- KHK	Mehr- gefäß- KHK	PCI	HKU
NT-proBNP > 200 pg/ml pathologisch	Korrelation nach Pearson	1	-,137	,000	-,140	-,042	-,024	-,130
	Signifikanz (2-seitig)	.	,177	,997	,166	,680	,816	,198
	N	99	99	99	99	99	99	99
NT-proBNP < 500 pg/ml	Korrelation nach Pearson	1	,233 (**)	,005	,129	,199(*)	,200(*)	,207(*)
	Signifikanz (2-seitig)	.	,010	,960	,154	,027	,026	,021
	N	123	123	123	123	123	123	123
NT-proBNP > 500 pg/ml	Korrelation nach Pearson	1	-,148	,089	-,112	-,086	-,071	-,099
	Signifikanz (2-seitig)	.	,215	,455	,348	,473	,552	,408
	N	72	72	72	72	72	72	72
NT-proBNP < 1000 pg/ml	Korrelation nach Pearson	1	,270 (**)	,003	,122	,251 (**)	,327 (**)	,246 (**)
	Signifikanz (2-seitig)	.	,001	,968	,139	,002	,000	,003
	N	147	147	147	147	147	147	147
NT-proBNP > 1000 pg/ml	Korrelation nach Pearson	1	-,100	,207	,036	-,125	-,016	-,004
	Signifikanz (2-seitig)	.	,499	,159	,807	,399	,914	,976
	N	48	48	48	48	48	48	48

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.
** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Abb. 9.6.-6: Korrelationen invasive Diagnostik in NT-proBNP-Wertgruppen (Auszug)

NT-proBNP in pg/ml ; Mittelwerte bei HKU über Geschlecht							
Geschlecht	HKU	Mittelwert	n	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
männlich	keine	115,8148	29	98,44939	86,2900	5,00	351,90
	HKU durchgeführt	207,6125	16	126,78813	194,3500	22,20	419,00
	Insgesamt	148,4540	45	116,71665	120,3000	5,00	419,00
weiblich	keine	178,9312	57	108,33123	149,5000	23,30	470,00
	HKU durchgeführt	217,5738	21	163,57715	181,0000	14,70	487,60
	Insgesamt	189,3350	78	125,62891	156,0500	14,70	487,60
Insgesamt	keine	157,6478	86	108,74420	139,1000	5,00	470,00
	HKU durchgeführt	213,2662	37	146,92961	184,0000	14,70	487,60
	Insgesamt	174,3785	123	123,55247	144,6000	5,00	487,60

Abb. 9.6.-7: Mittelwerte des NT-proBNP(< 500 pg/ml): invasive Diagnostik; HKU

NT-proBNP in pg/ml ; Mittelwerte bei KHK neu über Geschlecht							
Geschlecht	KHK neu	Mittelwert	n	Standard- abweichung	Median	Minimum	Maximum
männlich	nein	123,7362	34	104,01552	96,9450	5,00	358,70
	ja	224,8545	11	125,45403	195,3000	53,80	419,00
	Insgesamt	148,4540	45	116,71665	120,3000	5,00	419,00
weiblich	nein	179,1177	64	118,96621	148,7500	14,70	487,60
	ja	236,0429	14	148,42806	184,0000	23,30	454,80
	Insgesamt	189,3350	78	125,62891	156,0500	14,70	487,60
Insgesamt	nein	159,9037	98	116,51173	139,1000	5,00	487,60
	ja	231,1200	25	136,10042	184,0000	23,30	454,80
	Insgesamt	174,3785	123	123,55247	144,6000	5,00	487,60

Abb. 9.6.-8: Mittelwerte des NT-proBNP (< 500 pg/ml): invasive Diagnostik; neuentdeckte KHK

NT-proBNP in pg/ml ; Mittelwerte bei Mehrgefäß-KHK über Geschlecht)							
Geschlecht	Mehrgefäß-KHK	Mittelwert	n	Standard-abweichung	Median	Minimum	Maximum
männlich	nein	136,7392	39	115,88509	107,6000	5,00	419,00
	ja	224,6000	6	98,93960	194,9500	125,00	397,20
	Insgesamt	148,4540	45	116,71665	120,3000	5,00	419,00
weiblich	nein	183,9070	76	122,38947	151,9500	14,70	487,60
	ja	395,6000	2	67,03372	395,6000	348,20	443,00
	Insgesamt	189,3350	78	125,62891	156,0500	14,70	487,60
Insgesamt	nein	167,9110	115	121,79563	142,0000	5,00	487,60
	ja	267,3500	8	117,89841	247,0500	125,00	443,00
	Insgesamt	174,3785	123	123,55247	144,6000	5,00	487,60

Abb. 9.6.-9: Mittelwerte des NT-proBNP (< 500 pg/ml): invasive Diagnostik; diagnostizierte Mehrgefäß-KHK

Die Tabellen in den Abbildungen 9.6.-7 bis 9 zeigen, dass die signifikant korrelierenden NT-proBNP-Werte für die nachgewiesenen Beziehungen der invasiven Diagnostik im Bereich < 400 pg/ml zu finden sind.

9.7. Korrelation zu Laborbefunden

Bei fehlendem Anhalt für ein akutes Myokardgeschehen ist erwartungsgemäß kein Einfluss vom Troponin I vorhanden.

Signifikant ist die Korrelation der C-reaktiven Proteins (p<0,01).

Auch die Parameter der Nierenfunktion zeigen einen signifikanten Einfluss (p<0,01).

Mittelwerte für Messwertgruppen: Troponin I,		
Messwertgruppen	normal	erhöht
ng/ml	<0,08	>0,08
Anzahl der Patienten	188	7
NT-proBNP-Werte in pg/ml		
1.Mittelwert	969,38	1.480,00
2.Median	260,3	786
3.Standardabweichung	1.834,38	1.642,12
4. %-Anteil der Patienten	96,4	3,6
5.Minimalwert	5	272,2
6.Maximalwert	11.748,00	4.897,00

Abb.9.7.-1: Mittelwerte NT-proBNP: Troponin I

Mittelwerte für Messwertgruppen: CrP		
Messwertgruppen:	normal	erhöht
mg/ml	<5,0	>5,0
Anzahl der Patienten	134	61
NT-proBNP-Werte in pg/ml:		
1.Mittelwert	564,57	1.917,22
2.Median	218,05	646,3
3.Standardabweichung	986,9	2.710,90
4. %-Anteil der Patienten	86,7	31,3
5.Minimalwert	5	272,2
6.Maximalwert	7.632,00	11.748,00

Abb.9.6.-2: Mittelwerte NT-proBNP: CrP

Mittelwerte für Messwertgruppen: GFR (glomeruläre Filtrationsrate nach MDRD-Formel)				
Messwertgruppen	Frauen		Männer	
	<80	>80	<80	>80
Anzahl der Patienten	67	52	33	43
NT-proBNP-Werte in pg/ml:				
1.Mittelwert	1.316,00	608,12	1.661,92	418
2.Median	492,9	148,75	811,1	163,3
3.Standardabweichung	2.307,55	1.206,37	2.132,24	878,13
4. %-Anteil der Patienten	56,3	43,7	43,4	56,6
5.Minimalwert	60,4	14,7	20,35	5
6.Maximalwert	11.748,00	6.277,00	9.692,00	5.506,00

Abb.9.7.-3: Mittelwerte NT-proBNP: GFR

Auch bei den Laborbefunden zeigt sich die bestehende Abhängigkeit in den einzelnen NT-proBNP-Wertegruppen.

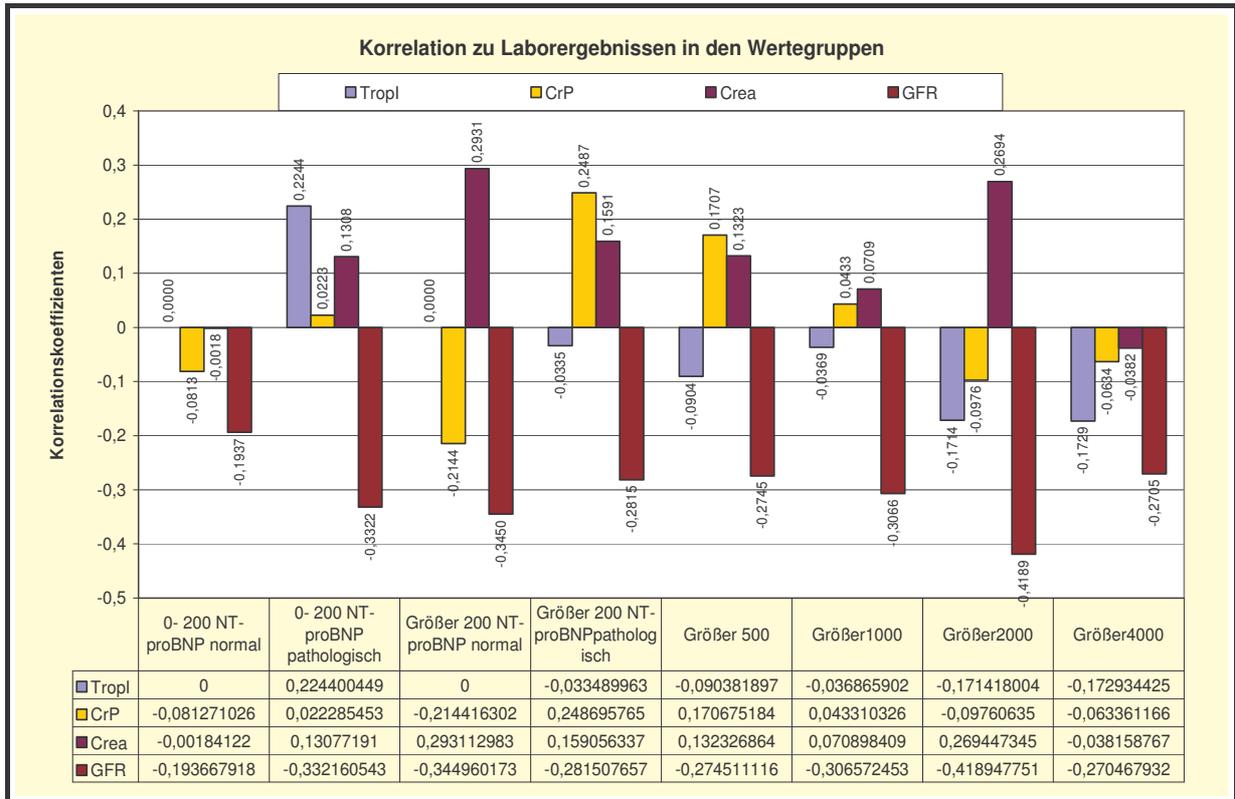


Abb.9.7.-4: Korrelation der Laborbefunde in den Wertegruppen

		NT-proBNP	TropI	CrP	Crea	GFR
NT-proBNP	Korrelation nach Pearson	1	,056	,317(**)	,254(**)	-,351(**)
	Signifikanz (2-seitig)	.	,437	,000	,000	,000
	N	195	195	195	195	195
...

** Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.
 * Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Abb.9.7.-5: Korrelation der Laborbefunde

Das Serumkreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate (nach MDRD-Formel) werden in ihren gegenläufigen Beziehungen zum NT-proBNP dargestellt.

Die Abhängigkeit von der Nierenfunktion hat für Praxis bei der Beurteilung von NT-proBNP-Werten eine große Bedeutung.

9.8. Wertung statistischer Zusammenhänge

Für die Beurteilung des Vorhersagewertes des NT-proBNP ist bei der Vielzahl von Einflussfaktoren eine Untersuchung der Wirkung der einzelnen Größen und ihrer Wirkung insgesamt erforderlich. Die Tabelle in Abbildung 9.8.-1 fasst die Einflussgrößen und ihre Bestimmtheit zu den NT-proBNP-Ergebnissen zusammen.

Erfasste Einflussgrößen und ihre Wirkung auf die NT pro BNP-Werte (Korrelationswerte)					
Basistabelle Spalte	Einflussgröße	Korrelationswerte (r)			Bestimmtheit (r²)
		gesamt	weiblich	männlich	
F	Alter	0,2723	0,2823	0,2806	0,0741
H	Körpergröße	-0,0536	0,0629	-0,2657	0,0029
I	Gewicht	-0,1183	0,0601	-0,3788	0,014
J	Body-Mass-Index	-0,1062	0,0247	-0,3284	0,011
L	KHK	0,2283	0,1789	0,3382	0,0521
M	MI(Myokardinfarkt)	0,2372	0,3959	0,0356	0,0562
N	Vitium/Herzfehler	0,1574	0,1431	0,1849	0,0248
O	Herzinsuffizienz	0,4746	0,5997	0,2318	0,2252
Q	Diabetes mellitus	0,1133	0,1894	-0,0258	0,0128
R	NI(Niereninsuffizienz)	0,2408	0,1178	0,4545	0,0579
S	COPD	0,1434	0,1167	0,1952	0,0206
T	HLP(Hyperlipidämie)	-0,0454	0,0655	-0,2517	0,0021
U	Insult / TIA	0,2324	0,1969	0,3037	0,054
V	HSM/ICD	0,2308	0,2298	0,2325	0,0533
W	NAST/NN	0,0859	-0,0836	0,4304	0,0074
X	paVK	0,2516	0,2005	0,3392	0,0633
Y	Pulmonale Hypertonie	0,0231	-0,044	0,1434	0,0005
Z	Vorhofftachykardien	0,3297	0,3971	0,2013	0,1087
AA	Sick-Sinus-Syndrom/AV-Bock	-0,0529	-0,0179	-0,098	0,0028
AB	Anämie	0,0115	0,0148	0,0138	0,0001
AD	Atemnot	0,2765	0,3246	0,19	0,0765
AE	Brustschmerz	-0,066	-0,0035	-0,178	0,0044
AF	Schwindel	-0,0539	-0,0936	0,0255	0,0029
AG	Kopfschmerz	-0,0569	-0,0964	0,0252	0,0032
AH	Epistaxis	-0,056	-0,0598	-0,0492	0,0031
AI	Aufnahme wegen Hypertonie	-0,0871	-0,0859	-0,0889	0,0076
AK	NYHA (Kriterien)	0,4025	0,4413	0,3359	0,162
AN	Aufnahme -RR- systolisch	-0,0045	-0,1286	0,2664	0
AO	Aufnahme -RR-diastolisch	-0,0799	-0,2222	0,2775	0,0064
AP	Abnahme -RR -systolisch	0,0009	-0,1193	0,2449	0
AQ	Abnahme -RR -diastolisch	0,1182	0,0218	0,2896	0,0139
AR	Herzrhythmusstörung	0,5183	0,5514	0,4413	0,2686
AT	Rö-Herzvergrößerung	0,1925	0,2547	0,0819	0,0371
AU	Rö-Lungenstauung	0,3947	0,4338	0,3565	0,1558
AV	Echokardiographie Hypertrophie	0,1818	0,1511	0,2355	0,0331
AW	LV-Massed	0,1499	0,0753	0,2793	0,02247
AX	E/A - Ratio	0,4231	0,5059	0,2718	0,179
AY	E'A´ (Tissue Doppler Imaging)	-0,3512	-0,3371	-0,3824	0,1233
AZ	Grad der diast. Funktionsstörung	0,4851	0,5443	0,3772	0,2353
BA	Klappenstenosen	0,2002	0,1983	0,203	0,0401
BB	Klappeninsuffizienz	0,2654	0,2906	0,2238	0,0704
BC	Kinetikstörungen	0,2649	0,4012	0,1617	0,0702
BD	LVEF (systolische Funktion)	-0,3429	-0,4588	-0,1112	0,1176
BE	Herzkatheteruntersuchung	-0,0051	0,0702	-0,1352	0
BF	KHK neu	-0,0089	0,0248	-0,0627	0
BG	Anzahl betroffener Gefäße	0,0679	0,2076	-0,1009	0,0046
BH	PCI	0,0953	0,1787	-0,0393	0,0091
BJ	Tagesmittel - RR- systolisch	-0,0046	-0,0812	0,1241	0
BK	Tagesmittel - RR - diastolisch	0,024	-0,0458	0,1689	0,0006
BL	Nachtmittel - RR - systolisch	0,0529	-0,055	0,2409	0,0028
BM	Nachtmittel - RR - diastolisch	0,0431	-0,0754	0,2886	0,0019
BN	Durchschnitt - RR - systolisch	-0,0004	-0,0701	0,1188	0
BO	Durchschnitt - RR - diastolisch	-0,002	-0,0794	0,1405	0
BP	Dipper	-0,1045	-0,0433	-0,2087	0,0109
BR	Troponin I	0,056	0,0626	0,0398	0,0031
BS	CrP	0,3171	0,3099	0,3971	0,1006
BT	Crea	0,2544	0,3981	0,2997	0,0647
BU	GFR	-0,3505	-0,2878	-0,4619	0,1229

Abb.9.8.-1: Zusammenfassung der relevanten Einflussgrößen, Korrelationen nach Geschlecht (gekürzt)

Ranking für relevante Einflussgrößen auf die NT pro BNP-Werte			
Basistabelle Spalte	Einflussgröße	Korrelationswert	Ranking
AR	Herzrhythmus	0,5183	1
AZ	Grad der diastolischen Funktionsstörung	0,4851	2
O	Herzinsuffizienz	0,4746	3
AM	pulmonale Geräusche	0,4608	4
AX	E/A - Ratio	0,4231	5
AK	NYHA Kriterium	0,4025	6
AU	Lungenstauung	0,3947	7
AY	E/A (TDI)	-0,3512	8
BU	GFR	-0,3505	9
BD	LVEF	-0,3429	10
Z	Vorhofftachykardien	0,3297	11
BS	CrP	0,3171	12
AD	Dyspnoe	0,2765	14
F	Alter	0,2723	15
BB	Klappeninsuffizienzen	0,2654	16
BC	Echokardiographie Kinetikstörungen	0,2649	17
BT	Crea	0,2544	18
X	paVK	0,2516	19
R	NI (Niereninsuffizienz)	0,2408	20
M	Myokardinfarkt	0,2372	21
U	Insult / TIA	0,2324	22
V	Herzschrittmacher / ICD	0,2308	23
L	Koronare Herzkrankheit	0,2283	24
BA	Klappenstenosen,	0,2002	25
AT	Rö-Herzvergrößerung	0,1925	26
AV	Echokardiographie Hypertrophie	0,1818	27
N	Vitium	0,1574	28
AW	LV-Massed	0,1499	29
S	COPD	0,1434	30
I	Gewicht	-0,1183	31
AQ	Abnahme -RR -diastolisch	0,1182	32
Q	Diabetes mellitus	0,1133	33
AS	Herzfrequenz	0,1091	34
J	Body-Mass-Index	-0,1062	35
BP	Dipper	-0,1045	36
BH	PCI	0,0953	37
...
AE	Brustschmerz	-0,0661	42
AG	Kopfschmerz	-0,0569	43
AH	Epistaxis	-0,0561	44
BR	Troponin I	0,0561	45
AF	Schwindel	-0,0539	46
H	Körpergröße	-0,0536	47
BL	Nachtmittel -RR -systolisch	0,0529	48
AA	Sick-Sinus-Syndrom/AV-Block	-0,0529	49
T	Hyperlipidämie	-0,0454	50
BM	Nachtmittel -RR -diastolisch	0,0431	51
BK	Tagesmittel -RR -diastolisch	0,0241	53
Y	pulmonale Hypertonie	0,0231	54
AB	Anämie	0,0115	55
BF	KHK neu	-0,0089	56
BE	HKU (Herzkatheter-Untersuchung)	-0,0051	57
BJ	Tagesmittel -RR -systolisch	-0,0046	58
AN	Aufnahme -RR -systolisch	-0,0045	59
BO	Durchschnitt -RR -diastolisch	-0,0021	60
AP	Abnahme -RR -systolisch	0,0009	61
BN	Durchschnitt -RR -systolisch	-0,0004	62

Abb.9.8.-2: Ranking der relevanten Einflussgrößen (gekürzt)

Im Ranking der Einflussgrößen der Tabelle in Abbildung 9.8.-2 wird die Stellung der einzelnen

Variablen beim Einfluss auf das NT-proBNP an Hand des R-Zuwachses verdeutlicht.

Ranking für relevante Einflussgrößen auf die NT pro BNP-Werte				Multipler Korrelationskoeffizient R	Zuwachs Delta R
Basistabelle Spalte	Einflussgröße	Korrelationswert	Ranking		
AR	Herzrhythmus	0,5183	1	0,518	
AZ	Grad der diastolischen Funktionsstörung	0,4851	2	0,539	0,021
O	Herzversagen	0,4746	3	0,608	0,069
AM	pulmonale Geräusche	0,4608	4	0,628	0,020
AX	E/A	0,4231	5	0,629	0,001
AK	NYHA , Herzschwäche	0,4025	6	0,632	0,003
AU	Lungenstauung	0,3947	7	0,632	0,000
AY	TDI	-0,3512	8	0,638	0,006
BU	GFR	-0,3505	9	0,677	0,039
BD	LVEF	-0,3429	10	0,693	0,016
Z	Vorhoftachykardien	0,3297	11	0,694	0,001
BS	CrP	0,3171	12	0,716	0,022
AL	Oedeme	0,2947	13	0,717	0,001
AD	Atemnot	0,2765	14	0,717	0,000
F	Alter	0,2723	15	0,717	0,000
BB	Klappeninsuffizienz	0,2654	16	0,726	0,009
BC	Kinetikstörungen	0,2649	17	0,736	0,010
BT	Crea	0,2544	18	0,746	0,010
X	paVK	0,2516	19	0,761	0,015
R	Niereninsuffizienz	0,2408	20	0,761	0,000
M	Myokardinfarkt	0,2372	21	0,773	0,012
U	Insult / TIA	0,2324	22	0,786	0,013
L	KHK	0,2283	24	0,790	0,001
BA	Klappenstenosen	0,2002	25	0,790	0,000
AT	Rö-Herzvergrößerung	0,1925	26	0,790	0,000
AV	Echo Hypertrophie	0,1818	27	0,790	0,000
AW	LV-Massed	0,1499	29	0,790	0,000
S	COPD	0,1434	30	0,792	0,002
I	Gewicht	-0,1183	31	0,797	0,005
AQ	Abnahme -RR -diastolisch	0,1182	32	0,799	0,002
Q	Diabetes mellitus	0,1133	33	0,808	0,009
AS	Herzfrequenz	0,1091	34	0,809	0,001
J	BMI	-0,1062	35	0,809	0,000
BP	Dipper	-0,1045	36	0,810	0,001
BH	PCI	0,0953	37	0,810	0,000
AI	Aufnahme wegen Hypertonie	-0,0871	38	0,810	0,000
AO	Aufnahme -RR -diastolisch	-0,0799	40	0,814	0,000
BG	Gefäße	0,0679	41	0,816	0,002
T	HLP	-0,0454	50	0,823	0,002
BM	Nachtmittel -RR -diastolisch	0,0431	51	0,825	0,002
BF	KHK neu	-0,0089	56	0,825	0,000
BE	HKU	-0,0051	57	0,826	0,001
BJ	Tagesmittel -RR -systolisch	-0,0046	58	0,826	0,000
AN	Aufnahme -RR -systolisch	-0,0045	59	0,827	0,000
BO	Durchschnitt -RR -diastolisch	-0,0021	60	0,827	0,000
AP	Abnahme -RR -systolisch	0,0009	61	0,827	0,000
BN	Durchschnitt -RR -systolisch	-0,0004	62	0,828	0,001
Gesamt:				0,828	

Abb.9.8.-3: Ranking der relevanten Einflussgrößen; Delta-R-Zuwachs (gekürzt)

Bei den teilweise gegenläufigen Zusammenhängen der Blutdruckwerte zum NT-pro-BNP wurden die Einflüsse weiterer Faktoren geprüft. In der Tabelle in Abbildung 9.8.-4 sind die

relevantesten Einflussgrößen aufgeführt.

Mittelwerte für Messwertgruppen : Abnahme - RR - systolisch und Einflussgrößen					
Blutdruckgruppen mmHg	normal <130	hoch normal 130-139	Grad 1 140-159	Grad 2 160-179	Grad 3 >180
Anzahl der Patienten n	18	17	51	68	41
Gruppenmittelwert NT-proBNP in pg/ml	1.621,66	522,18	1005,97	793,63	1.201,60
Einflussgrößen - Mittel					
Alter in Jahren	69,3	64,8	67,1	65,75	69,98
Vitium skaliert	0,22	0,12	0,2	0,1	0,2
NYHA-Kriterien skaliert	1,11	0,65	0,82	0,51	0,59
Ödeme, klinisch skaliert	0,17	0,12	0,14	0,1	0,07
Klappeninsuffizienz skaliert	0,72	0,35	0,51	0,47	0,73
CrP in mg/l	18,61	7,65	8,35	6,87	8,48
Brustschmerz, Symptom skaliert	0,11	0,41	0,33	0,41	0,20

Abb.9.8.-4: Prüfung der relevanten Einflussgrößen auf das NT-proBNP bei den Abnahme-Blutdruck-Werten

In der multiplen Regressionsanalyse sind die relevantesten Faktoren aus dem Ranking der Korrelationsanalysen eingesetzt worden. Die schrittweise Einbeziehung der Einflussgrößen in die multiple Regressionsanalyse erfolgte in der Reihenfolge des Rankings aus der vorgelagerten Korrelationsanalyse. Mit jeder weiteren einbezogenen Einflussgröße wächst der Korrelationskoeffizient R und das Bestimmtheitsmaß R^2 . Bei Einbeziehung von 58 Einflussgrößen ist der NT-proBNP-Wert zu rund 67 % aus diesen unabhängigen Variablen erklärt, d.h. die Varianz der NT-proBNP-Werte ist zu 33% aus diesen 58 Variablen nicht erklärbar. Für Prognosen an Hand dieser linearen Regressionsfunktion wäre ein R^2 über 0,8 geeignet. Das Signifikanzniveau liegt mit dem Wert 0,000 unter dem vorgegebenen Signifikanzniveau von 0,05, d.h. die Ergebnisse sind statistisch relevant.

Einbezogene unabhängige Variable X	Multipler Korrelationskoeffizient R	Zuwachs der Größe R	Konstante b der Regressionsfunktion	Standartfehler der Funktion	R^2	Elastizität F	Signifikanz
1	0,518	-	-2003,20	1566,07	0,269	70,88	0,000
2	0,592	0,074	-1412,89	1479,88	0,350	51,76	0,000
3	0,608	0,016	-988,63	1462,04	0,369	37,25	0,000
4	0,628	0,020	-1004,84	1436,86	0,394	30,87	0,000
5	0,629	0,001	-1065,78	1438,99	0,395	24,71	0,000
6	0,632	0,003	-1136,07	1438,17	0,399	20,82	0,000
7	0,632	0,000	-1126,72	1441,28	0,400	17,79	0,000
8	0,653	0,021	866,17	1412,80	0,428	17,28	0,000
10	0,690	0,002	2375,53	1358,20	0,476	16,68	0,000
19	0,781	0,091	716,90	1201,76	0,610	14,38	0,000
25	0,790	0,009	1508,10	1200,19	0,624	11,21	0,000
35	0,806	0,016	-1007,29	1319,94	0,549	8,39	0,000
45	0,817	0,011	3371,65	2581,35	0,667	6,64	0,000
58	0,830	0,013	496,10	1217,75	0,689	5,18	0,000

Abb.9.8.-5: Multiple Regression: Schrittweise Erhöhung der Anzahl der Einflussgrößen in die Berechnung (gekürzt)

Aus der oben stehenden Tabelle wird ersichtlich, wie mit der Einbeziehung jeder weiteren Einflussgröße der Anteil der erklärbaren Varianz der NT-proBNP-Werte wächst und welchen Anteil jede Einflussgröße zu diesem Wachstum beiträgt. Es kann erwartet werden, dass durch die Einbeziehung weiterer Einflussgrößen (über die verwendeten 58 hinaus) der Anteil der erklärbaren Varianz weiter wächst. Erstrebenswert ist ein R von 0,9 und ein R²-Wert von über 0,8. Für die Wertigkeit des NT-proBNP bei der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos sind ROC-Kurven (**R**eceiver **O**perating **C**haracteristics) erstellt worden, um einen Referenzbereich zu identifizieren. Dabei wurden die schon erwähnten Gruppierungen nach Alter und Geschlecht vorgenommen. In den Altersgruppen bis 50 Jahre wurden keine verwertbaren Ergebnisse gefunden, was auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen ist. Insgesamt, besonders im Bereich der ermittelten pathologischen NT-proBNP-Niveaus, lässt sich ein Grenzbereich um 300 pg/ml darstellen. Damit wäre eine Sensivität von > 90 % und eine Spezifität von > 85 % vorhanden.

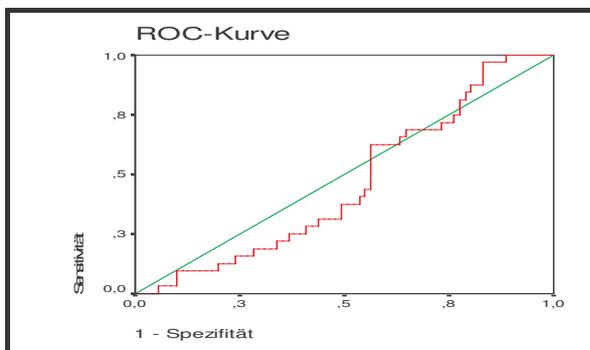


Abb.9.8.-6: KHK neu bei pathologischem NT-proBNP

Positiv, wenn größer oder gleich (a)	Sensitivität	Spezifität
106,6000	1,000	1,000
110,5000	1,000	,986
290,0500	,969	,873
305,9000	,969	,859
315,7000	,969	,845
11749,0000	,000	,000

Abb.9.8.-7: Kurvendaten: KHK-neu

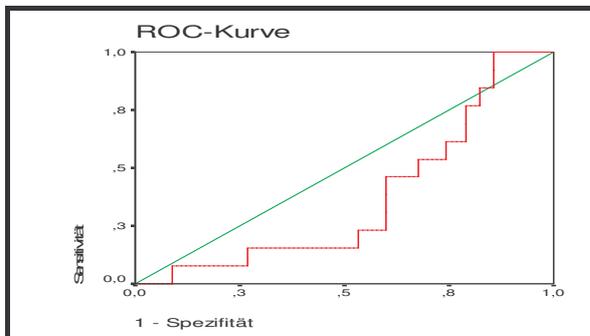


Abb.9.8.-6: KHK-1 bei pathologischem NT-proBNP

Positiv, wenn größer oder gleich(a)	Sensitivität	Spezifität
106,6000	1,000	1,000
273,8000	1,000	,900
290,0500	1,000	,889
305,9000	1,000	,878
315,7000	1,000	,867
11749,0000	,000	,000

Abb.9.8.-7: Kurvendaten KHK-1

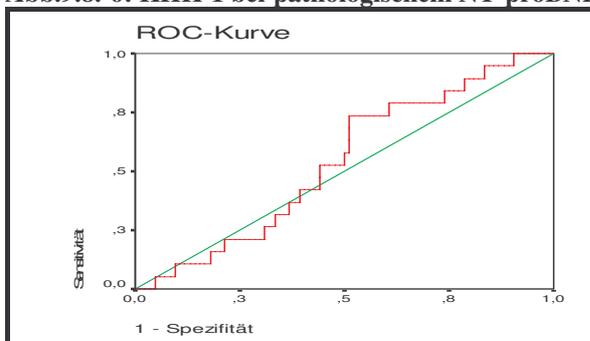


Abb.9.8.-8: Mehrgefäß-KHK bei path. NT-proBNP

Positiv, wenn größer oder gleich(a)	Sensitivität	Spezifität
251,2500	1,000	,917
269,6500	1,000	,905
273,8000	,947	,905
290,0500	,947	,893
305,9000	,947	,881
11749,0000	,000	,000

Abb.9.8.-9: Kurvendaten Mehrgefäß-KHK

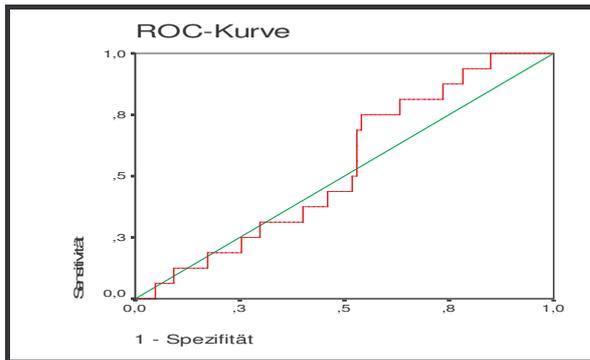


Abb.9.8.-10: PCI bei pathologischem NT-proBNP

Positiv, wenn größer oder gleich(a)	Sensitivität	Spezifität
106,6000	1,000	1,000
269,6500	1,000	,908
273,8000	1,000	,897
290,0500	1,000	,885
305,9000	1,000	,874
11749,0000	,000	,000

Abb.9.8.-11: Kurvendaten PCI

Die verwendete Gruppenanalyse mit alters- und geschlechtsabhängigem NT-proBNP zeigt obige Ergebnisse für den pathologischen Wertebereich. In den Ergebnissen der Prüfung wurden jedoch auch Patienten mit normaler NT-proBNP-Konzentration gefunden, bei denen eine koronare Herzerkrankung neu diagnostiziert wurde.

10. Diskussion

10.1. Patientenpopulation

Es wurden 195 Patienten in die Untersuchung aufgenommen. Bei den 195 Patienten handelte es sich um 76 (39 %) Männer und 119 (61 %) Frauen. Auffällig ist das deutliche Überwiegen des Frauenanteils. Es ist anzunehmen, dass die Geschlechtsverteilung auf die spätere Manifestation kardiovaskulärer Erkrankungen bei Frauen und damit auch auf die Aufnahmekriterien der Untersuchung zurückzuführen ist. Andererseits waren die Untersuchten Hypertoniker im Mittel 67 Jahre alt (Männer 63 und Frauen 70 Jahre), einem Alter, in dem sich die kardiovaskulären Erkrankungen in der Häufigkeit zwischen beiden Geschlechtern wieder angleichen. Die Patientenpopulation zeichnet sich durch ein deutliches Überwiegen der älteren Patienten über 65 Jahre aus, Männer 50 %, Frauen 73 % (s. Punkt 8.1, Abb.8.1.-3).

Die progrediente Prävalenz der Hypertonie in zunehmendem Alter wird so widerspiegelt. Bei der Notwendigkeit einer stationären Behandlung hat sicher auch die mit dem Alter zunehmende Komorbidität und Manifestation von Symptomen von Endorganschäden einen wesentlichen Einfluss.

Mit zunehmendem Alter führen Atherosklerose und bindegewebiger Umbau am Herzen zu Funktionsstörungen. Die individuell sehr unterschiedliche Pathogenese der Funktionsstörungen am Herzen zeichnet sich durch einen initial a- oder oligosymptomatischen Verlauf aus. Nach Nielsen et al. ist BNP für die Diskriminierung der Herzinsuffizienz in diesen Stadien geeignet [91]. Das Auftreten höherer BNP-Konzentrationen mit zunehmendem Alter bei klinisch scheinbar Gesunden sei somit auf das höhere Vorkommen von kardialen Funktionsstörungen in höherem Alter zurückzuführen. In der Arbeit von Cowie et al. wird deshalb auf die

Notwendigkeit der Interpretation der Ergebnisse im Zusammenhang mit der Anamnese, klinischen und paraklinischen Befunden hingewiesen [21].

Jensen et al. diskutieren die höheren BNP-Niveaus im Alter mit der physiologisch reduzierten Nierenfunktion und zunehmenden Steifigkeit des Ventrikelmyokards [56].

Die Abhängigkeit vom Alter, das mit Zunahme auch höhere NT-proBNP-Werte zeigt, war in dieser Arbeit nachzuweisen. Bei Untersuchungen des Zusammenhanges zwischen NT-proBNP und Alter und Geschlecht fanden Goetze et al. signifikante Unterschiede [43].

Die Betrachtung des Alterseinflusses in dieser Arbeit zeigt insgesamt einen signifikanten Einfluss ($p < 0,01$), bei auffälliger Streuung der NT-proBNP-Werte. Dabei ist der Einfluss deutlicher bei den Frauen, bei den Männern schwächer ausgeprägt. Nur 32,8% der Frauen haben einen NT-proBNP-Wert unter 155 pg/ml und deren Durchschnittsalter liegt bei rund 63 Jahren. Bei nur 22,4% der Männer wurde ein NT-proBNP-Wert unter 84 pg/ml ermittelt, das Durchschnittsalter dieser Patienten liegt bei rund 52 Jahren.

Rund 42 % aller Patienten haben einen NT-proBNP-Wert über 400 pg/ml und sind über 69 Jahre alt. (siehe Abbildungen 9.1.-4 bis 9.1.-6. und auch Rangliste zur Korrelation). Das Datenblatt für NT-proBNP der Firma Roche weist einen Referenzbereich < 125 pg/ml aus.

Melzi d'Eril et al. zeigten den Alterseinfluss auf NT-proBNP bei gesunden Patienten [83]. Es zeigt sich bei der Altersverteilung dieser Arbeit, die der klinischen Praxis mit Patienten in höherem Alter entspricht, das eine differenziertere Betrachtung des NT-proBNP-Niveaus, wie in Labormitteilungen empfohlen, sinnvoll scheint.

Bei einem mittleren Body-Mass-Index von 29 bestand eine deutliche Übergewichtigkeit in der Patientenpopulation. Dies erfordert besondere Beachtung insofern, als dass Übergewichtige nach der Erfahrung geringere BNP-Werte zeigen sollen. Nach Peetz et al. wird dieser Zusammenhang beobachtet, die Genese ist z. Z. noch unklar [98].

Die Zusammenhänge zwischen den NT-proBNP-Werten und den Einflussgrößen Body-Mass-Index (BMI) bzw. Körpergröße und Gewicht sind nicht gleichgerichtet. Die Abbildungen 9.1.-10 bis 13 zeigen, dass Körpergröße, Gewicht und BMI mit Zunahme ihrer Werte eine Verminderung der NT-proBNP-Werte hervorrufen. Mit zunehmendem Alter finden sich dagegen höhere NT-proBNP-Werte. Damit spiegeln sich bei den untersuchten Hypertonikern bekannte Zusammenhänge wieder. Die Verteilung über das Alter sowie die Übergewichtigkeit der Patientenpopulation sind für die weitere Betrachtung von Bedeutung. Ein gegenläufiger Einfluss des BMI konnte in der vorliegenden Untersuchung gezeigt werden, es wurde eine nicht hoch signifikante Korrelation zum NT-proBNP ($p < 0,05$) in dieser Patientenpopulation beobachtet. Wie in der Literatur wurden gleichgerichtete und gegenläufige Einflüsse der Patienten-

charakteristik mit Alter, Geschlecht und Körpermaße (Größe, Gewicht und Body-Mass-Index) dargestellt. In der klinischen Praxis sollten diese Zusammenhänge Beachtung finden. Inwieweit sich das auf die Festlegung von Referenzbereichen auswirkt, muss noch untersucht werden.

10.2. Blutdruck

Die Blutdruckmessungen und Ergebnisse des NT-proBNP zeichnen sich durch eine hohe Variabilität aus. In der Arbeit von Conen et al. 2006 wurde bereits bei unbehandelten Patienten mit essentieller Hypertonie, mit normaler Nierenfunktion und einem mittleren Alter von 54 Jahren die intraindividuelle Variabilität von BNP gezeigt. Dabei hatten einige der Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risiko, ohne strukturelle Herzerkrankung, auch Werte jenseits der Referenz für Herzinsuffizienz [19].

Die Werte des Blutdruckes bei stationärer Aufnahme, des Blutdruckes bei Abnahme der NT-proBNP-Probe und in einer 24-Stunden-Blutdruckmessung in den ersten fünf Tagen nach Aufnahme zeigen im Verlauf mit fallenden Werten die Effekte der antihypertensiven Therapie. Dabei kamen entsprechend den Leitlinien der ESH/ESC Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Angiotensin-I-Rezeptorenblocker (AT1-Rezeptorantagonisten), Diuretika, Betablocker und Kalziumantagonisten zum Einsatz.

Deary et al. untersuchten den Einfluss blutdrucksenkender Medikamente auf die arterielle Pulswellengeschwindigkeit bei initial unbehandelten Patienten und fanden Zusammenhänge sowohl unter der Therapie als beim Geschlecht. Im Diagramm Abbildung 8.2.-7 wird der Einfluss der Behandlung am systolischen Blutdruck verdeutlicht.

Der gegenläufige Effekt der Medikamente (ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorantagonisten, Betablocker, Diuretika) auf BNP/NT-proBNP wurde u.a. auch in der Arbeit von Christoffersen et al. beschrieben. Der Einfluss auf die hier in dieser Arbeit ermittelten Werte ist also auch als vorhanden zu vermuten. Da jedoch alle Patienten dieser Therapie unterzogen wurden, sollte er nicht stark ausgeprägt sein. Wie die Dosierung der Medikamente erfolgte und in welchen Kombinationen sie zur Anwendung kamen, wurde nicht geprüft.

Insgesamt wurden bei den Frauen höhere systolische Blutdruckwerte ermittelt. Eine Zunahme der mittleren systolischen Blutdruckwerte mit Zunahme des Alters ist erkennbar (Abbildung 8.2.-2.). Der geschlechtsspezifische Unterschied ist mit zunehmendem Alter nicht mehr so deutlich nachzuweisen.

Eine Eingruppierung der Hypertoniepatienten nach Hypertonieschweregraden zeigt für die gesamte Studienpopulation, dass der überwiegende Teil eine schwere arterielle Hypertonie vorwies (gesamt 64,10 %), dabei findet sich die höchste Prävalenz bei den Älteren und bei den Frauen. Diese Gruppe war mit 86 Patienten (44,6 %) die größte der Gesamtpopulation.

24-Stunden-Blutdruckprofile sind der Studienlage nach die aussagefähigsten Blutdruckmessungen (nach Mancina et al.) [79]. Die Betrachtung der ermittelten Werte zeigt den Einfluss der Therapie im Vergleich mit den Blutdruckwerten bei Aufnahme und bei NT-proBNP-Abnahme. Von der Aufnahme bis zur Ermittlung des Tagesgesamtdurchschnittswertes zeigt sich eine deutliche Senkung des Blutdruckes bei allen Patienten.

Eine Dipperkonstellation, das Absinken des systolischen Blutdruckes im Nachtintervall um mindestens 10 % der Werte im Tagesintervall, findet sich vorrangig bei Männern in der Altersgruppe jünger als 50 Jahre (46,7 %). Mit zunehmendem Alter und unter den Bedingungen einer leitliniengerechten Therapie zeigt sich der Verlust einer normalen Tages-Nacht-Rhythmik. Neben den höheren Blutdruckwerten per se ist bei den weiblichen Patienten die Störung der Tages-Nacht-Rhythmik ein weiteres Indiz für den höheren Grad der Blutdruckregulationsstörung. Allerdings ist hier der Einfluss des höheren mittleren Alters in dieser Gruppe zu beachten. In der Korrelationsanalyse des Blutdruckes zeigen sich nur geringe, nicht signifikante Einflüsse des Blutdruckes auf das NT-proBNP. Das trifft unabhängig vom Zeitpunkt der Messungen, also auch bei den Messungen zum Zeitpunkt der NT-proBNP-Abnahme zu.

Die systolischen Blutdruckwerte bei Aufnahme sind in ihren Zusammenhängen zu den NT-proBNP-Werten deshalb nicht eindeutig. Besonders hohe NT-proBNP-Werte zeigen sich im Blutdruckbereich von 130-139 mmHg. Unerwartet geringe NT-proBNP-Werte zeigen sich im Bereich 160-179 mmHg. Die diastolischen Blutdruckwerte bei Aufnahme sind in ihren Zusammenhängen zu den NT-proBNP-Werten ebenfalls nicht eindeutig. Im normalen Blutdruckbereich sind sie am höchsten. Auch hier muss der Einfluss der blutdrucksenkenden Therapie diskutiert werden. Der Zusammenhang bleibt unklar.

Der Zusammenhang der systolischen Blutdruckwerte bei Abnahme zu den NT-proBNP-Werten ist nicht signifikant (siehe auch Rangliste zur Korrelation, Kapitel 9.8., Abbildung 9.8.-2). Die geringsten NT-proBNP-Werte werden bei hochnormalem Blutdruck erreicht (Einfluss der Medikation?).

Bei den diastolischen Blutdruckwerten sind die geringsten NT-proBNP-Werte bei Abnahme der NT-proBNP-Probe nachzuweisen. In allen anderen Bereichen sind ähnlich hohe NT-proBNP-Werte vorhanden. Der bestehende Zusammenhang der diastolischen Blutdruckwerte zu den NT-proBNP-Werten ist nicht signifikant (siehe auch Rangliste zur Korrelation, Abbildung 9.8.-2).

Bei den 24-Stunden-Blutdruckmessungen zeigt sich ein ähnliches Bild. Klare eindeutige Beziehungen der systolischen Blutdruckwerte im 24-Stunden-Tagesdurchschnitt zu den NT-proBNP-Werten sind nicht erkennbar. Es sind allenfalls geringfügig geprägte Beziehungen der diastolischen Blutdruckwerte zu den NT-proBNP-Werten zu vermuten. Sicher sind eine Vielzahl

von Faktoren zu beachten, so besonders die laufende oder intensiviertere Therapie mit ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika. Bei der Betrachtung der Beziehungen des Blutdruckes sind neben dem erwähnten Einfluss der Therapie auch die Faktoren Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index zu berücksichtigen.

Die Ursache für das Ergebnis der Analyse der Blutdruckbeziehungen bleibt unklar. Die Variabilität der BNP-Werte, die Conen et al. bei Herzgesunden und unbehandelten Hypertonikern beschreibt, ist scheinbar auch hier ein Grund für das Fehlen klarer Beziehungen. Die Merkmalsausprägung der anderen Faktoren und die Therapie der Hypertonie, sind weitere mögliche Ursachen für das Ergebnis. Ein geringfügiger Zusammenhang im Bereich normaler NT-proBNP-Werte unterstreicht den in der Datenanalyse nachgewiesenen Einfluss anderer Faktoren (s. Abbildung 9.8.-4) auf die Streuung der NT-proBNP-Werte über den Blutdruckwerten. Die aufgeführten Einflussgrößen (Alter, Klappenvitien, Herzinsuffizienz nach den NYHA-Kriterien, klinische Zeichen der Herzinsuffizienz wie Oedeme, echokardiographisch nachgewiesene Klappeninsuffizienzen, CrP, das Symptom Brustschmerz) haben nachweisbar den größten Einfluss auf die Sprünge der NT-pro BNP-Werte in den Blutdruckgruppen. Das lässt sich auch daraus ableiten, dass die Zusammenhänge im Normalbereich des NT-proBNP deutlicher, dagegen bei den pathologischen Werten deutlich geringer gefunden werden.

Den Ergebnissen und Betrachtungen der Zusammenhänge des Blutdruckes zum NT-proBNP in der oben genannten Analyse folgend, ist eine Korrelation der Hypertonieschweregrade mit dem Parameter NT-proBNP in dieser Arbeit ebenfalls nicht signifikant.

In der Literatur ist der Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und erhöhten BNP-Spiegeln, vor allem bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie als wahrscheinlich beschrieben. Eine direkte Korrelation zwischen der Höhe der Blutdruckwerte und BNP ist nicht erkennbar [19, 27]. Zusammenfassend ist bei der Bewertung des NT-proBNP nicht die Höhe des Blutdruckes allein entscheidend, sondern die Evaluierung von Symptomen und Befunden von Begleiterkrankungen bei Blutdruckregulationsstörungen unter Beachtung von Alter und Geschlecht.

10.3. Echokardiographie

Für die vorliegende Untersuchung und die klinische Praxis ist die Untersuchung der Patienten mittels farbkodierter 2-D-Echokardiographie eine wichtige diagnostische Prozedur. Die Evaluierung struktureller Herzerkrankungen ist für die Therapie und prognostische Aussagen von hoher Bedeutung. In die Auswertung wurden die linksventrikuläre Masse, die diastolische und systolische Funktion sowie das Vorhandensein von Vitien (Klappeninsuffizienzen und Klappenstenosen) und Kinetikstörungen aufgenommen.

Die linksventrikuläre Masse ist in den Mittel- und Medianwerten für die gesamte Patienten-

population, auch in den Geschlechts- und Altersgruppen erhöht. Mit 70,26% (137 Patienten) ist in der gesamten Patientenpopulation die linksventrikuläre Hypertrophie deutlich vertreten. Die untersuchten Patienten mit schweren Blutdruckregulationsstörungen zeigen damit ein wesentliches Merkmal eines subklinischen Organschadens, in einigen Fällen mit klinischer Symptomatik den eines Endorganschadens (s. Abbildung. 4.1.-2). In den gebildeten Gruppen und ohne Einfluss des Geschlechtes gibt es einheitliche Tendenzen. So nimmt die linksventrikuläre Hypertrophie mit dem Alter absolut und relativ zu.

Goetze et al. haben an 3.497 Patienten ein Screening auf linksventrikuläre Hypertrophie und systolische Dysfunktion durchgeführt [43]. Bei den weiblichen Probanden fand sich ein 1,9-fach höheres NT-proBNP als bei untersuchten Männern. Die Korrelation linksventrikuläre Hypertrophie zu NT-proBNP war signifikant. Der Einfluss der linksventrikulären Masse -Werte (LV-Massed) auf die NT-proBNP-Werte ist oberhalb der Normalwertbereiche, bei Männern wie bei Frauen deutlich ausgeprägt. Die linksventrikuläre Masse ist im Normalbereich deutlich beeinflussend ($p < 0,05$). Die linksventrikuläre Hypertrophie zeigt analog über alle Gruppen einen signifikanten Einfluss (gesamt $p < 0,05$).

Die diastolische Funktion ist in der beobachteten Patientenpopulation durch die E/A-Ratio und E'/A'-Ratio mit Hilfe des Tissue-Doppler-Imaging bestimmt worden. Die Mittel- und Medianwerte zeigen die zunehmende Tendenz zur Störung der diastolischen Funktion mit zunehmendem Alter.

Die Wertigkeit des NT-proBNP zur Beurteilung der diastolischen Funktion im Vergleich zu echokardiographisch evaluierten Befunden wurde von Lubien et al., Mak et al. und anderen untersucht [74, 77]. NT-proBNP ist danach ein geeigneter Marker für die Diagnostik diastolischer Funktionsstörungen. In einer aktuellen Stellungnahme zur Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz wird BNP/NT-proBNP als Biomarker einbezogen [146].

Mit den Mittelwertbetrachtungen dieser Arbeit lässt sich hier zeigen, dass 23 (11,79%) Patienten eine normale Funktion hatten, bei 172 Patienten (88,21%) lag eine Funktionsstörung vor.

Überwiegend ist die leichte Funktionsstörung (Grad 1) zu beobachten. Die diastolische Funktionsstörung zeigt eine deutliche Altersabhängigkeit (s. Abbildungen 8.3.-3 bis 5). Erwähnt werden muss das restriktive linksventrikuläre Füllungsmuster bei Vorhofflimmern, das dem einer restriktiven Relaxation entspricht, hier aber durch die Störung der mechanischen Funktion entsteht (es ist nur eine passive Entleerung des Vorhofes möglich). Ein deutlicher Anteil an der Gruppe mit diastolischer Funktionsstörung Grad 3 ist auf diese Rhythmusstörung zurückzuführen (Abbildung 8.3.-6.).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion nach Simpson ist bei 169 (86,67%) der in der vorliegen-

den Arbeit untersuchten Patienten normal ($\geq 55\%$, bzw. $\geq 0,55$). Bei den Patienten jünger als 50 Jahre findet sich in 100% eine uneingeschränkte systolische Funktion. Es wird bei der Beurteilung der systolischen Funktion noch die „erhaltene“ systolische Funktion betrachtet, „LVEF preserved“ ($\geq 40\%$, bzw. $\geq 0,40$), Ergebnisse darunter sind pathologisch. Somit ist bei den in die Studie eingeschlossenen Hypertonikern eine überwiegend eingeschränkte diastolische bei überwiegend erhaltener systolischer Funktion nachzuweisen.

Goetze et al. fanden bei 4,6 % der männlichen Probanden und 2,1 % der Frauen eine gestörte systolische Funktion (definiert $< 60\%$), dabei hatten 0,4 % eine LVEF $< 40\%$. Altersgruppiert war das NT-proBNP Niveau bei den Frauen 1,7-mal höher als bei den Männern. Der Zusammenhang zum NT-proBNP ist signifikant. Für Notfalluntersuchungen bei Herzinsuffizienz zeigen Maisel et al. den Nutzen von BNP bei Patienten mit reduzierter und erhaltener systolischer Funktion [76]. Krishnaswamy et al. beschrieben in ihrer Untersuchung ebenfalls die diagnostische Bedeutung von BNP bei der Evaluierung systolischer und diastolischer Dysfunktionen [66]. Mit den Ergebnissen der Untersuchung an 72 Hypertonikern mit Dyspnoe und normaler systolischer Funktion wurden von Mottram et al. bei der echokardiographischen Evaluierung Beziehungen zu atrialen und ventrikulären systolischen Funktionsparametern, Blutdruck und Alter beschrieben. Mit zunehmender Störung der diastolischen Funktion fanden sich höhere BNP-Werte, aber bei immerhin 79 % der Probanden befand sich das BNP im Referenzbereich. Somit ist laut Autoren der diagnostische Nutzen bei diesen Patienten als begrenzt eingeschätzt worden [89].

In der vorliegenden Arbeit ist die Korrelation von NT-proBNP bei den untersuchten Hypertonikern zur systolischen und diastolischen Funktion signifikant ($p < 0,01$) (s. Diagramme in den Abbildungen 9.3.-2 und 9.3.-3). Die Wertung des diagnostischen Nutzens ist trotz signifikanter Ergebnisse jedoch kritisch vorzunehmen. Aus der Literatur kann man herauslesen, dass die Beschreibung der systolischen und diastolischen Funktion, insbesondere deren Differenzierung, immer anamnestischer und weiterer klinischer und paraklinischer Informationen bedarf. Die Vermutung von Tschöpe et al., die zu dem Ergebnis kamen, dass eine diastolische Dysfunktion sicher erkannt werden kann und dabei bildgebenden und invasiven Verfahren überlegen sei, ist kritisch zu diskutieren [129].

Erfasst wurden weiterhin die echokardiographischen Befunde wie Klappeninsuffizienzen, Klappenstenosen und Wandkinetikstörungen. Veränderungen an den Klappen finden sich mit zunehmendem Alter häufiger. Wandkinetikstörungen als Ausdruck von Veränderungen des Myokards sind in den Gruppen mit 50 bis 65 Jahren am häufigsten. Auch die echokardiographischen Befunde, wie Klappenstenosen und Klappeninsuffizienzen und nachweisbare Kinetik-

störungen, korrelieren signifikant ($p < 0.01$) mit dem NT-proBNP. Diese sehr deutlichen Einflüsse spiegeln somit die aus der Literatur bekannten Zusammenhänge bei den untersuchten Hypertoniepatienten wider.

Die bei Untersuchungen mittels Echokardiographie erhobenen Befunde zeigen alle einen starken Einfluss auf das NT-proBNP. NT-proBNP kann demnach die echokardiographische Diagnostik besonders bei subklinischen Organschäden unterstützen. Pathologische NT-proBNP-Werte sollten jedoch nicht isoliert betrachtet, sondern durch die Echokardiographie validiert werden, die als diagnostisches Mittel unverzichtbar bleibt.

10.4. Manifeste Begleiterkrankungen und klinische Befunde

10.4.1. Manifeste Begleiterkrankungen

Bei der Charakterisierung zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos wurden neben dem Hypertonus (100 %) die Komorbidität bei den Patienten betrachtet. Die Diagnoseerfassung beinhaltet alle relevanten Diagnosen der Patienten, bekannt durch Vorbefunde oder im Rahmen der stationären Behandlung entdeckt. Sie umfasst die relevanten Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, Stoffwechselerkrankungen, pulmonale Erkrankungen, Nierenerkrankungen und Anämie (s. Kapitel 8.4.1.). Bei der Betrachtung der Patientenpopulation ist die Zunahme besonders der kardiovaskulären Erkrankungen mit zunehmenden Alter ablesbar. Dabei stellen sich die Nierenerkrankungen mit Neoplasien der Nebennieren und Nierenarterienstenosen im Gegensatz dazu in der jüngeren Altersstufe häufiger dar. Es entspricht der Tatsache, dass die sekundären Hochdruckformen bevorzugt bei jüngeren Patienten gefunden werden.

Die Geschlechts- und Altersverteilung zeigt eine höhere Prävalenz für koronare Herzkrankheit und Myokardinfarkt in der Anamnese, COPD und periphere arterielle Verschlusskrankheit bei den Männern. Die Zunahme dieser Erkrankungen mit steigendem Alter ist erkennbar.

In den geschlechtsspezifischen Auffälligkeiten bildet sich das frühere Auftreten kardialer Endorganschäden ab. Dabei muss hier beachtet werden, dass die weibliche Patientengruppe größer ist und ein höheres Alter im Mittel aufweist.

In einer Arbeit von Omland et al. aus 2007 wurde der prognostische Wert der natriuretischen B-Typ-Peptide geprüft. Enge Beziehungen zu Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Mortalität und Insult wurden gefunden. Dagegen war der Zusammenhang mit Myokardinfarkt nicht nachzuweisen. In der Differenzierung BNP und NT-proBNP zeigte BNP einen höheren prediktiven Wert für die Herzinsuffizienz, NT-proBNP für den kardiovaskulären Tod [94]. In früheren Untersuchungen von Markham et al., De Lemos et al. und Stein et al. zeigten Patienten bei Herzinfarkt bzw. akutem Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhten BNP-Spiegeln im Durchschnitt einen schwereren Krankheitsverlauf (häufiger Rezidive, höhere Sterblichkeit) [23, 26, 121]. Das

Screening mit Hilfe von BNP erlaubt nach Galasko et al. einen Hinweis auf kardiovaskuläre Erkrankungen ab einem vierfach erhöhten BNP-Wert [37].

In einer Übersicht von Pfisterer, Erdmann und Schneider 2002 wird auf eine Reihe von Untersuchungen zur diastolischen Herzinsuffizienz hingewiesen, die eine eingeschränkte Aussagekraft von BNP aufwiesen. Als Ursache sind andere Einflussfaktoren wie Vorhofflimmern oder valvuläre Fehlfunktionen anzunehmen, die auf Grund der veränderten Hämodynamik zur Aktivierung der natriuretischen Peptide führen, ohne dass eine linksventrikuläre Dysfunktion (definiert als eingeschränkte LVEF) vorlag [100]. Das ist ein wichtiger Hinweis auf die Notwendigkeit der Betrachtung aller möglichen Einflüsse bei der Beurteilung von BNP-Konzentrationen.

In der vorliegenden Untersuchung bestehen bei den untersuchten Patienten mit Blutdruckregulationsstörungen signifikante Korrelationen ($p > 0,01$) zu den Einflussgrößen koronare Herzkrankheit, anamnestisch durchgemachten Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, cerebrovaskulären Erkrankungen, peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, tachykarden Herzrhythmusstörungen und der Niereninsuffizienz (s.a. Korrelation zu Laborwerten 9.7.). Herzklappenvitien und chronisch obstruktive Lungenerkrankungen zeigen noch einen, wenn auch nicht so stark ausgeprägten Einfluss ($p < 0,05$) auf das NT-proBNP (s. Tabelle Abbildung 9.4.-3). Ndrepa et al. untersuchten 1552 Patienten mit koronarer Herzkrankheit um den prädiktiven Wert für den Endpunkt Mortalität mit Hilfe der ROC-Kurve zu prüfen. Eine moderate Prädiktion war festzustellen, doch wird darauf hingewiesen, dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um den Stellenwert des NT-proBNP in der klinischen Praxis zu definieren [147]. Die Verteilung der Stoffwechselstörungen mit Diabetes mellitus und Hyperlipidämie, Niereninsuffizienz und cerebrovaskulären Ereignissen in der Anamnese ist bei den Geschlechtern ähnlich, wobei auch hier die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt.

Die Hyperlipidämie dagegen ist mit 31 % bei den unter 50-jährigen sehr häufig vertreten (siehe Diagramm Abbildung 8.4.-1).

Christoffersen et al beschreiben in „Diabetes an the endocrine heart“ 2007 zusammenfassend die Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und NT-proBNP. Dabei wird ausführlich auf endokrinologische Zusammenhänge eingegangen. Die fehlende Beziehung beim Diabetes mellitus Typ I im Vergleich mit Typ II, wo die BNP-Konzentrationen höher liegen sind auf u.a. auf Alterseinflüsse, häufigeres Vorkommen von Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen zurückzuführen und sind Ergebnis eines sehr komplexen Hormonstoffwechsels [15] (s.a. Abbildung 5.3.-1).

Es stellen sich in der Patientenpopulation 141 (72,3 %) der 195 Patienten ohne klinische Zeichen

einer Herzinsuffizienz dar. In der Aufnahmephase boten 54 Patienten (27,7 %) klinische Symptome der Herzinsuffizienz. Die Zunahme der Herzinsuffizienz zeigt sich mit zunehmendem Alter.

Die natriuretischen Peptide sind seit ihrer Entdeckung vor fast 20 Jahren umfangreich untersucht worden. Ihre initiale Anwendung fanden sie in der Diagnostik der Herzinsuffizienz, der Differenzierung der kardialen von der nichtkardialen Dyspnoe. Die signifikanten Ergebnisse dieser Arbeit spiegeln die Kenntnisse aus der Vielzahl von Studien wider, die die Beziehung zwischen den natriuretischen Peptiden vom B-Typ untersucht haben.

Es gilt als gesichert, dass bei Herzinsuffizienz aus den verschiedensten Ursachen erhöhte BNP-Spiegel gefunden werden. Allgemein gilt, je höhergradiger die Herzinsuffizienz ist, desto höher ist der Spiegel. Bei einzelnen Patienten gibt es aber auch deutliche Abweichungen. Bei nicht dekompensierter Herzinsuffizienz fanden Bruins et al. eine hohe intraindividuelle Variabilität der BNP-Werte. Als Suchtest ist das BNP deshalb nicht geeignet [10].

Ein normaler Spiegel soll dagegen eine Herzinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit ausschließen [10, 11, 16, 24, 45, 66, 77, 90, 104, 140, 143]. Zu diskutieren bleibt nach den bisherigen Erfahrungen, wie sicher der Einfluss der die BNP-Niveaus senkenden Faktoren ausgeschlossen werden kann.

Ein Therapiemonitoring bei Herzinsuffizienzpatienten mit BNP wird für möglich gehalten, was ein interessanter Ansatz für den klinischen Einsatz der natriuretischen Peptide darstellt [126, 140]. Dagegen ist BNP trotz seiner hohen Sensivität und seinem hohen negativ prädiktiven Wert bei der Beurteilung von systolischen und diastolischen Dysfunktionen des Herzens wegen des schlechten positiven prädiktiven Wertes für ein Screening auf Herzinsuffizienz nicht geeignet [100].

Die Ergebnisse der Untersuchung an den 195 Hypertonikern zeigen für die Herzinsuffizienz und Koronare Herzkrankheit Beziehungen, wie sie in der Literatur beschrieben werden. Die erfassten Begleiterkrankungen sind in der Bedeutung für Risikostratifizierung des kardiovaskulären Risikos durch die NT-proBNP-Bestimmung zu charakterisieren. Die Stoffwechselstörungen sind nicht in ihren Einflüssen durch das NT-proBNP zu klassifizieren.

Die Hypertonie selbst kann in diesem Studiendesign nur durch die Blutdruckwerte beurteilt werden (s. 9.2. und 10.2.). Als zentrale Erkrankung für kardiovaskuläre Endorganschäden ist sie Mittelpunkt dieser Arbeit.

Bei einer Reihe von pulmonalen Erkrankungen wurden erhöhte BNP-Werte gefunden. Dazu zählen schwere obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) Lungenarterienembolie oder idiopathischer pulmonaler Hypertonie. Nach Morrison LK et al. kann dies durch eine Rechtsherz-

belastung im Rahmen eines Cor pulmonale zu erklären sein [88]. Die Beziehung zur COPD stellt sich in dieser Untersuchung nicht hoch signifikant dar ($p < 0,05$). Schwere exacerbierte Fälle mit COPD waren allerdings auch ausgeschlossen.

Nach Behrend et al. wurden bei cerebrovaskulären Ereignissen, Insulten, Subarachnoidalblutungen erhöhte BNP-Werte gefunden [4]. Die Beziehung der hier erfassten Diagnosen mit durchgemachtem Insult oder früheren Manifestationen von transitorisch ischämischen Attacken lässt sich nicht mit den Ergebnissen bei akuten Ereignissen vergleichen. Von Bedeutung scheint der Komplex aus Atherosklerose und Rhythmusstörungen bei diesen Patienten zu sein.

Die durchgeführten Analysen in Sub- bzw. Wertegruppen zeigen keine sicheren Beziehungen. Das NT-proBNP-Niveau von 300 pg/ml bzw. 400 pg/ml für ältere Patienten scheint für den Hinweis auf kardiovaskuläre Erkrankungen einen prädiktiven Wert zu besitzen, ist aber durch weitere Untersuchungen zu validieren.

Ob das Ergebnis ausreicht, die Risikostratifizierung nur auf der Grundlage des NT-proBNP-Wertes vorzunehmen lässt noch erhebliche Zweifel aufkommen. Die Vielzahl von Einflussfaktoren und die relativ kleine Patientenpopulation weisen auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen hin.

10.4.2. Klinische Befunde

Die Herzinsuffizienz wurde im vorherigen Abschnitt besprochen. Es ist erwartungsgemäß eine signifikante Beziehung ($p < 0,01$) zwischen dem NT-proBNP und den klinischen Merkmalen der Herzinsuffizienz zu finden.

Für die Beurteilung des Stellenwertes von NT-proBNP ist die Darstellung der Verteilung der Herzinsuffizienzgrade bei den untersuchten Patienten von Bedeutung. Die Zunahme der Herzinsuffizienz zeigt sich mit zunehmendem Alter. Dabei manifestiert sich in der Patientenpopulation der 195 Hypertoniker die Herzinsuffizienz bei den Frauen früher und ist in NYHA I und NYHA III mit 6,72 % zu 2,63 % und 12,61 % zu 3,95 % deutlich häufiger. Die Befunde, die klinische Zeichen einer Herzinsuffizienz anzeigen (Oedeme, pulmonale Rasselgeräusche), waren bei den Männern in der Altersgruppe 50 bis 65 Jahre am häufigsten zu finden. Dazu korreliert bei den Männern in den Altersgruppen ab 50 Jahre der häufigste Nachweis einer radiologischen „Lungenstauung“. Eine Herzvergrößerung („linksventrikulär belastetes Herz“, „Herzverbreiterung“) prävaliert ab dem 50-sten Lebensjahr bei beiden Geschlechtern in über 50 % der Befunde.

Die röntgenologische Herzvergrößerung korreliert dabei auch bei den normalen NT-proBNP-Werten, was außerhalb pathologischer Werte als Ausdruck von Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie des Herzens bei Hypertonie angesehen werden kann.

Es wurden auch signifikante Zusammenhänge ($p < 0,01$) mit den weiteren klinischen Befunden, wie Oedeme der unteren Extremitäten, pulmonale Auskultationsbefunde (Rasselgeräusche), röntgenologischen Zeichen wie Herzvergrößerung und Lungenstauung, gefunden.

Bei den weiterhin erfassten Befunden war die Herzfrequenz bei Abnahme der NT-proBNP-Probe mit einer mittleren Frequenz von 75,38/min. zu ermitteln (min. 49/min., max. 121/min.). Eine signifikante Beziehung zur Herzfrequenz war nicht nachweisbar. Die Patienten waren in 89,23 % der Fälle im Sinusrhythmus, bei 9,74 % war ein Vorhofflimmern nachweisbar und bei drei Patienten (1,03 %) bestand eine durchgehende Schrittmacherstimulation des rechten Ventrikels. Bei der Betrachtung des Herzrhythmus bei den Hypertoniepatienten wird deutlich, dass ab dem 65-ten Lebensjahr fast alle Fälle mit Vorhofflimmern vertreten waren (18 von 19 Fällen mit Vorhofflimmern). Bei Vorhofflimmern und tachykarden Herzrhythmusstörungen sind erhöhte BNP-Spiegel beschrieben worden [53]. Die Ursache ist wahrscheinlich auf die erhöhte Muskelspannung zurückzuführen. Auch in den Ergebnissen dieser Arbeit zeigten die Patienten mit Vorhofflimmern deutlich höhere NT-proBNP-Konzentrationen (Mittel 3708 pg/ml vs. 652 pg/ml bei Sinusrhythmus).

Die Art des Herzrhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern und Schrittmacherrhythmus (2 Patienten)) zeigt insbesondere beim Vorhofflimmern, einhergehend mit erhöhter linksventrikulärer Wandspannung, einen signifikanten ($p < 0,01$) Einfluss auf das NT-proBNP.

10.5. Symptomatik

Bei der stationären Aufnahme der Patienten und der Aufnahme in die Untersuchung wurden die Aufnahmesymptome erfasst, die mit der Blutdruckentgleisung einhergingen. Hypertensive Entgleisungen (Blutdruckwerte > 200 mmHg systolisch) ohne oder mit unspezifischen Symptomen wurden als „Aufnahme wegen Hypertonie“ bezeichnet (30,8 %). Ziel war die Erfassung von charakteristischen Symptomen von anzunehmenden Endorganschäden. Die häufigsten Symptome stellten sich als „Brustschmerz“ (Schmerzen, Druck, Enge im Brustkorb) mit 32,8 % und „Atemnot“ (unspezifische Atembeschwerden, Dyspnoe in den verschiedenen Ausprägungen) mit 26,8 %, dar. Cerebrovaskuläre Manifestationen traten als „Schwindel“ (14,4 %) und „Kopfschmerzen“ (11,8 %) auf. Die Manifestation mehrerer Symptome bei einzelnen Patienten ist eingeschlossen.

In Kapitel 8.5. wird in den Ergebnissen deutlich, dass mit zunehmendem Alter die Häufigkeit der kardialen Symptome „Atemnot“ und Brustschmerz“ zunimmt.

Die Auswertung zeigt bei den Männern die vorrangigen kardialen Symptome, auch bei den unter 50-Jährigen, besonders deutlich im Alter zwischen 50 und 65 Jahren (s. Abbildung 8.5.-3).

Bei den Frauen dominieren in dieser Altersgruppe die cerebralen Symptome. Mit zunehmendem

Alter und der zunehmenden kardialen Endorganschädigungen stellen sich bei den Frauen die kardialen Symptome auch in den Vordergrund.

Das Symptom „Brustschmerz“ überwiegt bei den männlichen Patienten, bei den Frauen überwiegen die Symptome „Schwindel“ und „Kopfschmerz“ (Tabelle 8.3.-1., Diagramme 8.3.-1 bis 8.3.-4.). Eine nachweisbare Beziehung zum NT-proBNP konnte nicht gefunden werden. Einen signifikanten Zusammenhang ($p < 0,01$) zeigt bei der Symptomatik nur die Dyspnoe. Als für die natriuretischen B-Typ-Peptide, so auch für das NT-proBNP typisches Merkmal ist es auch bei Patienten mit Hypertonie in der untersuchten Population relevant. Die anderen klinischen Symptome, die bei den Patienten mit Blutdruckentgleisungen erfasst wurden, zeigen in der Gesamtpopulation keine signifikante Beziehung zum NT-proBNP. In den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) wird von Swedberg et al. die Bestimmung des NT-proBNP bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz als hilfreich eingestuft. Eine erniedrigte Konzentration der natriuretischen Peptide bei unbehandelten Patienten schließt eine Herzinsuffizienz als Ursache für die Dyspnoe weitgehend sicher aus [122].

In den Arbeiten von Mueller und Buser wurde die Bedeutung und die Möglichkeiten für das Management der Herzinsuffizienz untersucht [90]. Eine schnellere Diagnosestellung und erhebliche Kostenreduktion sollen durch die Anwendung dieses Markers möglich sein.

2004 beschrieben Nielsen et al. die Zuverlässigkeit des NT-proBNP bei der Differenzierung der kardialen von der nicht kardialen Dyspnoe.

In diesen und vielen anderen Arbeiten wird auf das diagnostische Potential von BNP beim Symptom Atemnot und Herzinsuffizienz hingewiesen. Beachten sollte man aber, dass BNP immer anderen diagnostischen Verfahren gegenübergestellt wurde, die die Diagnose stützen. Daraus resultiert ein nur eingeschränkter positiver prädiktiver Wert bei sehr gutem negativen prädiktiven Wert [100]. Allein pathologische BNP-Werte reichen für eine Diagnosestellung nicht aus. Wenn erhöhte BNP-Konzentrationen auch für eine kardiale Dyspnoe sprechen, ist für die Validierung der Diagnose und besonders die Differenzierung des Symptoms Dyspnoe bei diastolischer und/oder systolischer Herzinsuffizienz die Anwendung weiterer Verfahren, insbesondere der Echokardiographie unverzichtbar.

Thorakale Beschwerden („Brustschmerz“), die als Angina pectoris verdächtig gewertet werden können und Hinweise für eine koronare Herzerkrankung sein können, zeigen aber bei NT-proBNP-Werten im pathologischen Bereich (in den unteren pathologischen und hohen Niveaus) einen Einfluss (s. Diagramm Abb. 9.5.-3). Die Ergebnisse entsprechen letztendlich auch den fehlenden Zusammenhängen mit den Ergebnissen der invasiven Diagnostik (s. 10.8.).

Die signifikante Korrelation zur manifesten Begleiterkrankung scheint damit mit den

bindegewebigen Umbauprozessen im Verlauf, nicht mit akuten Veränderungen im Sinne von akuter Zunahme der Muskelspannung im Zusammenhang zustehen. Die Evaluierung von Begleiterkrankungen mit Hilfe zielgerichteter weiterer Diagnostik wie Ergometrie, Stressechokardiographie, Myokardszintigraphie bis zur invasiven Diagnostik bleibt vorerst unverzichtbar.

10.6. Ergebnisse der invasiven Diagnostik

Im klinischen Verlauf, wurde bei einem Teil der Patienten die Indikation zur invasiven Diagnostik gestellt. Ausschlaggebend war die ergometrische Untersuchung bzw. bildgebende Ischämienachweise mittels Stressechokardiographie oder Myokardszintigraphie bei Patienten mit Angina-pectoris-verdächtigen Beschwerden oder einer klärungsbedürftigen Leistungsinsuffizienz. Einer Herzkatheteruntersuchung wurden 63 (32,31%) Patienten unterzogen. Dabei wurde bei 47 (24,10%) eine koronare Herzerkrankung als neue Diagnose gefunden.

Die Ergebnisse der invasiven Diagnostik bezüglich koronarer Herzkrankheit sowie die durchgeführten Koronarinterventionen wurden in die Auswertung einbezogen (s. 8.8.). 47 (24,10%) der Patienten der Gesamtpopulation zeigten Veränderungen an den Koronargefäßen, formal einer Ein- oder Mehrgefäßerkrankung entsprechend. Bei 18 (9,23%) war eine Koronarintervention (PCI) angezeigt.

In Arbeiten wie von De Lemos et al. und weiteren Autoren zeigten Patienten bei Herzinfarkt bzw. akutem Koronarsyndrom (ACS) mit erhöhtem BNP-Spiegel im Durchschnitt einen schwereren Krankheitsverlauf (häufiger Rezidive, höhere Sterblichkeit) [23, 26, 121, 88]. Ein akutes Koronarsyndrom bzw. akuter Myokardinfarkt waren in dieser Arbeit ausgeschlossen. Jedoch als eine Untersuchung über den prädiktiven Wert des NT-proBNP für das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit schweren Blutdruckregulationsstörungen war es von besonderem Interesse, ob eine Beziehung zwischen den NT-proBNP-Konzentrationen und einer neu entdeckten koronaren Herzkrankheit nachzuweisen ist.

Die Einflüsse Ein- und Mehrgefäßerkrankung und notwendige Koronarintervention (PCI) sind in der Gesamtpopulation schwach, nicht signifikant. Es finden sich Signifikanzen in den Wertebereichen < 1.000 pg/ml. Dabei ist die Streuung der NT-proBNP-Werte von normal bis < 400 pg/ml Ausdruck dafür, dass eine Prognose auf den Ergebnissen nicht zu gründen ist.

Für eine Risikostratifizierung können demnach die NT-proBNP-Befunde nicht allein herangezogen werden. Zu klären ist, ob in größeren Patientenkollektiven ein gleicher Einfluss wie bei der bekannten koronaren Herzkrankheit zu finden ist. Andererseits scheinen myokardiale Umbauprozesse im Verlauf der koronaren Herzerkrankung die Muskelspannung zu erhöhen und damit einen Einfluss auf das NT-proBNP im Rahmen einer chronischen koronaren

Herzkrankheit auszuüben.

10.7. Ergebnisse der Laboruntersuchungen

10.7.1. Laborparameter: NT-proBNP

Als kardiale Einflussgrößen sind die linksventrikuläre systolische und diastolische Dysfunktion, die Myokardhypertrophie, entzündliche Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern und -flattern), das Cor pulmonale anerkannt. Nichtkardiale Faktoren werden in der Niereninsuffizienz, Hämodialyse, Leberzirrhose, Morbus Cushing, Morbus Conn, Subarachnoidalblutung, pulmonale Erkrankungen wie Lungenembolie und Bronchialkarzinom angesehen. Patientenbezogen haben Alter und Geschlecht Einfluss, sowie, wenn auch in geringerem Maße, die körperliche Aktivität [100]. Ungeklärt ist der gegenläufige Einfluss des Körpergewichtes bzw. Body-Mass-Indexes [99]. Pfister et al. fassen zusammen: BNP ist an der Regulierung von Blutdruck, Diurese und Natriurese beteiligt und wird durch gesteigerte kardiale Füllungsdrücke freigesetzt. Diese BNP-Aktivierung tritt in erster Linie im Rahmen einer linksventrikulären Dysfunktion sowie hypervolämischer Erkrankungen wie schwerer Leber- oder Niereninsuffizienz auf.

Die bestimmten Werte des NT-proBNP sind einer breiten Streuung unterworfen, minimal 5 pg/ml und maximal 11.748 pg/ml, im Mittel 987,71 pg/ml und Median 275,40 pg/ml.

Pathologische Werte wurden bei 52,82 % bestimmt, d.h. bei 47,18 % der Patienten mit hypertoner Kreislaufregulationsstörung war NT-proBNP normal. Dabei ist für Betrachtung der Aussagekraft des Parameters eine Gruppenanalyse nach Alter und Geschlecht notwendig. Die bestimmten NT-proBNP-Werte bei der Analyse der Risikostratifizierung zeigen, dass erhöhte Mittel- bzw. Medianwerte bei beiden Geschlechtern zu ermitteln waren.

Allerdings zeigt die Betrachtung der Altersgruppen, dass in der Gruppe der unter 65-jährigen in der untersuchten Patientenpopulation die männlichen Patienten im Mittel höhere Werte hatten, als in der Frauengruppe. Erst in der Gruppe über 65 Jahre sind die Werte bei den Frauen höher (Abbildungen 8.7.1.-3 und 8.7.1.-6 und 7).

Es ist an Hand der ermittelten Ergebnisse und der festgestellten Streuung der Werte nachweisbar, dass die Verteilung der Patienten nach Geschlecht und den Altersgruppen bei der Beurteilung der Aussagekraft des NT-proBNP beachtet werden sollte.

Die Problematik beim NT-proBNP besteht in der Varianz der Ergebnisse in Abhängigkeit vieler Faktoren. So müssen bei gezeigter Gegenläufigkeit des Einflusses bei übergewichtigen Patienten niedrigere Werte erwartet werden [99]. Die Ursache, als auch der Stellenwert bei der Interpretation des NT-proBNP-Niveaus, bleiben unklar. Bei einer durchschnittlich übergewichtigen Population, wie der untersuchten, scheint der Einfluss nicht wesentlich zu sein, wie das

Ranking mit Platz 35 verdeutlicht (Abbildung 9.8.-3).

Die Betrachtung in Wertegruppen zeigt bei großer Streuung der NT-proBNP-Werte und teilweise extremen Ausreißern die Variabilität aller Einflüsse.

Weder ein signifikanter noch in der Richtung des Einflusses eindeutiger Zusammenhang konnte beim Blutdruck gefunden werden. Es ist aber auffällig, dass die Einflüsse der Variablen „Hypertonieschweregrad“ in den Wertebereichen bis 200 pg/ml noch deutlich sind, ab 1000 pg/ml gering bis invers gefunden werden (s. 9.2.). Ähnlich verhalten sich die Beziehungen bei den Patienten unter 50 Jahren. Besonders deutlich wird dies bei der Betrachtung der Beziehung mit den Ergebnissen zur invasiven Diagnostik. Dort finden sich teilweise signifikante Zusammenhänge in NT-proBNP-Niveaus kleiner 500 pg/ml. In Wertegruppen > 1.000 pg/ml sind keine statistisch signifikanten Beziehungen mehr nachweisbar. Es muss vermutet werden, dass die Patientenpopulation mit der großen Zahl von Einflussgrößen, wie sie in der Praxis relevant sind, nur in Fällen mit einem Alter < 65 Jahre und wenigen oder fehlenden Begleiterkrankungen, d.h. Einflussgrößen sichere Aussagen an Hand der NT-proBNP-Konzentration zulässt.

In der Regressionsanalyse mit Einbeziehung aller Einflussgrößen dieser Untersuchung ist der NT-proBNP-Wert nur zu rund 67 % aus diesen unabhängigen Variablen erklärt, d.h. die Varianz der NT-proBNP-Werte ist zu 33% aus diesen 62 Variablen nicht erklärbar. Die ROC-Kurvenanalyse lässt bei einem Konfidenzintervall von 95% eine Fläche von 0,46 bis 0,72 in den Gruppen der Patienten mit neudiagnostizierter koronarer Herzkrankheit ermitteln. Eine sichere Prädiktion für kardiovaskuläre Begleiterkrankungen ist damit nicht möglich.

Die Bestimmung des NT-proBNP bei Hypertonikern erlaubt nur in der Gesamtheit der klinischen und paraklinischen Diagnostik eine Beurteilung des kardiovaskulären Risikos.

10.7.2 Laborparameter: Troponin I, C-reaktives Protein, Nierenfunktion

Da ein akutes Koronarsyndrom bzw. ein akuter Myokardinfarkt aus der Untersuchung auszuschließen waren, liegen die ermittelten Werte des Troponin I im Mittel im Normbereich (Norm < 0,080 ng/ml). Abweichungen sind vorrangig einer eingeschränkten Nierenfunktion zuzuordnen. Bei fehlendem Anhalt für ein akutes Myokardgeschehen ist erwartungsgemäß der Cutt-off für ein akutes Koronarsyndrom nicht erreicht worden. Die Verteilung der Troponin I-Ergebnisse zeigt konform mit den klinischen Diagnosen eine Zunahme mit dem Alter in der Gesamtpopulation, innerhalb des Referenz, was vorrangig auf das häufigere Auftreten pathologischer Werte bei den Männern zurückzuführen ist.

Es ist kein signifikanter Einfluss vom Troponin I vorhanden.

In der Klinik wird kein High-sensitiv-CrP (hsCrP) angewandt. Bei der Bestimmung des C-

reaktiven Proteins wurde ein Mittelwert von 8,99 mg/l ermittelt (Norm < 5,0 mg/l), wobei bei keinem Patienten eine floride Infektion vorlag. Das CrP als Entzündungsparameter zeigt ebenfalls eine Altersabhängigkeit.

Der Einfluss der CrP-Werte auf die NT-proBNP-Werte ist ausgeprägt ($p < 0,01$) (siehe auch Rangliste zur Korrelation).

Die Nierenfunktionsparameter zeigen im Mittel eine, wenn auch gering eingeschränkte Nierenfunktion an, es ist dabei die deutlichste Abhängigkeit vom Alter aller Laborparameter auffällig (Diagramm 8.6.2.-3 anhand der Unterteilung in normale und pathologische Ergebnisse). Darin spiegelt sich die physiologische Reduktion der Nierenfunktion wider, aber auch die Häufung von Nierenschäden im Krankheitsverlauf der Hypertonie, des Diabetes mellitus und primärer Nierenerkrankungen.

Bei den Parametern für die Nierenfunktion ist die Differenzierung nach Geschlecht von Belang (Männer < 104 $\mu\text{mol/l}$, Frauen < 84 $\mu\text{mol/l}$). Gleiches gilt für Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate (nach MDRD-Formel), die ebenfalls einer Unterteilung nach dem Geschlecht unterliegt.

Über die Ausscheidung von NT-proBNP gibt es keine umfassenden pharmakokinetischen Studien [Goetze JP, 2004]. Postuliert wird die Ausscheidung über die Nieren. Eine Elimination über die Lunge ist noch unklar [Goetze JP 2004]. Es wird angenommen, dass bei Niereninsuffizienz die Flüssigkeitsüberladung des Körpers zu ansteigenden BNP-Spiegeln führen kann. Ob ein verminderter Abbau des BNP ebenfalls eine Rolle spielt, ist nicht sicher geklärt. Eine vermehrte Ausschüttung von BNP in diesem Zusammenhang ist noch nicht geprüft. Eine Kombination beider Ursachen ist möglich. Luchner et al. zeigten in ihrer Studie 2005, dass BNP- bzw. NT-proBNP Konzentrationen bei zunehmender Einschränkung der Nierenfunktion ansteigen [71]. Das trifft im Besonderen auch auf Patienten ohne kardiale Dysfunktionen zu. Neuere Studien beschäftigen sich mit dem prognostischen Wert der natriuretischen Peptide bei fehlender Herzinsuffizienz, aber eingeschränkter Nierenfunktion für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Beurteilung des BNP-Spiegels bezüglich Herzschwäche ist also bei Niereninsuffizienz schwieriger.

Bis zu einem Serumkreatininspiegel von 200 $\mu\text{mol/l}$ (=2.26 mg/dl) sollen der Einfluss des Nierenschadens auf das BNP nicht entscheidend sein und man soll sich nach den üblichen Referenzbereichen richten können [90]. In der vorliegenden Arbeit zeigen die Parameter der Nierenfunktion einen signifikanten ($p < 0,01$) Zusammenhang zum NT-proBNP.

Die Nierenfunktion hat für Praxis bei der Beurteilung von NT-proBNP-Werten, insbesondere auf pathologischen Niveaus eine noch nicht geklärte Bedeutung. Der Einfluss sollte bei der

Interpretation der NT-proBNP-Werte nicht unterschätzt werden, besonders wenn eine schwere Nierenfunktionsstörung vorliegt.

10.8 Ergebnisse und Wertung der statistischen Zusammenhänge

In dieser konsekutiven Beobachtungsstudie soll in der klinischen Praxis die Möglichkeit geprüft werden, ob mit Hilfe von NT-proBNP eine prognostische Aussage zum kardiovaskulären Risikoprofil bei Hypertoniepatienten gemacht werden kann. Es wurden nach Erfassung aller Daten der 195 Patienten mit 62 Einflussgrößen sehr umfangreiche Auswertungen vorgenommen. Im Mittelpunkt standen die Mittelwertberechnungen und Betrachtungen differenziert nach metrischen und skalierten Einflussgrößen. Eine weitere Stufe stellte die Auswertung in den Geschlechts und Altersgruppen dar. Die Betrachtung in Wertegruppen erscheint sinnvoll, um bei großer Streuung der NT-proBNP-Werte und teilweise extremen Ausreißern die Konstanz dieser Einflüsse zu beurteilen. Neben den Wertebereichen „normal“ und „pathologisch“ erfolgte ebenfalls eine differenzierte Betrachtung festgelegter Wertebereiche, so besonders für das NT-proBNP (< und > 200 pg/ml, > 500 pg/ml, > 1.000 pg/ml, > 2.000 pg/ml und > 4.000 pg/ml). Damit sollte der Alters- und Geschlechtsabhängigkeit und der großen Streuung der Ergebnisse Rechnung getragen werden. Die folgenden Korrelationsanalysen sind im Kapitel 9. aufgeführt. Die einzelnen Parameter wurden auf Zusammenhänge mit dem abhängigen Parameter NT-proBNP geprüft. Wichtig ist, die Darstellung von Übereinstimmungen oder Unterschieden zu den bekannten Einflüssen in diesen Gruppen von Patienten mit Blutdruckregulationsstörungen, da eine Alters- Geschlechtsabhängigkeit bekannt ist.

Für Untersuchung des Vorhersagewertes des NT-proBNP war bei der Vielzahl von Einflussfaktoren eine Untersuchung auf die Wirkung der einzelnen Größen und ihrer Wirkung insgesamt erforderlich.

In den Korrelationsanalysen wurden relevante und weniger relevante Größen ermittelt. Das Ranking nach dem Einfluss dieser Faktoren zeigte, welche Einflussgrößen vorrangig das NT-proBNP bestimmen. Doch auch diese multivariate Auswertung erweiterte nicht das Ergebnis, das sich schon aus den Mittelwertbetrachtungen und bivariaten und partiellen Korrelationsanalysen abgezeichnet hat. Die metrischen Einflussgrößen waren ausreichend normalverteilt. Die Signifikanzprüfung nach Pearson (parametrische Produkt-Moment-Korrelation nach Bravais & Pearson) mit Messung des linearen Zusammenhanges wurde als Standard angewandt. Neben diesem Standardverfahren wurden bei nicht normalverteilten, hier bei den meisten skalierten Einflussgrößen, die Signifikanzprüfungen zusätzlich mit nichtparametrischen Methoden nach Kendall und Spearman vorgenommen. Ziel war nicht eine „Optimierung“ der Signifikanzen, sondern vor allem die Prüfung der Wertigkeiten, wie sie sich im Ranking abbilden.

Die schrittweise Einbeziehung der Einflussgrößen in die multiple Regressionsanalyse erfolgte in der Reihenfolge des Rankings aus der vorgelagerten Korrelationsanalyse.

Mit jeder weiteren einbezogenen Einflussgröße wächst der Korrelationskoeffizient R und das Bestimmtheitsmaß R^2 . Bei Einbeziehung aller Einflussgrößen ist der NT-proBNP-Wert zu rund 67 % aus diesen unabhängigen Variablen erklärt, d.h. die Varianz der NT-proBNP-Werte ist zu 33% aus diesen 62 Variablen nicht erklärbar. Die nicht einbezogene Therapie, deren gegenläufiger Einfluss schon mehrfach erwähnt wurde, ist sicher nur ein Faktor in diesen 33 %. Für Prognosen an Hand dieser linearen Regressionsfunktion wäre ein R^2 über 0,8 geeignet, welcher nicht erreicht wird. Das Signifikanzniveau der Analyse liegt mit dem Wert 0,000 unter dem vorgegebenen Signifikanzniveau von 0,05, d.h. die Ergebnisse sind statistisch relevant. Diese statistische Relevanz ist jedoch bei der geringen Patientenzahl und den noch nicht geklärten, teilweise gegenläufigen Zusammenhängen kritisch zu betrachten.

Für den prädiktiven Wert für das kardiovaskuläre Risiko bei den untersuchten Hypertoniepatienten erfolgten „Receiver-Operating-Characteristics“ (ROC) Analysen. In den Altersgruppen bis 50 Jahre wurden keine verwertbaren Ergebnisse gefunden, was auf die geringe Patientenzahl und die schon erwähnten nicht erklärbaren Einflüsse zurückzuführen ist. Für kardiovaskulären Endorganschäden, hier die neudiagnostizierte koronare Herzkrankheit, wurden die Analysen auch in den Gruppen durchgeführt. Insgesamt, besonders im Bereich der ermittelten pathologischen NT-proBNP-Niveaus, lässt sich ein Grenzbereich um 300 pg/ml darstellen, der eine koronare Herzkrankheit, Ein- und besonders Mehrgefäßerkrankungen sowie eine notwendige Gefäßintervention (PCI) abbilden. Dabei wäre eine Sensivität von $> 90 \%$ und eine Spezifität von $> 85 \%$ vorhanden. Die Fläche unter der ROC-Kurve ist jedoch bei einem Konfidenzintervall von 95 % zwischen 0,46 und 0,72 (je nach Variable) zu finden.

Zu den aus der Literatur bekannten Ergebnissen sind in dieser Arbeit zumindest ähnliche Zusammenhänge und Einflüsse nachgewiesen worden. Für die untersuchte Population der Patienten mit schweren Blutdruckregulationsstörungen als zentralem Risikofaktor für kardiovaskuläre subklinische und manifeste Begleiterkrankungen wären eindeutiger Ergebnisse zu erwarten gewesen. Es zeigt sich aber als belegbares Ergebnis, dass noch nicht alle Einflussgrößen, bzw. die Wertigkeit der bekannten Einflussgrößen geklärt sind.

Die nachgewiesenen Signifikanzen in den untersuchten Beziehungen und abgrenzbaren Wertebestimmungen dürfen nicht darüber hinwegtäuschen, dass für die Anwendung im klinischen Alltag noch ca. ein Drittel des Einflusses auf die NT-proBNP-Konzentration unbekannt ist.

10.9 Methodenkritik

Die konsekutive Beobachtungsstudie sollte den Zusammenhang zwischen dem NT-proBNP bei Patienten mit Blutdruckregulationsstörungen und dem kardiovaskulären Risiko unter den Bedingungen des klinischen Alltags prüfen.

Die Patientenpopulation zeichnet sich durch ein deutliches Überwiegen älterer Patienten aus. Bei diesen Patienten nehmen Komorbidität und Umfang und Dauer der medikamentösen Therapie zu. Besonders die gegenläufigen Einflussgrößen, die dabei häufiger vertreten sind, zeigen in den Ergebnissen eine damit prägende Charakteristik für die Gesamtheit, die sich von der Gruppe der jüngeren Patienten zum Teil erheblich unterscheidet. Das ermöglicht eine wesentliche Aussage, die aber bei der geringen Patientenzahl statistisch nicht mehr sinnvoll beschrieben werden kann. Die Beurteilung der Symptome der Patienten unterliegt einem erheblichen subjektiven Faktor. Der Einfluss dieses subjektiven Faktors lässt sich nach den Definitionen der klinischen Untersuchungsergebnisse einschränken, aber nicht ausschließen.

Die beschriebenen Einflüsse der medikamentösen Therapie zeichnen sich in den Ergebnissen ab, lassen sich aber bei der großen Vielfältigkeit nicht statistisch beurteilen.

Die große Variabilität des Blutdruckes, besonders bei Hypertoniepatienten und auch besonders im Zusammenhang mit der Komorbidität und der laufenden Therapie erschweren die Abschätzung des Einflusses. Andererseits gleichen sich die Zusammenhänge aller Blutdruckmessergebnisse, wenn man den Blutdruckwert bei Abnahme der NT-proBNP-Werte als Referenz betrachtet.

Die Patienten wurden leitliniengerecht alle nach Anamnese, klinischen Befunden und paraklinischen Befunden bei Notwendigkeit einer weiterführenden, d.h. invasiven Diagnostik unterzogen. Dabei bildete sich eine relativ kleine Subgruppe (63 Patienten, 32,31 % aller Patienten) heraus. Allerdings war ein Kriterium für die Aufnahme in die Untersuchung das Fehlen einer akuten koronaren Insuffizienz.

Um den Bedingungen des klinischen Alltages gerecht zu werden wurden sehr umfangreiche Daten erfasst. 24 metrische Größen und 38 skalierte Größen beschreiben das Patientengut detailliert. Es konnten viele Zusammenhänge geprüft werden, doch auch hier ergab sich die Problematik der kleinen Subgruppen.

Es wurde nach den Kriterien der Arbeit eine NT-proBNP-Probe abgenommen. Es stellt sich die Frage, ob nach den Erfahrungen aus der Literatur (Pfister et al. und andere) die klinische Bedeutung der natriuretischen Peptide nicht nur im Monitoring für die Effekte der Therapie der Herzinsuffizienz liegen könnte, sondern auch bei Hochrisikopatienten im Verlauf eine bessere Risikostratifizierung erlaubt. Es wären zumindest die Einflüsse der Therapie besser zu

beurteilen, was mit dieser Arbeit nicht möglich ist.

11. Zusammenfassung

Die in dieser Untersuchung belegbaren Einflüsse auf das NT-proBNP sind im Folgenden zusammengefasst.

Die untersuchte Population von Patienten mit Blutdruckregulationsstörungen auf den prädiktiven Wert des NT-proBNP zeigt eine große Zahl von Zusammenhängen, die aus der Literatur bekannt sind.

Die Abhängigkeit vom Alter, das mit Zunahme auch höhere NT-proBNP-Werte zeigt, war nachzuweisen. Dem steht bei der untersuchten Population von Übergewichtigen Hypertonikern der negative Einfluss von Körpergröße und Gewicht, demzufolge auch des Body-Mass-Index gegenüber.

Bei den Hypertoniepatienten konnten erhöhte NT-proBNP-Werte bei kardiovaskulären Begleiterkrankungen nachgewiesen werden. Die Korrelation zur manifesten koronaren Herzkrankheit, vaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen war signifikant. Besonders die relativ schwach vertretenen Merkmale einer Herzinsuffizienz waren in den klinischen und paraklinischen Merkmalen mit deutlich relevantem Einfluss auf das NT-proBNP zu beobachten. Dabei ist bei den untersuchten Patienten mit schweren Blutdruckregulationsstörungen charakteristisch, dass überwiegend eine diastolische Dysfunktion bei erhaltener systolischer Funktion vorlag. Die Bedeutung der diastolischen Funktionsstörung für Hypertoniker, in der Patienten-population bei 88 % der Patienten gestört, mit einem deutlichen Anteil von 68% aller Patienten mit Funktionsstörung Grad 1, sollte gesondert herausgestellt werden. NT-proBNP stand in signifikanter Beziehung zur diastolischen Funktion. Ebenso stellt sich der Zusammenhang zur systolischen Funktion dar.

Vorhofflimmern zeigt unabhängig von der Kammerfrequenz einen signifikanten Einfluss.

Die Herzfrequenz dagegen korreliert nicht mit dem Parameter.

Bei den untersuchten Hypertonikern zeigte der Blutdruck selbst keinen nennenswerten Einfluss.

Die Merkmalsausprägung der anderen Faktoren und die leitliniengerechte Therapie der Hypertonie, die ACE-Hemmer und Diuretika einschließt, sind mögliche Ursachen für das Ergebnis.

Ein geringfügiger Zusammenhang im Bereich normaler NT-proBNP-Werte unterstreicht den in der Datenanalyse nachgewiesenen Einfluss anderer Faktoren (wie Alter, klinische Zeichen der Herzinsuffizienz etc.) auf die Streuung der NT-proBNP-Werte über den Blutdruckmesswerten.

Muskelmassenzunahme und linksventrikuläre Hypertrophie sind wichtige Merkmale eines Endorganschadens beim Hypertoniker, auch hier ist eine Beziehung zum NT-proBNP-Niveau nachzuweisen. Die echokardiographischen Befunde korrelieren somit sehr gut mit dem Parameter.

Ein Ersatz für die Echokardiographie kann bei einer differenzierten Betrachtung von Hyperto-

nikern und der Gesamtheit der korrelierenden Faktoren die Bestimmung des NT-proBNP nicht sein.

Die hohe Signifikanz der Dyspnoe, die als einziges Symptom mit signifikantem Einfluss evaluiert werden konnte, ist bei der ausgewählten Patientengruppe dieser Untersuchung ebenfalls differenziert zu betrachten. Allein die Unterscheidung, ob eine systolische oder diastolische Herzinsuffizienz die Ursache ist, kann nur mit der Echokardiographie erfolgen.

Für die Risikostratifizierung sind die erhobenen echokardiographischen Befunde von valvulären Stenosen und Insuffizienzen, besonders von Kinetikstörungen bedeutsam.

Das die Ergebnisse nicht mit denen der invasiven Diagnostik, besonders der neuentdeckten Fälle mit koronarer Herzkrankheit, korrelieren, ist enttäuschend.

Die zu geringe Zahl von Patienten, aber auch ein nicht aufgedeckter Einfluss anderer Faktoren, analog wie bei den Blutdruckwerten ist zu vermuten.

Ein besonders starker Faktor ist die Nierenfunktion, die entgegen mancher Empfehlungen in Veröffentlichungen hier einen deutlichen Einfluss zeigt. Für die Interpretation von NT-proBNP-Werten sollten die Nierenfunktionsparameter ausreichend Berücksichtigung finden.

Eine andere Frage, wie sicher sind die angegebenen Referenzbereiche, konnte mit Hilfe der multiplen Gruppenbildung nicht geklärt werden. Plausible Ergebnisse gab es in den Gruppen der Patienten unter 50 Jahren, auch in der Gruppe der 50- bis 65-jährigen. Allerdings war die Anzahl dieser Patienten relativ gering. Es fiel der hohe Anteil der über 65-jährigen auf. Es bleibt zu beobachten, wie für ein immer älter werdendes Patientenkollektiv die Referenzbereiche festzulegen sind. Aus den Untersuchungen und vergleichenden Berechnungen ist für Patienten, die älter als 65 Jahre sind ein Referenzbereich $< 300 - 400$ pg/ml vorzuschlagen, der allerdings durch diese Arbeit nicht sicher zu belegen und noch durch weitere Untersuchungen noch zu validieren ist. Ein Problem dieser Untersuchung ist die Vielschichtigkeit der Charakteristika der Patientenpopulation. Neben dem Hypertonus zeigten die Patienten häufig vorkommende Begleiterkrankungen. Die große Zahl der über 65-jährigen bedingt die hohe Komorbidität.

Eine Risikostratifizierung, die Beschreibung des kardiovaskulären Risikos, ist bei den untersuchten Patienten nicht sicher möglich. Es zeigen sich zwar bei Patienten mit bestehender koronarer Herzerkrankung deutlich höhere NT-proBNP-Werte, allerdings zeigt auch die Gruppe der Patienten ohne koronare Herzkrankheit Werte über dem Normbereich. Ähnliches ist auch für die Patienten mit anderen, hier erfassten, kardiovaskulären Erkrankungen festzuhalten. Die untersuchten Hypertoniker zeigen differenzierte Werte auch bei symptomloser und manifester Herzinsuffizienz, allein hier bestätigt NT-proBNP nur die Klinik. Eine sichere Vorhersage für eine koronare Herzerkrankung ist mit NT-proBNP nicht möglich.

NT-proBNP kann zur Risikostratifizierung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Blutdruckregulationsstörungen herangezogen werden. Als Baustein bei der Evaluierung von Endorganschäden bei Hypertonie ist er neben der ausführlichen Anamnese, einer exakten klinischen Untersuchung, EKG, Röntgen des Thorax, in den Leitlinien empfohlenen Laboruntersuchungen und der Echokardiographie ein wichtiges Instrument. Als isolierter Prädiktor einer koronaren Herzerkrankung ist er im klinischen Alltag, wie in der vorliegenden konsekutiven klinischen Studie abgebildet, nicht geeignet.

12. Thesen

- (1) Die Bestimmung des NT-proBNP bei Hypertonikern ermöglicht in der klinischen Praxis nur in der Gesamtheit der klinischen und paraklinischen Diagnostik eine Beurteilung des kardiovaskulären Risikos.
- (2) Die diastolische Funktionsstörung ist bei Hypertoniepatienten in hohem Maße vorhanden und durch pathologische NT-proBNP-Werte abbildbar.
- (3) Hypertoniepatienten mit höherem Alter und ausgeprägter Komorbidität zeigen höhere NT-proBNP-Konzentrationen.
- (4) Der Grad der Einschränkung der Nierenfunktion bei Hypertoniepatienten bildet sich in erhöhten NT-proBNP-Werten ab.
- (5) Der diagnostische Wert des NT-proBNP bei linksventrikulärer Muskelmassenzunahme und systolischer Dysfunktion als echokardiographische Parameter ist bei Hypertonikern nachweisbar.
- (6) Der diagnostische Wert des NT-proBNP bei Kinetikstörungen und Klappenvitien als echokardiographische Parameter ist ebenfalls nachweisbar.
- (7) Bei Hypertoniepatienten korreliert das NT-proBNP mit den Nierenfunktionsparametern (Kreatinin und GFR).
- (8) Bei Hypertoniepatienten lässt das NT-proBNP ohne gesamtheitliche Betrachtung aller Befunde keine sicheren Aussagen zum Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit zu.
- (9) Bei Hypertoniepatienten korreliert das NT-proBNP nicht mit dem Blutdruck unter optimierter Therapie.
- (10) Die Interpretation von NT-proBNP-Konzentrationen bei Hypertonikern in Hinblick auf den prädiktiven Wert des kardiovaskulären Risikos erfordert eine Bewertung aller durch weitere Untersuchungen erhobenen Befunde, besonders der Echokardiographie.

13. Literaturverzeichnis

1. Alli C, Avanzini F, Betteli G, Colombo F, Torri V, Tognoni G. The SPAA (Studio sulla Pressione Arteriosa nell'Anziano) Arch Intern Med. 1999;159:1205-1212.
2. Aurigemma GP, Zile MR and Gaasch WH. Lack of relationship between Doppler indices of diastolic function and left ventricular pressure transients In patients with definite diastolic heart failure. Am Heart J 148 (2004) e12.
3. Azzazy H and Christenson R. B-type natriuretic peptide. Physiologic role and assay characteristics. Heart Fail Rev 8 (2003) 315-320.
4. Behrend E, Scherer R, Schuricht R, Rol R, Pathophysiologie der natriuretischen Peptide. verfügbar unter: <http://uni-muenster.de/Rektorat/Forschungsberichte-1999-2000/fo05agf10.htm>
5. Bertinchant JP. Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro BNP in chronic haemodialysed renal failure. Arch Mal Coeur Vaiss 97 (2004) 881-888.
6. Betocchi S and Hess O. LV hypertrophy and diastolic heart failure. Heart Fail Rev 5 (2000) 333-336.
7. Boomama F and Van der Meiracker A. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: Physiology, methodology and clinical use. Cardiovasc Res 51 (2001)442-449.
8. Breuer H. Die diastolische Herzinsuffizienz. Herz-Kreislauf 31 (1999) 277-282.
9. Bruch C, Schermund A, Bartel T, Schaar J and Erbel R. Tissue Doppler imaging: A new technique for assessment of pseudonormalization of the mitralinflow pattern. Echocardiography 17 (2000) 539-546.
10. Bruins S, Fokkema MR, Romer JW, Dejongste MJ, van der Dijs FP, van den Ouweland JM et al. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. JAMA 2005; 293: 1609-1616.
11. Brunner-La Rocca H, Kaye D, Woods R, Hastings J and Esler M. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. J Am Coll Cardiol 37 (2001) 1221-1227.
12. Brutsaert D, Sys S and Gilbert T. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol 22 (1993) 318-325.
13. Budde T, Wichter T und Breithardt G. Herzinsuffizienz, In: Greten H (Hrsg.): Innere Medizin. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002, S. 92-108
14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003; 42: 1206-1252.
15. Christoffersen C, Hunter I, Jensen LA, Goetze JP, Diabetes and the endocrine heart, European Heart Journal, 2007; 28: 2427-2429
16. Clarkson P, Wheeldon N, Macleod C, Coutie W and MacDonald T. Brain Natriuretic peptide: Effect on left ventricular filling patterns in healthy subjects. Clin Sci 88 (1995) 159-164.
17. Collinson PO, Barnes SC, Gaze DC, Galasko G, Lahiri A and Senior R. 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 6 (2004) 365-368.
18. Colucci W and Braunwald E. Pathophysiology of Heart Failure, In: Braunwald, Zipes and Libby (eds.): Heart Disease. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, 2001, S. 503-533
19. Conen D, Pfisterer M, Martina B. Substantial intraindividual variability of BNP concentrations in patients with hypertension. Journal of Human Hypertension 2006; 20: 387-391.
20. Costello-Boerrigter G, Redfield M, Rodehefer R et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2006; 47(2): 345-353
21. Cowie MR, Jourdain P, Maisel A et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. Eur Heart J. 2003; 24: 1710-1718
22. D'Angelo R, Shah N and Rubler S. Diastolic time intervals in ischemic and hypertensive heart disease: A comparison of isovolumic relaxation time and rapid filling time with systolic time intervals. Chest 68 (1975) 56-61.

23. David W. Markham and James A. de Lemos. Screening for cardiovascular disease using B-type natriuretic peptides: detecting an imbalance of the four humours, *European Heart Journal* (2005) 26, 2220-2221.
24. Davidson N and Struthers A. Brain natriuretic peptide. *J Hypertens* 12 (1994) 329-336.
25. Davidson N, Naas A, Hanson J, Kennedy N, Coutie W and Struthers A: Comparison of atrial natriuretic peptide, b-type natriuretic peptide, and terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *AmJ Cardiol* 77 (1996) 929-931.
26. De Lemos J, McGuire D and Drazner M. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 362 (2002) 316-322.
27. Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, Haydock S, Foo RS, Brown MJ. Influence of drugs and gender on arterial puls wave and natriuretic peptide secretion in untreated patients with essential hypertension. *Clinical Science (London)* 2002; 103: 493-499.
28. Dorrman A und Braun J. *Klinikleitfaden Innere Medizin*. 6 Aufl. Urban & Fischer bei Elsevier, München, Jena, 2003
29. Eckstein PP, *Angewandte Statistik mit SPSS*, 5. Auflage, Verlag Dr. H. Gabler, Wiesbaden 2006
30. Edwards B, Zimmerman R, Schwab T, Heublein D and Burnett J. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 62 (1988) 191-195.
31. Erbel R, Neumann T, Zeidan Z, Bartel T und Buck T. Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz. *Herz* 27 (2002) 99-106.
32. Erdmann E, Beuckelmann D, Böhm M, Hoppe C, Schwinger RHG, Näbauer M und Scheidt WV. *Herzinsuffizienz: Ursachen, Pathophysiologie und Therapie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2000
33. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 19 (1998) 990-1003.
34. Farias M, Rodriguez L, Garcia M, Sun J, Klein A and Thomas J. Assessment of diastolic function by doppler tissue echocardiography: Comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 12 (1999) 609-617.
35. Feigenbaum H. Enhanced echocardiographic techniques for imaging tissue. *Am J Cardiol* 86 (2000) 25G-27G.
36. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong N et al.: Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives. Analysis based on national health and nutrition examination survey (NHANES) III. *Hypertension* 2001; 37: 869-874
37. Galasko GI, Lahiri A, Barnes SC, Collinson P and Senior R. What is the normal range for N-terminal pro-brain natriuretic peptide? How well does this normal range screen for cardiovascular disease? *Eur Heart J* 26 (2005) 2269-2276.
38. Garcia M, Smedira N, Greenberg N, Main M, Firstenberg M, Odabashian J and Thomas J. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: Animal and human validation. *J Am Coll Cardiol* 35 (2000) 201-208.
39. García-Fernández M, Azevedo J, Moreno M et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 20 (1999) 496-505.
40. Giannuzzi P, Imparato A and Temporelli P. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in post-infarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 23 (1994) 1630-1607.
41. Gillebert T and Raes D. Preload, length-tension relation and isometric relaxation in cardiac muscle. *Am J Physiol* 167 (1994) H1872-1879.
42. Gillebert T, Leite-Moreira A and DeHert S. Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev* 5 (2000) 345-355.
43. Goetze JP, Mogelvang R, Maage L et al. Plasma pro-B-type natriuretic peptide in the general population: screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. *European Heart Journal* 2006; 27: 3004-3010.
44. Goto T, Ohte N, Miyabe H et al. Usefulness of plasma brain-type natriuretic peptide level to differentiate left ventricular diastolic dysfunction from preserved diastolic function in patients with systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 95 (2005) 1383-1385.
45. Groenning B, Nilsson J, Sondergaard Let al . Detection of left ventricular enlargement and

- impaired systolic function with plasma N-terminal pro brain natriuretic peptide concentrations. *Am Heart J* 143 (2002) 923-929.
46. Guazzi M, Musante FC, Glassberg HL and Libonati JR. Detection of changes in diastolic function by pulmonary venous flow analysis in women athletes. *Am Heart J* 141 (2001) 139-147.
 47. Hama N, Itoh H and Shirakami G. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 92 (1995) 1558–1564.
 48. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K et al. Ventricular expression of brain natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1993; 88: 372-380.
 49. Henein M, Lindqvist P, Francis D, Mörner S, Waldenström A and Kazzam E. Tissue Doppler analysis of age-dependency in diastolic ventricular behaviour and filling. *Eur Heart J* 23 (2002) 162-171.
 50. Henry J and Pearce J. The possible role of cardiac stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 131 (1956) 572-594.
 51. Hoppe UC, Bohm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA and Erdmann E. Leitlinie zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z. Kardiologie* 94 (2005) 488-509.
 52. Hosoda K, Nakao K and Mukoyama M. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: Production in the ventricle. *Hypertension* 17 (1991) 1152–1155.
 53. Hübl W. BNP (Brain Natriuretic Peptide) – Übersicht. Verfügbar unter: http://www.med4you.at/laborbefunde/ibef2_bnp.html.
 54. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 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* 112 (2005) e154-235.
 55. Jackson R, Varlene M, Lawes CMM, Bennett A, Milne RJ, Rodgers A, Treatment to Lower Blood Pressure and Blood Cholesterol based on Individual Cardiovascular Risk; *Lancet* 2005;365: 434-441
 56. Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 2101-2113
 57. Kangawa K, Fukuda A, Minamino N and Matsuto H. Purification and complete amino acid sequence of beta-rat atrial natriuretic polypeptide (beta-rANP) of 5000 daltons. *Biochem Biophys Res Commun* 119 (1984) 933-940.
 58. Kardiologie des Campus Virchow-Klinikum & Campus Berlin-Buch: Diastolische Herzinsuffizienz. <http://www.fvk-berlin.de/fvkweb/fvkevents/KardiologischerMittwoch/KardiologischerMittwoch.html>, Berlin 2001 Verfügbar unter: <http://www.fvk-berlin.de/fvkweb/fvkevents/KardiologischerMittwoch/KardiologischerMittwoch.html>
 59. Katz AM. Heart Failure: Pathophysiology, Molecular Biology and Clinical Management. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, 2000
 60. Khan S, Bess RL, Rosman HS, Nordstrom CK, Cohen GI and Gardin JM. Which echocardiographic doppler left ventricular diastolic function measurements are most feasible in the clinical echocardiographic laboratory? *Am J Cardiol* 94 (2004) 1099-1101.
 61. Kim Y and Sohn D. Mitral annulus velocity in the estimation of left ventricular filling pressure: Prospective study in 200 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 13 (2000) 980-985.
 62. Kinnunen P, Vuolteenaho O and Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: Effect of stretching. *Endocrinology* 132 (1993) 1961-1970.
 63. Kistorp C, Raymond I, Pedersen F, Gustafsson F, Faber J, Hildebrandt P, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as

- predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005; 293: 1609-1616.
64. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB et al, for the LIFE Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: A Losartan Intervention for Endpoint reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288:1491-1498.
 65. Köhler E und Tataru M-C. *Klinische Echokardiographie*. Enke im Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, New York, 2001
 66. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P et al. Utility of b-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 111 (2001) 274-279.
 67. Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, Wyatt S, Colindres R. Blood Pressure Usually considered Normal is Associated with an Elevated Risk of Cardiovascular Disease. *American Journal of Medicine*. 119; 133-141 February 2006.
 68. Lewinton S, Clark R, Qizibash N et al., Prospective Studies Collaboration, *Lancet* 2002; 360 : 1903-1913.
 69. Lindström L and Wranne B. Pulsed tissue Doppler evaluation of mitral annulus motion: A new window to assessment of diastolic function. *Clin Physiol* 19 (1999) 1-10.
 70. Little W. Assessment of Normal and Abnormal Cardiac Function, In: Braunwald, Zipes und Libby (eds.). *Heart Disease*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, 2001, S. 479-502
 71. Logeart D, Saudubray C, Beyne P et al. Comparative value of Doppler echocardiography and b-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 40 (2002) 1794-1800.
 72. Löwel H, Buch K, Meisinger C et al.: *Koronarpatient im Alter – epidemiologische Sicht*. *Herzmedizin* 2001; 18: 110-119
 73. Löwel H, Meisinger C, Heier M et al. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie in Deutschland. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 2586-2591
 74. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: Comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 105 (2002) 595-601.
 75. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S. Effect of compensated renal dysfunction on approved heart failure markers. *Hypertension* 2005; 46: 118-123.
 76. Maisel AS, McCord J, Nowak R et al. Bedside b-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 41 (2003) 2010-2017.
 77. Mak GS, DeMaria A, Clopton P and Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: Comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J* 148 (2004) 895-902.
 78. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A. et al. The Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2007; 25: 1105-1187.
 79. Mancia G, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1997;95:1464–1470.
 80. Mandinov L, Eberli R, Seiler C and Hess O. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 45 (2000) 813-825.
 81. McCullough P and Sandberg K. B-type natriuretic peptide and renal disease. *Heart Fail Rev* 8 (2003) 355-358.
 82. Meisinger C, Heier M, Völzke H, Löwel H et al., Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *Journal of Hypertension* 2006; 24: 293-299
 83. Melzi d'Eril G, Tagnochetti T, Nauti A et al. Biological variation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in healthy individuals. *Clinical Chemistry* 2003; 49: 1554-1555.
 84. Minamino N, Makino Y, Tateyama H, Kangawa K and H. HM. Characterization of immunoreactive human C-type natriuretic peptide in brain and heart. *Biochem Biophys Res Commun* 179 (1991)

- 535–542.
85. Modersohn D, Walde T and Bruch L. Diastolic heart function. Pathophysiology, possibilities for evaluation and modifiability. *Z Arztl Fortbild (Jena)* 87 (1993) 111-121.
 86. Monka M, Voß W, Statistik am PC/Lösungen mit Excel, Carl Hanser Verlag München-Wien 1996
 87. Morrison L, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P and Maisel A. Utility of a rapid b-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 39 (2002) 202-209.
 88. Praxis der Echokardiographie, Herausgegeben von Frank A. Flachskampf, Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2007
 89. Mottram P, Leano R and Marwick T. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol* 92 (2003) 1434-1438.
 90. Mueller C, Buser P. B-type natriuretic peptide (BNP): can it improve our management of patients with congestive heart failure? *Swiss Med Weekly* 2002; 132: 618-622
 91. Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnea. *Eur Heart J* 2004; 6: 63-70
 92. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR et al. Diagnosis and treatment of acute heart failure. Guidelines of the European Society of Cardiology. *Kardiol Pol* 63 (2005) 143-186; discussion 187-189.
 93. Olsen M, Hansen TW, Christensen M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, but not high sensitivity C-reactive protein, improve cardiovascular risk prediction in the general population. *European Heart Journal*, 2007; 28: 1374-1381.
 94. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al. Prognostic Value of B-Type Natriuretic Peptides in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:205-214
 95. Ommen S, Nishimura R, Appleton C et al. Clinical utility of doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 102 (2000) 1788-1794.
 96. Onuoha G, Nicholls D, Patterson A and Beringer T. Neuropeptide secretion in exercise. *Neuropeptides*. 32 (1998) 319–325.
 97. Opie L: Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation, In: Braunwald, Zipes und Libby (eds.). *Heart Disease*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, New York, 2001, S. 443-478
 98. Peetz D, Hafner G, Lackner KJ. Patientennahe Bestimmung natriuretischer Peptide. *JLM*; 29: 219-228)
 99. Peetz D, Post F, Erbes H, Voigtländer G, Hafner G. N-terminales Brain Natriuretic Propeptide (NT-proBNP), cardiale TroponinT (cTnT) und rechtsventrikuläre Belastung bei akuter Lungenembolie. 44.Hamburger Symposium über Blutgerinnung und Klinische Hämostaseologie, 2001, <http://www.hsbg.de>
 100. Pfister R, Erdmann E, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-proBNP - the „new troponins” for estimation of heart failure? *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1007-1012
 101. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E and Schneider CA. Use of NTproBNP in routine testing and comparison to BNP. *Eur J Heart Fail* 6 (2004) 289-293.
 102. Rakowski H, Appleton C, Chan K-L et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 9 (1996) 736-760.
 103. Rawlins ML, Owen WE, Roberts WL. Performance characteristics of four automated natriuretic peptide assays. *American Journal of Clinical Pathology* 2005; 123: 439-445.
 104. Redfield MM, Rodeheffer, RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation* 2004; 109: 3176-3181.
 105. Richards A, Nicholls G, Yandle T, Frampton C, Espine RE and Turner J. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and Adrenomedullin: New neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 97 (1998) 1921-1929.

106. Roche Diagnostics: Sicherheitsdatenblatt. Pro brain natriuretic peptide. Mannheim 2002 Verfügbar unter: www.rochediagnostics.fr/Htdocs/media/pdf/menus/electsys/pro_bnp.pdf
107. Rossi A, Loredana L, Cicoira M, Bonapace S, Zanolli L, Zardini P and Giola G. Additional value of pulmonary vein parameters in defining pseudonormalization of mitral inflow pattern. *Echocardiography* 18 (2001) 673-679
108. Sagnella G. Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci* 95 (1998) 519-529.
109. Samad BA, Olson JM and Alam M: Characteristics of left ventricular diastolic function in patients with systolic heart failure. A Doppler tissue imaging study. *J Am Soc Echocardiogr* 18 (2005) 896-900.
110. Schannwell C, Schneppenheim M, Plehn G, Marx R and Strauer B. Left ventricular diastolic function in physiologic and pathologic hypertrophy. *Am J Hypertens* 15 (2002) 513-517.
111. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Currurullo O, Cosco C, Perticone F, Continuous Relation Between Left Ventricular Mass and Cardiovascular Risk in Essential Hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580.
112. Schirmer H, Lunde P and Rasmussen K. Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population: The Tromsø study. *Eur Heart J* 21 (2000) 1376-1386.
113. Schneider C. Diastolische Dysfunktion des Herzen. *CardioNews* 5 (2002) 4-11.
114. Schuster I, Habib G, Jago C, Thuny F et al. Diastolic asynchrony is more frequent than systolic asynchrony in dilated cardiomyopathy and is less improved by cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 46 (2005) 2250-2257.
115. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
116. Sohn D, Song J, Zo J et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 12 (1999) 927-931.
117. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 30 (1997) 474-480.
118. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Meta Analysis. Reduction of Cardiovascular Events in Treated and Untreated Patients with Isolated Systolic Hypertension. *Lancet*. 2000;355:865-872.
119. Stamler J, Stamler R, Neaton J D: Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 598 - 615
120. Statistisches Bundesamt: Gesundheitswesen: Sterbefälle und Todesursachen 2004. Wiesbaden 2005 Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc>.
121. Stein B and Levin R: Natriuretic peptides. Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 135 (1998) 914-923.
122. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N and Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332 (1988) 78-81.
123. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26 (2005) 1115-1140.
124. Tanabe M, Onishi K, Dohi K et al. Change in filling pattern with preload reduction reflects left ventricular relaxation. *Int J Cardiol* 98 (2005) 67-72.
125. Taylor AA, Anderson DR, Arora V, et al. Renin system suppression with the oral direct renin inhibitor Aliskiren administered alone or in combination: a pooled analysis of 1093 patients with hypertension. Poster and abstract presented at ACC 2007 (#1014-170).
126. Troughton R, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-1130.
127. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ et al. Plasma Btype natriuretic peptide levels in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004 (2004) 3.
128. Tschöpe C und Schultheiss H-P. Diastolische Dysfunktion - Was diagnostisch nötig und therapeutisch möglich ist. *Cardiovasc* 2 (2002) 35-39.
129. Tschöpe C, Kašner M, Westermann D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated

- diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26: 2277-2284
130. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC and Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction. Correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 26 (2005) 2277-2284.
 131. Vasan R and Levy D. Defining diastolic heart failure. A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 101 (2000) 2118-2121.
 132. Vasan R, Benjamin E, Larson M, Leip E, Wang T, Wilson P and Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction (The Framingham heart study). *JAMA* 288 (2002) 1252-1259.
 133. Vickery S, Price CP, John RI, Abbas NA, Webb MC, Kempson ME and Lamb EJ. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: Relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 46 (2005) 610-620.
 134. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Saito Y, Masuda I, Nakao K. Brain natriuretic peptide in an elderly population. *J Intern Med* 1997; 242: 307-311.
 135. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 655-663.
 136. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PW et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109 594-600.
 137. Weber MA et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical values in the VALUE trial. *Lancet*. 2004;363:2047-
 138. Wolf-Maier K, Cooper R, Bangeas JR et al., Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-2369
 139. Wu AH, Smith A, Wiecek S, Mather JF, Duncan, B White CM et al. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *American Journal of Cardiology* 2003; 92: 628-631.
 140. Wu AH, Smith A. Biological variation of the natriuretic peptides and their role in monitoring patients with heart failure. *European Journal of Heart Failure* 2004; 6: 355-358.
 141. Xie G and Smith M. Pseudonormal or intermediate pattern? *J Am Coll Cardiol* 39 (2002) 1796-1798.
 142. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H et al. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 87 (2002) 336-339.
 143. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 43 (2004) 55-60.
 144. Yasue H, Yoshimura M and Sumida H. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 90 (1994) 195–203.
 145. Yu C, Sanderson J, Shum I et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure: Higher ANP and BNP levels are associated with restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 17 (1996) 1694-1702.
 146. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE et al. How to diagnose diastolic heartfailure : a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* (2007)28: 2539-2550.
 147. Ndrepa G, Braun S, Kastrati A, Schömig A. Area under ROC curve, sensitivity, specificity of N-terminal probrain natriuretic peptide in predicting mortality in various subsets of patients with ischemic heart disease. *Clin Res Cardiol*, 2007;96:763-765.

14. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mir bei dieser Arbeit zur Seite gestanden haben. Mein besonderer Dank gilt meinem Chefarzt Herrn Prof. Dr. sc. Med. Günter Linß, der bei der Auswahl des Themas, durch seine engagierte Beratung, kritische Wertung und kompetente Unterstützung ein außerordentlicher Mentor war. Nicht zuletzt hat sein Verständnis mich zu motivieren den Abschluss der Arbeit ermöglicht.

Danken möchte ich Herrn Dr. Eberhard Spanuth von der Firma Roche Diagnostics für die unentgeltliche Zurverfügungstellung der Diagnostikkids.

Für die Geduld und Unterstützung bei der statistischen Bearbeitung des sehr umfangreichen Materials danke ich Herrn Prof. Dr. sc. Otto Dienemann, Herrn Dr.-Ing. Gerd Thierfelder und Herrn Rüdiger Hoffmann.

Meine Familie musste in der Zeit der Erstellung der Arbeit auf vieles verzichten und zurückstehen. Für das Verständnis danke ich meiner Frau Violina, sowie Christian und Felix.

15. Erklärung

„Ich, Frank Thierfelder, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „NT-proBNP und systolische und diastolische Herzfunktion bei arterieller Hypertonie mit und ohne renaler Funktionseinschränkung unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Gesamtrisikos“ 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.“

Oranienburg, den 11.03.2008

Unterschrift:

16. Lebenslauf

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

Oranienburg, den 11. März 2008