

Aus der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Prospektive Analyse der Plasma BNP  
(B-type natriuretic peptide)-Konzentration während der  
Rekompensationstherapie bei Patienten mit dekompenzierter  
Herzinsuffizienz**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Daniel Weinrich

aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Möckel

2. Prof. Dr. med. T. Störk

3. Prof. Dr. med. L. Röcker

Datum der Promotion: 07.12.2007

Meinen Eltern

---

1. Einleitung.....	1
1.1. Herzinsuffizienz .....	1
1.1.1. Formen und Schweregrade der Herzinsuffizienz.....	1
1.1.2. Epidemiologie der Herzinsuffizienz.....	2
1.1.3. Ätiologie der Herzinsuffizienz .....	6
1.1.4. Symptomatik der Herzinsuffizienz .....	7
1.1.5. Diagnostik der Herzinsuffizienz .....	7
1.1.6. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz .....	8
1.1.7. Therapieoptionen der Herzinsuffizienz .....	13
1.2. Biomarker bei Herzinsuffizienz .....	16
1.2.1. Notwendigkeit der Anwendung von Biomarkern bei der Herzinsuffizienz... ..	16
1.2.2. Anforderungen an einen Biomarker bei der Herzinsuffizienz.....	16
1.3. Natriuretische Peptide .....	18
1.3.1. Zusammensetzung, Wirkung, Synthese und Abbau natriuretischer .....	
Peptide .....	18
1.3.2. Aussagekraft der BNP-Bestimmung .....	20
1.3.3. BNP und Prognose der Herzinsuffizienz.....	25
2. Hypothesen .....	32
3. Methodik.....	33
3.1. Studiendesign.....	33
3.2. Patientenkollektiv.....	34
3.3. Untersuchungsumfang.....	37
3.4. Bestimmung des B-Typ natriuretischen Peptids .....	43
3.4.1. Messprinzip .....	43
3.4.2. Grundlagen der Antikörperbindung.....	43
3.4.3. Paramagnetische Partikel und magnetische Trennung .....	43
3.4.4. Assay-Architektur .....	44
3.4.5. Zweistufen-Sandwich-Immunosay .....	44

---

4. Darstellung der Ergebnisse .....	46
4.1. Beantwortung der Hypothesen .....	46
4.1.1. Absinken der BNP Werte im Behandlungsverlauf .....	46
4.1.2. Zusammenhang zwischen BNP-Werten und der körperlichen Leistungs- fähigkeit .....	51
4.1.3. Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf und den BNP-Werten ..	52
4.1.3.1. Verlaufsanalyse der NYHA-Klassen .....	52
4.1.3.2. Verlaufsanalyse der Killip-Klassen.....	53
4.1.3.3. Verlaufsanalyse des Herzinsuffizienzscores.....	53
4.1.3.4. Verlaufsbezogene Interkorrelationen zwischen den BNP-Werten und den Herzinsuffizienzgraden .....	53
4.1.4. Beurteilung des Therapieverlaufs an Hand der Ausgangs-BNP-Werte .....	55
4.1.5. Vergleich der Aussagekraft der BNP-Werte mit klinischen Parametern in..... Bezug auf die Prognose des Therapieprozesses .....	69
4.2. Weitere Ergebnisse der Studie .....	60
4.2.1. Ergebnisse der BNP-Wert Analyse.....	60
4.2.1.1. Geschlechtsabhängigkeit der BNP-Werte .....	60
4.2.1.2. Altersabhängigkeit der BNP-Werte .....	62
4.2.1.3. Abhängigkeit der BNP-Werte von der Anamnese.....	63
4.2.1.4. Abhängigkeit der BNP-Werte von der medikamentösen Vorbehandlung	63
4.2.2. Auswertung des Schweregrades der Herzinsuffizienz.....	64
4.2.2.1 Verteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz.....	64
4.2.2.2. Geschlechtsbezogenheit des Schweregrades der Herzinsuffizienz .....	66
4.2.2.3. Altersbezogenheit des Schweregrades der Herzinsuffizienz .....	66
4.2.2.4. Körpergewichtsbezogenheit des Schweregrades der Herzinsuffizienz....	66
4.2.2.5. Beziehung zwischen Anamnese und Schweregrad der Herzinsuffizienz.	66
4.2.2.6. Einfluss der Vorbehandlung auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz .	67
4.2.3. Auswertung der Leistungsfähigkeit – Sechs-Minuten-Geh-Test .....	67
4.2.3.1. Verteilung der Messwerte der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung .....	67
4.2.3.2. Geschlechtsabhängigkeit der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung .....	68
4.2.3.3. Altersabhängigkeit der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung .....	68
4.2.3.4. Gewichtsabhängigkeit der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung.....	68
4.2.3.5. Beziehung zwischen Anamnese und Sechs-Minuten-Geh-Test .....	68

---

4.2.3.6. Einfluss der Vorbehandlung auf den Sechs-Minuten-Geh-Test.....	69
4.2.3.7. Sechs-Minuten-Geh-Testleistung und Schweregrad der Herz- insuffizienz.....	69
4.2.4. Auswertung der echokardiographischen Parameter.....	69
4.2.4.1. Verteilung der Ejektionsfraktion.....	69
4.2.4.2. Geschlechtsabhängigkeit der Ejektionsfraktion.....	70
4.2.4.3. Altersabhängigkeit der Ejektionsfraktion.....	70
4.2.4.4. Gewichtsabhängigkeit der Ejektionsfraktion.....	70
4.2.4.5. Beziehung zwischen Anamnese und der Ejektionsfraktion.....	71
4.2.4.6. Einfluss der Vorbehandlung auf die Ejektionsfraktion.....	71
4.2.5. Darstellung der Zusammenhänge zwischen einzelnen Studien- parametern.....	71
4.2.5.1. BNP-Werte und Schweregrad der Herzinsuffizienz.....	71
4.2.5.2. BNP-Werte und echokardiographische bzw. koronarangiographische Parameter.....	73
4.2.6. Auswertung der Studienergebnisse in Bezug auf die kardialen End- punkte.....	74
4.2.6.1. Analyse der Einflussfaktoren auf den primären kardialen Endpunkt.....	75
4.2.6.1.1. Geschlechtsabhängigkeit des Erreichens des primären kardialen Endpunktes.....	75
4.2.6.1.2. Alter und Erreichen des primären kardialen Endpunktes.....	75
4.2.6.1.3. Körpergewicht und Erreichen des primären kardialen Endpunktes.....	75
4.2.6.1.4. Anamnese und Erreichen des primären kardialen Endpunktes.....	75
4.2.6.1.5. Vorbehandlung und Erreichen des primären kardialen Endpunktes.....	76
4.2.6.1.6. BNP-Werte und Erreichen des primären kardialen Endpunktes.....	77
4.2.6.1.7. Schweregrad der Herzinsuffizienz und Erreichen des primären kardialen Endpunktes.....	79
4.2.6.1.8. Sechs-Minuten-Geh-Test und primärer kardialer Endpunkt.....	80
4.2.6.1.9. Ejektionsfraktion der Echokardiographie und Erreichen des primären kardialen Endpunktes.....	80
4.2.6.2. Analyse der Einflussfaktoren auf die sekundären Endpunkte der Studie.	80
4.2.6.2.1. Verbesserung des Schweregrades der Herzinsuffizienz.....	80
4.2.6.2.2. Verbesserung der Leistung im Sechs-Minuten-Geh-Test.....	81

---

4.2.6.2.3. Verbesserung der Ejektionsfraktion in der Echokardiographie .....	81
4.2.6.2.4. Zusammenhänge zwischen den Endpunkten der Studie.....	81
4.2.7. Zusammenhänge zwischen BNP-Werten und Therapieregime .....	82
4.2.8. Die Abhängigkeit der Liegedauer auf der Intensivstation und der .....	
Krankenhausaufenthaltsdauer von den BNP-Werten .....	83
4.2.9. Risikostratifikation für den Therapieprozess .....	83
5. Diskussion .....	85
6. Beantwortung der Hypothesen .....	100
7. Zusammenfassung .....	102
8. Abkürzungen .....	103
9. Literaturverzeichnis .....	105
10. Danksagung .....	115
11. Lebenslauf.....	116

## 1. Einleitung

### Prospektive Analyse der Plasma BNP (B-type natriuretic peptide)-Konzentration während der Rekompensationstherapie bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz

#### 1.1. Herzinsuffizienz

##### 1.1.1. Formen und Schweregrade der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein komplexes Geschehen struktureller und funktioneller Veränderungen des Herzmuskels, wodurch dieser die Fähigkeit verliert, den Organismus ausreichend mit oxygeniertem Blut zu versorgen. Die damit verbundene Leistungseinschränkung des Körpers bedingt ein Multiorgansyndrom mit Beteiligung pulmonaler, renaler, neurohormoneller und skelettmotorischer Kompensationsmechanismen.<sup>2,48,20</sup>

Es wird zwischen Ruhe- und Belastungsinsuffizienz unterschieden und eine entsprechend dem Schweregrad der Erkrankung übliche Einteilung in NYHA-Klassen vorgenommen (New York Heart Association).<sup>27</sup>

NYHA I      Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

NYHA II     Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

NYHA III    Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen Luftnot oder Angina pectoris.



NYHA IV Herzerkrankungen mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Die Herzinsuffizienz manifestiert sich in einer Verminderung des Herzzeitvolumens infolge mangelnder Kontraktion des Myokards. Die systolische Funktionsstörung ist charakterisiert durch eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF). Die EF beträgt normal  $> 55\%$  – EF-Werte  $< 40\%$  sprechen für das Vorliegen einer systolischen Herzinsuffizienz.<sup>2,3</sup>

Aber auch eine verminderte Dehnbarkeit (Compliance) der Ventrikel ist möglich (diastolische Herzinsuffizienz). Diese ist charakterisiert durch eine gestörte Füllung einer oder beider Ventrikel mit erhöhten ventrikulären Füllungsdrücken – in isolierter Form ohne Verminderung der systolischen Pumpfunktion. Im Verlauf der Herzerkrankung treten meist beide Formen kombiniert auf.<sup>48,66</sup>

Eine Herzinsuffizienz imponiert als Vorwärtsversagen mit Verminderung des kardialen Auswurfs (Low-output-failure). Eine gleiche Symptomatik kommt aber auch bei mangelhafter Blut-(O<sub>2</sub>-)Versorgung der Peripherie mit erhöhtem Herzzeitvolumen zustande, z.B. Anämie, Hyperthyreose, AV-Fistel (High-output-failure).<sup>48,49</sup>

Das Pumpversagen kann überwiegend den linken Ventrikel betreffen oder sich vorwiegend auf den rechten Ventrikel beziehen. Sind beide Herzkammern betroffen, spricht man von einer Globalinsuffizienz.

Eine Herzinsuffizienz kann sich bei unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen als akute oder als chronische Dekompensation manifestieren.<sup>2,49</sup>

### 1.1.2. Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Studien zur Epidemiologie der Herzinsuffizienz beziehen sich auf symptomatische und stationär behandelte Patienten. Die volkswirtschaftliche Bedeutung der Erkrankung wird jedoch überwiegend durch ihre Prävalenz und Inzidenz in der Bevölkerung bestimmt. Die Framingham-Studie ist mit einem Follow up von mehr als fünf Jahrzehnten die umfangreichste und längste Beobachtungsstudie zur Herzinsuffizienz.<sup>10,63,74</sup> Zu ihrer Auswertung wurde ein Herzinsuffizienz-Score entwickelt, wonach sich die Diagnose stellen lässt.<sup>8</sup> Der Framingham-Herzinsuffizienz-Score wurde mit dem Goldstandard der echokardiographischen Untersuchung validiert. Für einen positiven Framingham-Score ergibt sich eine Sensitivität von 71% und eine Spezifität von 89% für eine mögliche kardiale Dekompensation, sowie von 100% bzw. 78% für eine definitive Herzinsuffizienz.<sup>9</sup>

Die geschätzte Prävalenz der symptomatischen Herzinsuffizienz beträgt in der Altersgruppe über 65 Jahre zwischen 2% und 8% und erscheint in der Altersgruppe ab 75 Jahre bei Frauen höher als bei Männern zu sein.<sup>8,10</sup>

In der bevölkerungsbasierten Olmsted-County-Studie wurde eine Prävalenz für die symptomatische Herzinsuffizienz im Alter über 45 Jahren bei den Männern von 2,7% und bei den Frauen von 1,7% ermittelt.<sup>11</sup>

Die Zunahme der Neuerkrankungen (Inzidenz) stieg in der Framingham-Studie in einem 40jährigen Follow up für die Gruppe der damals 55- bis 64-jährigen Männer von 5 pro 1000/Jahr auf 28 pro 1000/Jahr für die jetzt 85- bis 95-jährigen an und nahm auch bei den Frauen der gleichen Altersgruppe von 3 auf 1000/Jahr auf 26 pro 1000/Jahr zu.<sup>8,10</sup>

In einer kürzlich durchgeführten Trendanalyse konnte festgestellt werden, dass trotz aller neuzeitlichen Therapiefortschritte die altersabhängige Inzidenz der symptomatischen Herzinsuffizienz in dieser Population nicht gesunken ist.<sup>12</sup> Lloyd-Jones et al. bestimmten anhand der Framingham-Daten altersbezogen das Langzeit (5 Jahres-) Risiko und das Risiko, in der noch verbleibenden Lebenszeit eine symptomatische Herzinsuffizienz zu erleiden. Während das 5-Jahres-Risiko eine Herzinsuffizienz zu bekommen, selbstverständlich altersabhängig ist, ergab sich bei der Bestimmung des Lebenszeitriskos bei allen Altersgruppen sowohl bei Männern als auch bei Frauen ein Ergebnis um die 20%. Beim Vorliegen einer Hypertonie ist das Lebenszeitrisiko für eine Herzinsuffizienz verdoppelt; bei Personen, die keinen Myokardinfarkt in der Anamnese erlitten haben, ist es jedoch nahezu halbiert.<sup>12</sup>

Tabelle 1.1 zeigt den Anstieg des relativen Risikos für das Auftreten einer symptomatischen Herzinsuffizienz bezogen auf die verschiedenen Altersgruppen in der Bevölkerung der Framingham-Studie.<sup>12</sup>

Tabelle 1.1 Vergleich des Risikos (in Prozent) über die nächsten Jahre oder über die gesamte verbleibende Lebenszeit für eine Herzinsuffizienz<sup>12</sup>

Lebensalter in Jahren	Männer		Frauen	
	5-Jahres-Risiko	Lebenszeitrisiko	5-Jahres-Risiko	Lebenszeitrisiko
40 Jahre	0,2	21,0	0,1	20,3
50 Jahre	0,8	20,9	0,1	20,5
60 Jahre	1,3	20,5	0,7	20,5
70 Jahre	4,0	20,6	2,2	20,2
80 Jahre	8,3	20,2	7,8	19,3

In der Tabelle 1.2 ist das Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von Alters- und Krankheitsgruppen abgebildet. Es ist ersichtlich, dass sich das Risiko dafür beim Vorliegen einer KHK bei Männern und Frauen auf fast das 5fache erhöht (Tabelle 1.2).<sup>43</sup>

Tabelle 1.2 Anstieg der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von einzelnen Risikofaktoren<sup>43</sup>

Risikofaktor	Einheiten	Männer	Frauen
Alter	10 Jahre	1,51	1,65
LVH	Ja	2,47	3,83
Herzfrequenz	10 Schläge/Minute	1,18	1,11
Systolischer Blutdruck	20 mmHg	1,17	1,07
KHK	Ja	4,99	4,74
Klappenerkrankung	Ja	2,64	4,03
Diabetes mellitus	Ja	1,25	4,00

Für die deutsche Bevölkerung liegen Daten aus dem MONICA-Register Augsburg über das relative Risiko des Auftretens einer diastolischen Herzinsuffizienz vor (Tabelle 1.3).<sup>13</sup>

Tabelle 1.3 Anstieg der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer diastolischen Dysfunktion und zugehörige relative Risiken<sup>13</sup>

Risikofaktor	Relatives Risiko
Arterieller Hypertonus	2,8
LVH	7,6
Herzinfarkt	4,3
Adipositas <sup>1</sup>	1,6
Fettmasse/Fettfreie Masse > 0,7	2,9
Diabetes	2,3

<sup>1</sup>BMI $\geq$ 27,3kg/m<sup>2</sup> Männer,  $\geq$ 27,8kg/m<sup>2</sup> Frauen

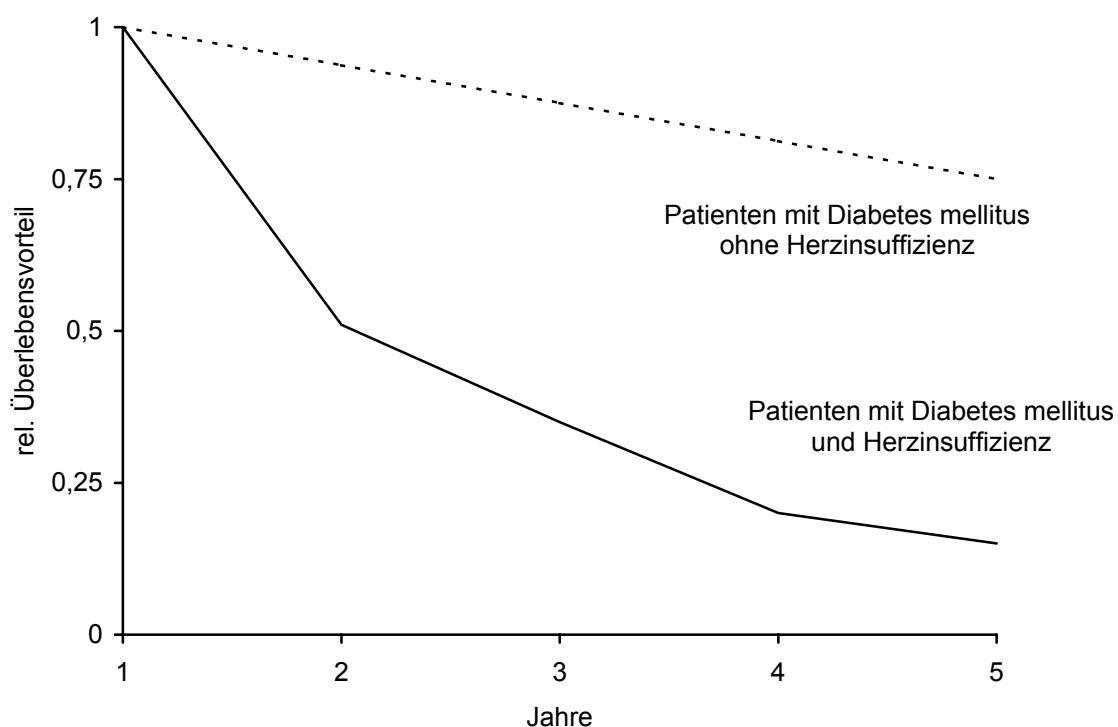
Geht man davon aus, dass arterielle Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) einerseits und Myokardinfarkt bzw. chronische Koronarinsuffizienz mit LVH andererseits oft miteinander kombiniert sind, so wird aus diesen Daten die große Bedeutung von Myokardischämie und Hypertonie für die Manifestation einer (oft auch asymptomatischen) Herzinsuffizienzkrankung deutlich.

Aus der Framingham-Studie lassen sich auch Prognosedaten ableiten.<sup>14</sup> So betrug die Sterblichkeit der mit einem Herzinsuffizienz-Score identifizierten Patienten in der Periode zwischen 1950 und 1969 nach 30 Tagen 12%, nach 1 Jahr 30% und nach 5 Jahren 70% bei den Männern sowie 18%, 28% und 57% bei den Frauen. Diese Zahlen konnten in der Periode 1990 bis 1999 – bezogen auf die Frühsterblichkeit – nur unwesentlich gesenkt werden auf 11%, 28% bis 59% bei den Männern sowie auf 10%, 24% und 45% bei den Frauen.<sup>14</sup>

Die Einjahres-Sterblichkeit der Herzinsuffizienzpatienten in der Rotterdam-Studie betrug 11%, die Zweijahres-Sterblichkeit 21% und die Fünfjahres-Sterblichkeit 41%.<sup>15</sup> Noch auffällender sind die Sterberaten, die in der Hillingdon-Studie für die Herzinsuffizienz ermittelt wurden (nach 1 Jahr 38%, nach 2 Jahren 47%).<sup>16,17</sup>

Herzinsuffizienzpatienten mit Diabetes mellitus haben eine besonders schlechte Fünf-Jahres-Überlebensprognose (Abbildung 1.1).<sup>18</sup>

Abbildung 1.1 Überlebenskurve von Diabetikern mit und ohne Herzinsuffizienz modifiziert nach Schneider<sup>18</sup>



Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die chronische Herzinsuffizienz besonders bei akuter Dekompensation stärkeren Schweregrades eine Erkrankung mit nach wie vor schlechter Prognose ist, die ein rasches diagnostisches therapeutisches

und ökonomisches Vorgehen bei der Aufnahme dieser Patienten in der Klinik erforderlich macht (Tabelle 1.4 – Beurteilt an Hand der Eckwerte der BNP-Bestimmung).

Tabelle 1.4 Eckwerte der BNP Bestimmung/Kosten-Effektivität einer Screening-Untersuchung mit BNP-Vortestung und Echokardiographie im Falle eines positiven BNP-Ergebnisses in verschiedenen Patientenkollektiven (modifiziert nach Nielsen)<sup>44</sup>

Kollektiv	Herzinsuffizienz Prävalenz (%)	Positiv prädiktiver Wert von BNP (%)	Kosten pro entdecktem Fall
Gesamtbevölkerung	3,8	7	1688 \$
Hoch-Risiko	7,5	12	1004 \$
KHK	19	24	471 \$

### 1.1.3. Ätiologie der Herzinsuffizienz

Entsprechend der unterschiedlichen Form der Ausprägung einer Herzinsuffizienz ist die Ätiologie der Erkrankung vielfältig.

Im Vordergrund der Ursachen steht jedoch die ischämische Herzerkrankung in Form des akuten Koronarsyndrom (Herzinfarkt) oder als chronische Form der Koronararterienstenose (häodynamisch relevante Ein- oder Mehrgefäßkrankheit bei stabiler Angina pectoris). Begünstigend für die Manifestation der koronaren Herzkrankheit sind unter anderem Stoffwechselstörungen, in erster Linie der Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Schilddrüsenerkrankungen, Kalium- oder Vitamin-B1-Mangel, Alkoholismus, Nikotin und Adipositas.<sup>2</sup>

Weitere Ursache der Herzinsuffizienz ist der arterielle Hypertonus, der eine kardiale Mehrbelastung zur Folge hat und zu einer Herzinsuffizienz führen kann.<sup>20</sup>

Nichtischämische Erkrankungen des Myokards selbst (Kardiomyopathien oder Herzmuskelentzündungen) und Klappenvitien, bei denen es zu einer Druck- und/oder Volumenbelastung des Herzens kommt, können zu einer Herzinsuffizienz führen. Myokard-erkrankungen verringern die Kontraktilität des Herzmuskels und verursachen daher eine Herzinsuffizienz.<sup>2,20</sup>

Herzrhythmusstörungen (Bradykardien und Asystolien – vor allem aber ventrikuläre und/oder supraventrikuläre Tachykardien) und kardiale Reizleitungsstörungen (Asynchronie der Erregungsübertragung bei Schenkelblock) verschlechtern die Auswurfleistung des Herzens, so dass daraus eine Herzinsuffizienz resultieren kann.

Perikard-erkrankungen verringern die Kontraktilität des Herzmuskels und können daher eine Herzinsuffizienz bedingen.<sup>2</sup>

Einschränkungen der Lungenfunktion (obstruktive und/oder restriktive Ventilationsstörungen einschließlich thromboembolischer Erkrankungen der Lungenstrombahn mit pulmonalem Hochdruck) führen ebenfalls zu einer Herzdekompensation.

Seltene Ursachen einer Herzinsuffizienz sind Systemerkrankungen im Rahmen einer Kachexie, Umweltfaktoren oder hormonelle Störungen.<sup>2</sup>

#### **1.1.4. Symptomatik der Herzinsuffizienz**

Die Symptome der Herzinsuffizienz äußern sich in einer Erniedrigung der erreichten Leistung (z.B. der geforderten Wattzahl bei der Ergometrie), Dyspnoe (verminderte Sauerstoffaufnahme), Orthopnoe, Gewichtszunahme und Nykturie. Klinisch findet man neben den aufgeführten Symptomen bei Herzinsuffizienzpatienten die folgenden Zeichen: Zyanose, Halsveneneinflussstauung, positiver hepatojugulärer Reflux, verbreiteter oft hebender und lateralisierter Herzspitzenstoß, dritter Herzton, Tachykardie und Hyperkapnie, feinblasige Rasselgeräusche bei der Thoraxauskultation, Lungenödem, Pleuraerguss, Beinödeme, Hepatomegalie, Aszitis und kardiale Kachexie.<sup>2,49</sup>

#### **1.1.5. Diagnostik der Herzinsuffizienz**

Diagnostiziert wird eine latente oder manifeste Herzinsuffizienz bei Vorhandensein einzelner oder aller der genannten subjektiven und klinischen Zeichen.

Neben einer ausführlichen Anamnese und der klinischen Grunddiagnostik, welche eine Herz-, Thoraxauskultation, Blutdruck- und Pulsmessung, Elektrokardiogramm sowie Laborparameter (Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin) vorsieht, werden bildgebende Verfahren eingesetzt.

Beim Röntgen-Thorax ist auf die Herzkonfiguration und auf eine Lungenstauung zu achten. Eine Affektion der serösen Häute (Pleura und Perikard) in Form von Ergussbildung oder Verschwartung wird durch das Röntgenbild erfasst.

Die Sonographie des Abdomens gibt bei der Herzinsuffizienz Hinweise auf gestaute Oberbauchorgane (Milz oder Leber), aufgehobene Atemabhängigkeit des venösen Rückflusses in der unteren Hohlvene sowie auf das Vorliegen von Ascites.

Der Goldstandard der bildgebenden Herzinsuffizienzdiagnostik ist die Echokardiographie.<sup>27,61,62</sup> Mittels transthorakalen Echokardiographie ist es möglich, eine globale und regionale systolische Funktionsstörung einzuschätzen. Klappenvitien können durch dieses bildgebende Verfahren diagnostiziert werden. Weiterhin kann man Perikardergüsse erfassen sowie eine Einschätzung der Trikuspidalinsuffizienz vornehmen, die mit einem

erhöhtem pulmonalarteriellen Druck einhergeht.<sup>27</sup> Strukturelle Veränderungen des Herzens wie eine linksatriale und/oder linksventrikuläre Vergrößerung und eine linksventrikuläre Hypertrophie, die häufig mit einer diastolischen Dysfunktion einhergehen können, fließen in die Beurteilung mit ein.<sup>59,60</sup>

Aufwendig ist der Einsatz eines Herzkatheters (Rechtsherzkatheter zur Diagnostik der Rechtsherzbelastung, Linksherzkatheter im Rahmen der Diagnostik zugrundeliegenden Ursachen – KHK, Vitien).

Ein anerkanntes Belastungsverfahren zur Beurteilung der Herzinsuffizienz ist die Spiroergometrie, wobei neben Pulsfrequenz- und Blutdruckanstieg die maximale Sauerstoffaufnahme und die anaerobe Schwelle bei Abbruch ermittelt werden. Der Sechs-Minuten-Geh-Test ist eine kostengünstige Alternative zur Spiroergometrie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.<sup>113,114</sup>

Neuerdings kommen auch biochemischer Marker (ANP, BNP, NT-pro-BNP) zur Diagnostik zum Einsatz.<sup>4,5,6,33</sup>

Eine gezielte Diagnostik der Herzinsuffizienz ist bisweilen aufwendig – zum Teil untersucherabhängig – und muss unter Umständen die Mitarbeit (Trainingszustand) und Begleiterkrankungen des Patienten mit berücksichtigen.<sup>7</sup>

### 1.1.6. Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Pathophysiologisch äußert sich die kardiale Dekompensation in einem Anstieg des enddiastolischen Drucks in den Herzkammern ohne Zunahme des Schlagvolumens. Normalerweise wird das Schlagvolumen des Herzens über den Frank-Starling-Mechanismus angepasst. Beim Gesunden kann unter Belastung das Herz-Minuten-Volumen um das 4- bis 6-fache, das Schlagvolumen um 50%, und die Herzfrequenz um das 2- bis 4-fache gesteigert werden. Das bedingt eine Zunahme der Sauerstoffaufnahme auf das 8- bis 10-fache (Tabelle 1.5).

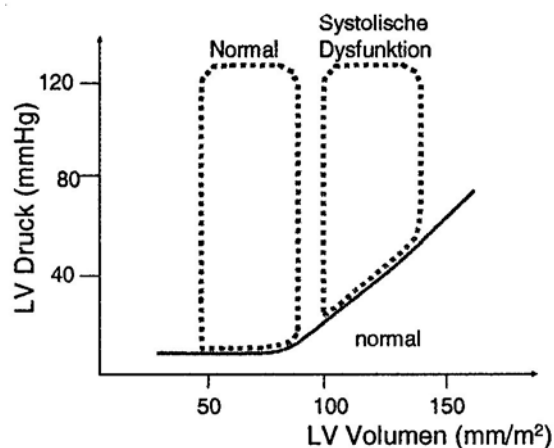
Tabelle 1.5 Kardiale Anpassung bei Belastung

HZV	↑	4- bis 6-fach
SV	↑	50%
HF	↑	2- bis 4-fach
V'O <sub>2</sub>	↑	8- bis 10-fach

HZV=Herzzeitvolumen, SV=Schlagvolumen, HF=Herzfrequenz, V'O<sub>2</sub>=Sauerstoffaufnahme

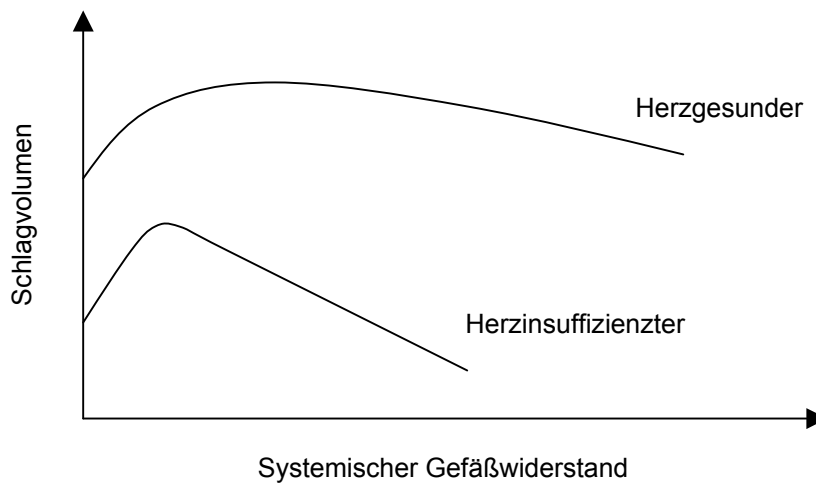
Diese Werte werden beim insuffizienten Herzen auch bei motivierter Mitarbeit des Patienten nicht erreicht. Beim insuffizienten Herzen kommt es unter Belastung aufgrund der Rechtsverschiebung der Druck-Volumen-Beziehung zu einer Verminderung des kardialen Outputs. Bei der systolischen Dysfunktion steigt durch die verminderte Kontraktion des Herzens das enddiastolische Volumen im erhöhten enddiastolischen Druckbereich unverhältnismäßig an. Es fehlt dem systolisch insuffizienten Ventrikel bei der Belastung die Kontraktilitätsreserve (Abbildung 1.2).<sup>66</sup>

Abbildung 1.2 Systolische Dysfunktion modifiziert nach Braunwald<sup>58</sup>

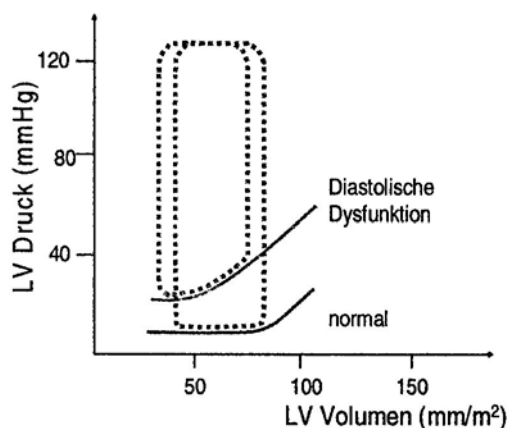


Insbesondere die unter Belastung einsetzende Nachlasterhöhung (Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes) führt beim Herzinsuffizienten zu einer stärkeren Abnahme des Schlagvolumens. Es kommt daher zum vorzeitigen Belastungsabbruch (Abbildung 1.3).<sup>48</sup>



Abbildung 1.3 Schlagvolumen / systemischer Gefäßwiderstand<sup>48</sup>

Hingegen ist bei einem Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und führender diastolischer Funktionsstörung die enddiastolische Druck-Volumen-Beziehung steiler, was einer geringeren Relaxationsfähigkeit des Myokards entspricht. Bei dieser Funktionsstörung ist die Beziehung bei gleichem Volumen zu höheren intraventrikulären Drücken verschoben, bedingt durch die geänderte „ventrikuläre Compliance“ (Abbildung 1.4).<sup>48</sup>

Abbildung 1.4 Diastolische Dysfunktion modifiziert nach Braunwald<sup>58</sup>

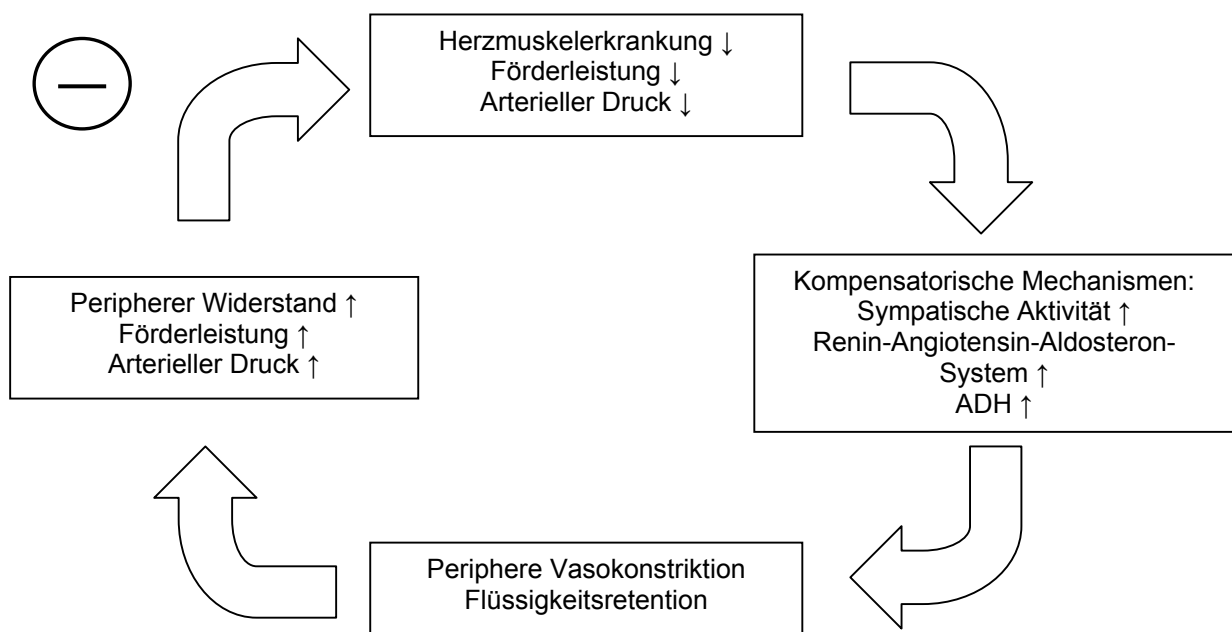
Unter Belastung kommt es zu einer Sympathikusaktivierung mit vermehrter Ausschüttung von vasokonstriktorisch und flüssigkeitsretinierend wirkenden Angiotensin II und Aldosteron.

Die neurohumorale Aktivierung durch das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS) und durch Arginin und Vasopressin (AVP) unterstützt kurzfristig beim insuffizienten

Herzen über Volumenexpansion die Auswurfleistung, führt aber langfristig infolge von Umbauprozessen im Sinne des Remodelings zu einer deutlichen Verschlechterung der Herzfunktion.

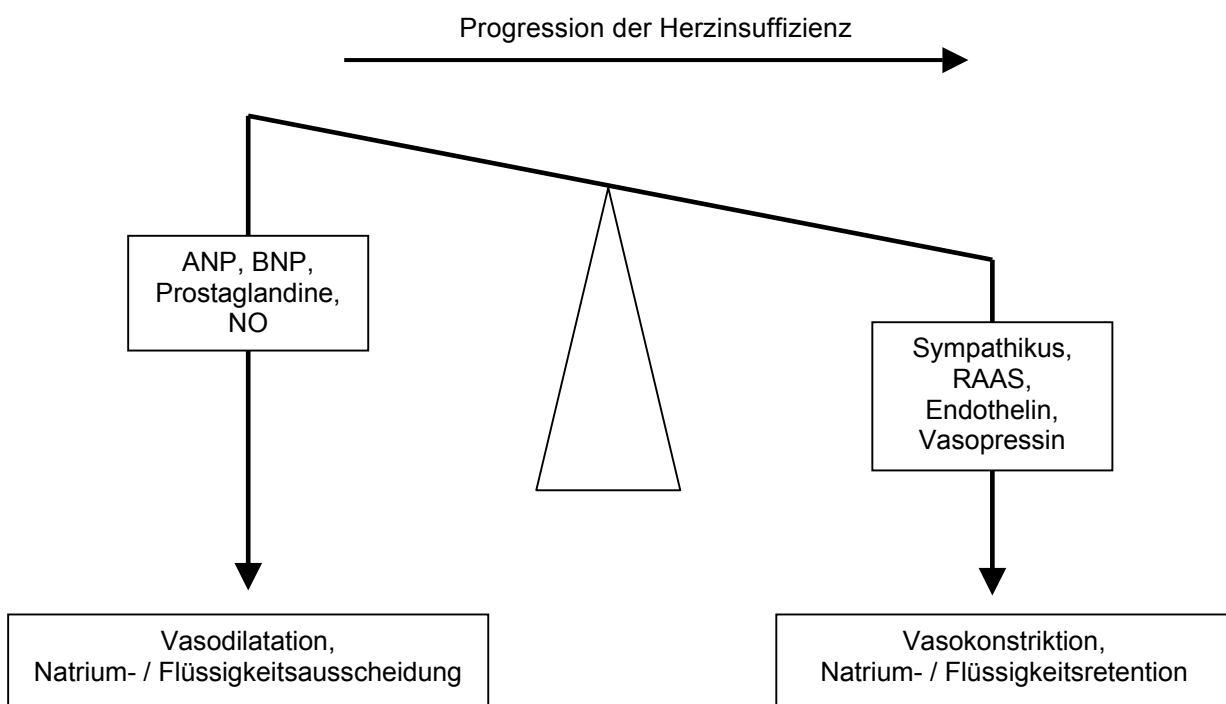
Unter dem Begriff des „Remodeling“ werden die fundamentalen Mechanismen, welche der progredienten myokardialen Dysfunktion der Herzinsuffizienz zu Grunde liegen, zusammengefasst. Kardiales Remodeling kann definiert werden als genexpressorische, molekulare, zelluläre und interstitielle Veränderungen, die sich klinisch als Änderungen von Größe, Form und Funktion des Herzens bei einer Schädigung manifestieren.<sup>19,64,69</sup> Diese Veränderungen betreffen sowohl Kardiomyozyten (Zelltypänderung mit Hypertrophie und verminderter Kontraktilität mit Apoptose) als auch die Extrazellulärmatrix (Kollagenabbau und Fibrose unter dem Einfluss von Metallproteinasen).<sup>69</sup> Ursprünglich für die Situation nach Myokardinfarkt geprägt werden in diesem Modell heute gemeinsame molekulare, biochemische und mechanische Prozesse unabhängig von der Ätiologie der initialen Myokardschädigung zusammengefasst. Die sich durch das Remodeling verstärkende Herzinsuffizienz bewirkt eine fortgesetzte neurohormonelle Aktivierung und somit eine weitere Verschlechterung des Krankheitsgeschehens im Sinne eines Circulus vitiosus (Abbildung 1.5).<sup>19,66,69</sup>

Abbildung 1.5 Circulus vitiosus Herzinsuffizienz modifiziert nach Gerok et al.<sup>111</sup>



Der neurohormonellen Aktivierung partiell entgegenwirkend greift das System der natriuretischen Peptide (ANP und BNP) in die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz ein. Die natriuretischen Peptide vermitteln die Diurese, Natriurese und eine Vasodilatation. Diese Peptidhormone werden vom atrialen und ventrikulären Myokard in Zuständen der Volumenexpansion bzw. bei erhöhter myokardialer Wandspannung, z. B. erhöhten Füllungsdrücken oder Herzinsuffizienz, sezerniert. Ihre Plasmakonzentrationen korrelieren mit dem Grad der Herzinsuffizienz (Abbildung 1.6).<sup>46,2</sup>

Abbildung 1.6 Neurohumorale Aktivierung bei Herzinsuffizienz<sup>112</sup>



Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass an der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz vier unterschiedliche Mechanismen beteiligt sind:

1. Unfähigkeit der kardialen Myozyten, eine ausreichende kontraktile Kraft zu erzeugen (bei allen Formen der Herzinsuffizienz).
2. Bruch der Kollagenmatrix des myokardialen Gewebes mit der erhöhter Compliance des Ventrikels bei geringerer Druckbelastung und Unfähigkeit des Myokards, die von den Myozyten erzeugte Kraft in mechanische Energie umzusetzen (bei Kardiomyopathien und bei der KHK).

3. Kardiale Desynchronisation mit unökonomischem Energieverbrauch der regional unterschiedlich stimulierten kontraktile Elemente (bei Reizleitungsstörungen entzündlicher oder ischämischer Genese).
4. Veränderte Relaxationsfähigkeit des linksventrikulären Myokards mit der Unfähigkeit, in der Diastole ausreichend Blut aufzunehmen (bei älteren Patienten, besonders bei Frauen, bei Hypertonikern, Diabetikern – mit der Gefahr des akuten Anstiegs des Pulmonalvenendrucks bis zum Eintreten eines Lungenödem).

Folgende Tabelle 1.6 bringt die Mechanismen, die Wirkungen und die Therapieoption der wichtigsten Alterationen der Herzfunktion bei der chronischen Herzinsuffizienz zur Darstellung.

Tabelle 1.6 Mechanismen, Wirkung und Therapie der Herzinsuffizienz nach Tavazzi<sup>46</sup>

Mechanismus	Wirkung	Therapie
bioenergetischer Verfall der Myozyten	Verlust der kontraktile Funktion	inotrope Pharmaka
Bruch der Kollagenmatrix	„allzu“ dehnbarer Ventrikel Unangemessene fehlerhafte Übertragung der von den Myozyten erzeugten Kraft	keine spezifische Behandlung, neurohumorale Substanzen?
Kardiale Desynchronisation	atrioventrikuläre, interventrikuläre, intraventrikuläre Koordinationsstörung	Schrittmachereinsatz an mehreren Stellen
Veränderung der Relaxions- und elastischen Eigenschaften	mangelhafte Relaxion, steifer Ventrikel, eingeschränkte Ventrikelfüllung	Entlastung, atriale Beteiligung und angemessenes diastolisches Intervall

### 1.1.7. Therapieoptionen der Herzinsuffizienz

Für eine Senkung der Morbidität und Mortalität der Herzinsuffizienz ist es nötig, eine optimale Therapiestrategie zu verfolgen.

Bei jedem Patienten sollten zunächst kausale Therapieansätze zur Beseitigung der Ursache einer Herzinsuffizienz ausgeschöpft werden. Unter diesen Therapieformen werden die operativen (z.B. Herzklappenersatz), katheterinterventionellen (z.B. KHK) oder medikamentösen (z.B. bei Hypertonie und Stoffwechselerkrankungen) Behandlungen zusammengefasst. Ein weiterer wichtiger Aspekt der nichtmedikamentösen Therapie sind die Verhaltensempfehlungen für den herzinsuffizienten Patienten. In der Tabelle

1.7 sind selbige mit dem aktuellen Empfehlungsgrad und Evidenzniveau zusammengefasst.<sup>27</sup>

Tabelle 1.7 Nichtmedikamentöse Therapie- und Verhaltensempfehlung mit Empfehlungsgrad und Evidenzniveau bei chronischer Herzinsuffizienz<sup>27</sup>

Gewichtsnormalisierung	IIaC
Begrenzte Kochsalzzufuhr, kein Nachsalzen	IIaC
Limitierung der Flüssigkeitzufuhr auf 2l/Tag, bei schwerer Herzinsuffizienz 1-1,5l/Tag, Anpassung in besonderen Situationen (Wärme, Erbrechen, Diarrhoe, Fieber etc.), tägliche Gewichtskontrolle morgens nüchtern.	IC
Reduktion koronarvaskulärer Risikofaktoren.	IC
Begrenzung des Alkoholkonsums (Männer ≤ 30g/Tag entsprechend etwa 0,5l Bier oder 0,25l Wein; Frauen ≤ 20g/Tag entsprechend etwa 0,3l Bier oder 0,2l Wein)	IIbC
Nikotinkarenz	IC
Keine Reisen in große Höhen, in heißes oder feuchtes Klima; kurze Flüge günstiger als längere Reisen mit anderen Transportmitteln, bei schwerer Herzinsuffizienz können lange Flüge zu Dehydratation, peripheren Ödemen oder tiefen Venenthrombosen führen.	IC
Ein moderates körperliche Ausdauertraining ist bei stabiler chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I-III zu empfehlen. Zur Dyspnoe führende körperliche Anstrengungen und speziell isometrische Belastung, die zu einer peripheren Widerstandserhöhung führen, sind generell zu vermeiden. Strenge körperlich Schonung und Bettruhe nur bei akuter bzw. dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz indiziert.	IB IC IC

Aus der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz leiten sich folgende medikamentöse und kausale Therapiemöglichkeiten ab:

1. Eine Erhöhung der kontraktilen Kraft der Myozyten soll durch die Anwendung inotrop wirkender Substanzen erreicht werden. Die bislang in der Therapie getesteten inotropen Pharmaka haben allenfalls nur eine kurzfristige Besserung der Symptome und der Lebensqualität erbracht, langfristig gesehen jedoch ausnahmslos die Mortalität der Erkrankung gesteigert.<sup>20</sup> Somit besteht zur Zeit keine Möglichkeit, diesen bekannten pathophysiologischen Mechanismus der Herzinsuffizienz therapeutisch zu beeinflussen.<sup>65</sup>
2. Pharmaka, die dem Bruch der Kollagenmatrix entgegenwirken, sind nicht bekannt. Eine Hemmung der neurohormonellen Aktivierung in Form der Gabe von ACE-Hemmern bzw. AT-1 Rezeptorblockern und Aldosteron-Antagonisten scheinen jedoch diesen pathophysiologischen Prozess zu verzögern.<sup>20</sup>

3. Kardiale Desynchronisationsstörungen (z.B. Linksschenkelblock) können gegebenenfalls durch die Implantation biventrikulärer Schrittmachersysteme positiv beeinflusst werden.<sup>21</sup>
4. Die diastolische/systolische Funktionsstörung des Herzens kann durch Vor- und Nachlastsenkung (Diuretika, Vasodilantien, ACE-Hemmer, AT-1 Rezeptorblocker, Ca-Antagonisten) behandelt werden.<sup>20,66</sup>

Betarezeptorblockade ökonomisiert die Herzarbeit durch Frequenzsenkung, wobei in erster Linie der Herzmuskel durch eine Verlängerung des diastolischen Intervalls profitiert.

Aktuell ist die Diskussion darüber entbrannt, mit welchem Medikament (ACE-Hemmer oder Betablocker) die Therapie bei herzinsuffizienten Patienten begonnen werden sollte (CIBIS III Studie).<sup>22</sup> Tabelle 1.8 gibt die aktuelle Therapieempfehlung für die Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie wieder:

Tabelle 1.8 Therapieempfehlung Deutsche Gesellschaft für Kardiologie 2005<sup>27</sup>

Medikament	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
ACE-Hemmer	Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
β-Blocker (ohne ISA)	nach Myokardinfarkt bei Hypertonie	Indiziert*	Indiziert*	Indiziert*
Diuretika				
Thiazide	bei Hypertonie	bei Flüssigkeitsretention	Indiziert / zur Potenzierung der Schleifendiuretikawirkung	Indiziert / zur Potenzierung der Schleifendiuretikawirkung
Schleifendiuretika	-	bei Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
Aldosteron-Antagonisten	nach Myokardinfarkt	bei persistierender Hypokaliämie / nach Myokardinfarkt	Indiziert	Indiziert
Herzglykoside	bei tachysystolischem Vorhofflimmern	bei tachysystolischem Vorhofflimmern, bei persist. Symptomen unter ACE-Hemmer und Diuretika	Indiziert**	Indiziert**
AT-1 Rezeptor-Blocker	bei ACE-Hemmer NW	bei ACE-Hemmer NW	bei ACE-Hemmer NW	bei ACE-Hemmer NW

ISA = intrinsische sympathomimetische Aktivität;

NW = Nebenwirkung

\*nur bei stabilen Patienten, langsam einschleichend unter engmaschiger Kontrolle

\*\*mit niedrigen Zielerumspiegeln

## 1.2. Biomarker bei Herzinsuffizienz

### 1.2.1. Notwendigkeit der Anwendung von Biomarkern bei der Herzinsuffizienz

Biomarker erlauben die Diagnostik, die Abschätzung der Prognose und die Optimierung der Therapie von Erkrankungen. Bei einzelnen internistischen Krankheitsbildern stehen bereits etablierte Biomarker zur Verfügung (so bei der Niereninsuffizienz – Kreatinin, Harnstoff, Serumelektrolyte, beim Diabetes mellitus – C-Peptid, das aus der Molekülkette des Proinsulins abgespaltet wird, und beim Myokardinfarkt die Troponine als Indikator einer Myokardnekrose).

Bei der Herzinsuffizienz werden Biomarker besonders dringend benötigt, da die Diagnose oft zu spät gestellt, die Frühstadien kaum erfasst und einer erneuten Dekompensation nicht rechtzeitig begegnet werden kann. Der Schweregrad dieser Erkrankung und damit auch das Therapieregime wird zur Zeit einerseits nur anhand subjektiver Angaben (NYHA-Stadien) oder andererseits durch technisch aufwendige Untersuchungen (Echokardiographie) beurteilt.

### 1.2.2. Anforderungen an einen Biomarker bei der Herzinsuffizienz

Für die in Tabelle 1.9 aufgeführten Biomarker Noradrenalin, Renin, Angiotensin II, Aldosteron, ADH, Endothelin, TNF- $\alpha$  und Interleukin-6 ist nachgewiesen, dass ihre Plasmakonzentrationen bzw. ihre Aktivität parallel zum Schweregrad der Herzinsuffizienz ansteigen.<sup>52</sup> Sie sind aber in hohem Maße unspezifisch, da sie von zahlreichen nicht kardialen Faktoren beeinflusst werden. Viele dieser Parameter weisen eine hohe Probeninstabilität und starke circardiale Schwankungen auf. So ist die Plasmakonzentration von Noradrenalin von verschiedenen Stimuli (Schmerz, Körperlage) abhängig und wird von Medikamenten wie Vasodilatoren und zentralwirksamen Substanzen beeinflusst. Die Noradrenalinbestimmung erfordert eine logistisch aufwendige Präanalytik (Abnahme in vorgekühltem Röhrchen und unmittelbare Zentrifugation). Das RAAS wird stark durch Diuretika beeinflusst, auch wenn diese zugleich die Vorlast des Herzens senken. Das Zytokininsystem wird daneben vor allem durch Entzündungsprozesse und Tumorerkrankungen aktiviert. Keine in der Tabelle 1.9 aufgeführten Mediatoren – mit Ausnahme der natriuretischen Peptide – werden in den Kardiomyozyten synthetisiert und sind insofern herzspezifisch.

Daher erscheinen nur in diesem Zusammenhang ANP und BNP sowie deren N-terminalen Fragmente (NT-pro ANP, NT-pro BNP) als Biomarker der Herzinsuffizienz praxistauglich.

Tabelle 1.9 Neurohumorale und immunmodulierende Systeme als Biomarker bei Herzinsuffizienz modifiziert nach Haass<sup>23</sup>

System	Mediator	Wesentliche Wirkung	Sensitivität	Spezifität
Sympathikus	Noradrenalin	Vasokonstriktion	++	0
RAAS	Renin, Plasma-Renin-Aktivität	Vasokonstriktion, Kochsalzretention	++	+
	Angiotensin II	Vasokonstriktion, Kochsalzretention	++	+
	Aldosteron	Kochsalzretention	+	+
Vasopressin	ADH	Vasokonstriktion, Wasserretention	+	+
Endothelin	ET-1, big-ET	Vasokonstriktion	+	0
Zytokine	TNF- $\alpha$	Immunmodulation, Kardiodepression	++	0
	Interleukin-6 (IL-6)	Immunmodulation	++	0
Natriuretische Peptide	ANP	Vasodilatation, Diurese, Natriurese	+++	++
	BNP	Vasodilatation, Diurese, Natriurese	+++	+++
	NT-pro BNP <sup>33</sup>		+++	+++

Die Serumkonzentration von Kreatinin und Harnsäure, sowie von Glukose und HbA1c sind unabhängige Risikoprädiktoren bei nachgewiesener Herzinsuffizienz. Aber auch die klassischen Marker der Myokardnekrose (Troponine, CPK) haben eine geringe Sensitivität und Spezifität bezügl. des Nachweises einer linksventrikulären Funktionsstörung, vor allem bei der Diagnostik einer chronischen Herzinsuffizienz.

Von einem Biomarker in der Herzinsuffizienzdiagnostik wird gefordert, dass er möglichst einen hohen negativ prädiktiven Wert hat (d.h. dass Normalwerte eine solche Erkrankung mit ziemlicher Sicherheit ausschließen).

Eine hohe Sensitivität eines Biomarkers geht in der Regel zulasten seiner Spezifität. Für einen geeigneten Parameter ist daher zu fordern, dass Sensitivität und Spezifität des Markers in einem günstigen Verhältnis zueinander stehen.

Biomarker für die Herzinsuffizienz sollen ausreichend lange im Blut zirkulieren. Bei kurzen Plasmahalbwertszeiten (unter 10min.) unterliegt der Marker zahlreichen Störeinflüs-



sen. Bei zu langen Halbwertzeiten (über 4h) ist damit zu rechnen, dass der Marker klinisch bedeutsame Veränderungen der Erkrankung nicht zuverlässig widerspiegelt. In Tabelle 1.10 sind die klinischen Anforderungen an einen praxistauglichen Biomarker für die Herzinsuffizienz aufgeführt.

Tabelle 1.10 Klinische Anforderungen an einen praxistauglichen Biomarker der Herzinsuffizienz modifiziert nach Haass<sup>23</sup>

Charakteristikum	Klinische Bedeutung
Möglichst hohe Spezifität	Eindeutigkeit von Diagnostik und Differentialdiagnostik
Möglichst hohe Sensitivität	Identifizierung auch von asymptomatischen Patienten
Hoher negativer prädiktiver Wert bei der Akutdiagnostik	Ausschlussdiagnostik
Hoher positiver prädiktiver Wert bei der Verlaufsbeurteilung	Einschätzung der Prognose
Ausreichende, aber nicht zu lange HWZ	Differenzierung klinisch bedeutsamer Änderungen
„Aussagekräftige“ Beeinflussung durch Medikation	Therapie und Verlaufskontrolle
Hohe Stabilität nach Blutentnahme	Einfache Präanalytik

### 1.3. Natriuretische Peptide

#### 1.3.1. Zusammensetzung, Wirkung, Synthese und Abbau natriuretischer Peptide

Natriuretische Peptide besitzen vasodilatorische, diuretische und vor allem natriuretische Eigenschaften, durch die sie die Flüssigkeitsretention des Körpers vermindern und dadurch Vorlast und Nachlast des Herzens senken können. Bislang sind vier Vertreter der natriuretischen Peptide bekannt, von denen zwei (ANP und BNP) inzwischen diagnostisch als Biomarker Bedeutung erlangt haben:

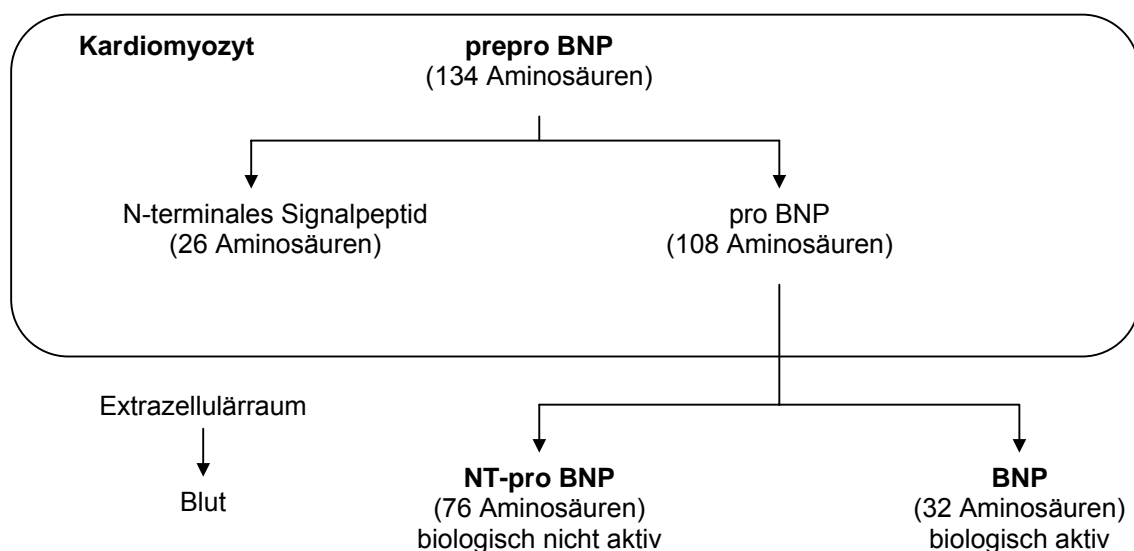
1. Das 1981 aus den Kardiomyozyten des Vorhofs und später auch aus dem Ventrikel isolierte atriale natriuretische Peptid ANP,
2. das 1988 zunächst im Gehirn nachgewiesene brain natriuretic Peptid BNP, das aber kardialen Ursprungs ist, und vor allem bei enddiastolischer Druckbelastung von den Kardiomyozyten des linken Ventrikels sezerniert wird,
3. das 1990 gefundene C-Typ natriuretische Peptid CNP endothelialen Ursprungs,

4. das seit 1988 bekannte Urodilatin, das in der Niere freigesetzt wird.

Alle vier natriuretischen Peptide bestehen in ihrer biologisch aktiven Form aus Aminosäureketten mit einer Ringstruktur, die mit einer stabilisierenden Disulfid-Brücke verbunden sind. Sie sind bis auf ihre Aminosäurezusammensetzung strukturhomolog. ANP und BNP sind die natürlichen Gegenspieler der bei der Herzinsuffizienz aktivierten vasoconstrktorischen und volumenretinierend wirksamen neurohumoralen Systeme (erhöhter Sympathikotonus, RAAS, ADH, Endothelin) mit ihren zentralen und peripheren Angriffspunkten. ANP und BNP binden zur Wirksamkeitsentfaltung an spezifische natriuretische Peptidrezeptoren vom A- und B-Typ. Diese sind transmembranöse Guanylatcyclase-Rezeptoren, die bei Aktivierung vermehrt zyklisches Guanylatmonophosphat GMP produzieren.<sup>23,29,67,68</sup>

Die Synthese der natriuretischen Peptide (ANP und BNP) erfolgt zunächst in Form von prepro-Peptiden in den Kardiomyozyten. Die Abbildung 1.7 zeigt den Synthesevorgang des BNP's. Aus den prepro BNP, das aus 134 Aminosäuren besteht, wird ein biologisch nicht aktives terminales Signalpeptid mit 26 Aminosäuren abgespalten. Das zurückbleibende pro BNP erfährt bei Freisetzung aus den Kardiomyozyten – aufgrund der größeren Muskelmasse vorwiegend aus dem linken Ventrikel – eine weitere Spaltung in das biologisch aktive C-Fragment mit 32 Aminosäuren und in das biologisch inaktive NT-terminale Fragment (NT-pro BNP) aus 76 Aminosäuren.<sup>23,29,68,110</sup>

Abbildung 1.7 Synthese des natriuretischen B-Typ Peptide modifiziert nach Haass<sup>23</sup>



Sowohl NT-pro BNP als auch BNP lassen sich – im Verhältnis 1:1 freigesetzt – im Plasma nachweisen. Die Plasmahalbwertszeit, die die Konzentration dieser Substanzen bestimmt, ist für NT-pro BNP höher als für BNP selbst. Die B-Typ natriuretischen Peptide haben eine längere Halbwertszeit als die natriuretischen Peptide vom A-Typ.<sup>50,72</sup>

Während ANP aus der Speichergranula der Kardiomyozyten des Vorhofs sezerniert wird, gelangt NT-pro BNP und BNP ohne Zwischenspeicherung direkt in das Plasma.<sup>23,68</sup>

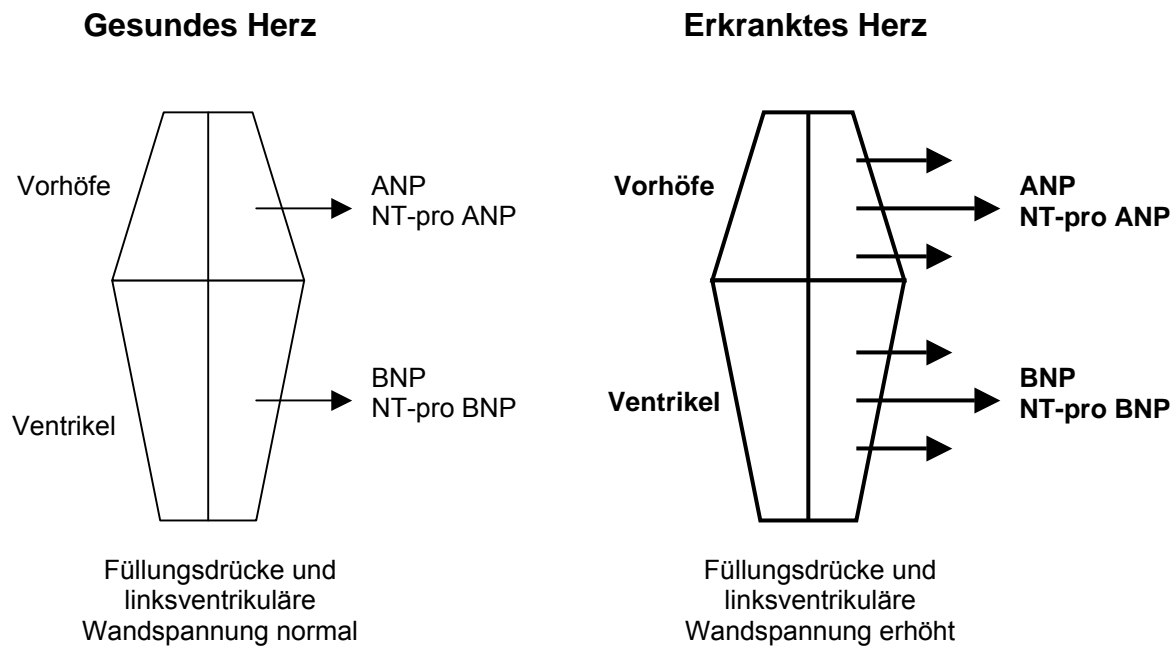
ANP und BNP werden durch Bindung an spezifische Clearing-Rezeptoren (C-Typ der natriuretischen Peptidrezeptoren) im Gefäßendothel eliminiert und durch Aufbrechen der Ringstruktur durch unspezifische neutrale Endopeptidasen abgebaut.<sup>23,68</sup>

### **1.3.2. Aussagekraft der BNP-Bestimmung**

Die Flüssigkeitsbalance und die Hämodynamik stimulieren aufgrund der Überdehnung des Myokards die Freisetzung von ANP und BNP. Die natriuretischen Peptide werden bei allen Krankheiten freigesetzt, die mit einer Ödembildung infolge von Salz- und Flüssigkeitsüberladung und daher mit einer erhöhten Vorhof- oder Ventrikelwandspannung einhergehen (Herz-, Nieren- und Lebererkrankungen).<sup>50</sup>

ANP spiegelt durch überwiegende Sezernierung im Vorhofbereich des Herzens den angespannten Volumenhaushalt des Organismus wider, während BNP-Freisetzung eher für eine erhöhte myokardiale Wandspannung spricht. Erfasst man beide Parameter bei der chronischen Herzinsuffizienz, so ist der BNP-Anstieg unter diesen pathophysiologischen Bedingungen verhältnismäßig höher als die dabei gering erhöhte ANP-Freisetzung. Daher eignen sich schon aufgrund ihrer längeren Plasmahalbwertszeit und höheren Konzentration NT-pro BNP und BNP besonders als biologische Marker einer Herzinsuffizienz (Abbildung 1.8).<sup>23</sup>

Abbildung 1.8 Freisetzung der natriuretischen Peptide aus Vorhöfen und Herzkammer des gesunden Herzens und bei Herzinsuffizienz modifiziert nach Haass<sup>23</sup>



Die NT-pro BNP- und die BNP-Plasmakonzentrationen unterliegen keinem circardialen Rhythmus. Submaximale Belastungen, wie der Sechs-Minuten-Geh-Test, beeinflussen nicht die Aussagekraft dieses Biomarkers, der aber unter Extrembelastung um 10 - 25% ansteigen kann.<sup>23</sup> Gezielte Untersuchungen zu einem Abbruchkriterium aufgrund des BNP-Anstieges unter ergometrischer Belastung liegen jedoch weder bei Gesunden noch bei herzkranken Patienten vor.

Während NT-pro BNP eine große Probenstabilität aufweist, findet sich bei der BNP-Plasmakonzentrationen im Vollblut ein geringerer, jedoch kontinuierlicher Konzentrationsabfall über die Zeit.<sup>23,70,71</sup>

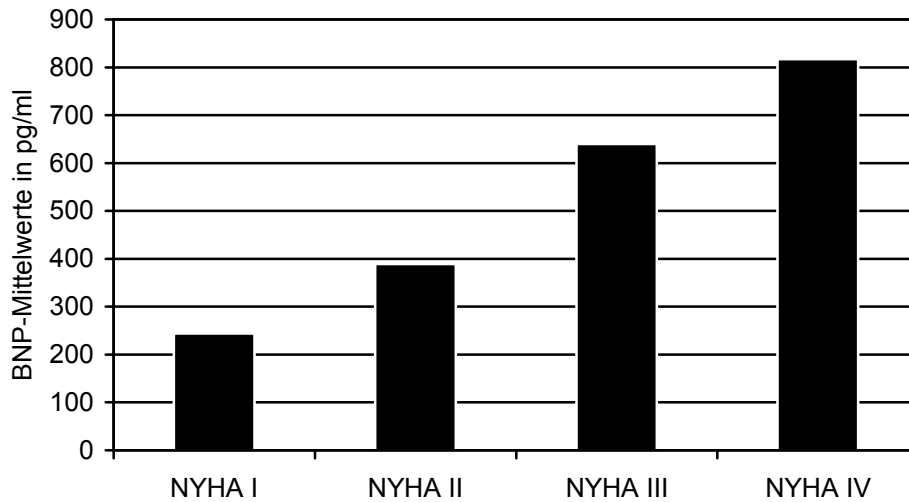
NT-pro BNP- und BNP-Werte unterliegen dennoch starken individuellen Schwankungen. Sie sind offenbar altersabhängig – die BNP-Konzentrationen nimmt auch bei Herzgesunden mit steigendem Alter zu.<sup>23,70,71</sup>

Frauen haben in der Regel eine höhere Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide als Männer, was vermutlich auf den Hormoneinfluss zurückzuführen ist.<sup>23</sup>

Bei adipösen Patienten hingegen liegt ein relativ niedriger BNP-Wert vor, obwohl ihr kardiovaskuläres Risiko eher höher ist, so dass eigentlich geschlechts- und altersabhängige sowie gewichtsadaptierte Cut off Werte für die Diagnostik einer Herzinsuffizienz zu fordern sind. Die BNP-Werte sind erhöht in Abhängigkeit des Schweregrades entsprechend den NYHA-Klassen (Abbildung 1.9), besonderes hoch aber bei akuter

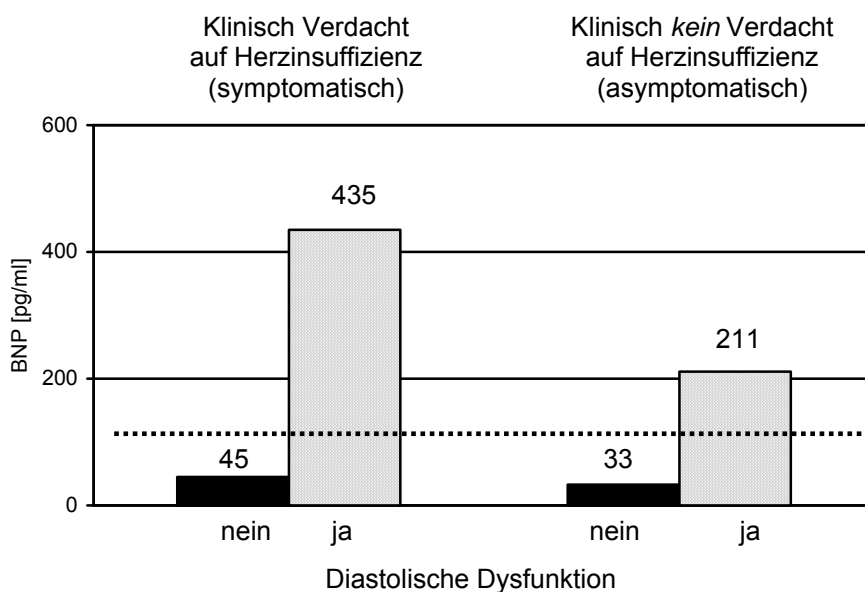
kardialer Dekompensation, auch wenn zuvor schon bei einer chronisch stabilen Herzinsuffizienz leicht erhöhte Biomarker vorlagen.<sup>110</sup>

Abbildung 1.9 BNP vs. NYHA Klassifikation modifiziert nach Maisel et al.<sup>32</sup>



Nicht nur bei systolischer Herzinsuffizienz, sondern auch schon bei einer diastolischen Funktionsstörung steigen die BNP-Werte leicht an, so dass im Verlauf einer Erkrankung auch eine solche bereits in den Anfangstadien verdachtsweise diagnostiziert werden kann (Abbildung 1.10).<sup>47</sup>

Abbildung 1.10 Plasmakonzentration von BNP in Abhängigkeit von Klinik und Nachweis einer isolierten diastolischen Funktionsstörung nach Lubien<sup>47</sup>



Sind systolische und diastolische Funktionsstörung miteinander kombiniert, so sind die erfassten BNP-Werte am höchsten. Sie betragen sogar mehr als die Summe der bei isolierten Funktionsstörungen erwarteten Plasmakonzentrationen.<sup>51</sup>

Berger et al. sind der Frage nachgegangen, ob bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (LVEF < 35%) ein Zusammenhang zwischen malignen Rhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien), die für den plötzlichen Herztod verantwortlich sind, und BNP-Werten besteht. Ein solcher Zusammenhang scheint evident, da intraventrikuläre Dehnung sowohl BNP freisetzt als auch das Auftreten dieser Rhythmusstörungen begünstigt. Bei retrospektiver Analyse des Patientenkollektivs zeigte sich, dass die Patienten, die an einem plötzlichen Herztod infolge einer ventrikulären Tachykardie verstarben, tatsächlich deutlich erhöhte BNP-Werte aufwiesen.<sup>6</sup>

Aber bereits unabhängig von der linksventrikulären Funktion finden sich bei Patienten mit der häufigsten Rhythmusstörung (absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern) im Vergleich zu Patienten mit Sinusrhythmus erhöhte BNP- und NT-pro BNP-Plasmakonzentrationen. Diese normalisierten sich nach der Rhythmisierung wieder. Die Höhe der BNP-Plasmakonzentration ist möglicherweise ein guter Indikator für die Rezidivwahrscheinlichkeit eines Vorhofflimmerns nach erfolgreicher Kardioversion.<sup>53</sup>

Im Zuge der Rekompensation fallen die BNP-Werte unter Umständen so weit ab, dass eine Überlappung mit den Plasmakonzentrationen scheinbar Gesunder möglich ist (Abbildung 1.11 und 1.12).<sup>24</sup>

Abbildung 1.11 Originalabbildung aus Cardio News: Hypothetische Verteilung von natriuretischen Peptid-Werten bei Patienten mit und ohne Herzinsuffizienz. Die Wertebereiche mit diagnostisch aussagekräftigen Peptid-Werten sind dunkel hinterlegt, dazwischen der „Graubereich“ mit starker Überlappung der beiden Gruppen (Darstellung als Whisker-Plot, Kasten Median und Interquartilsabstand, Linien: 10er und 90er Perzentile). Modifiziert nach Pfister<sup>24</sup>

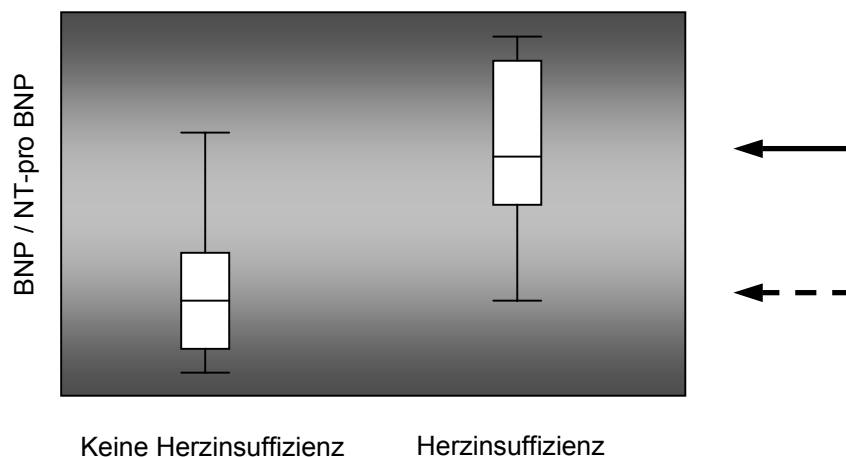
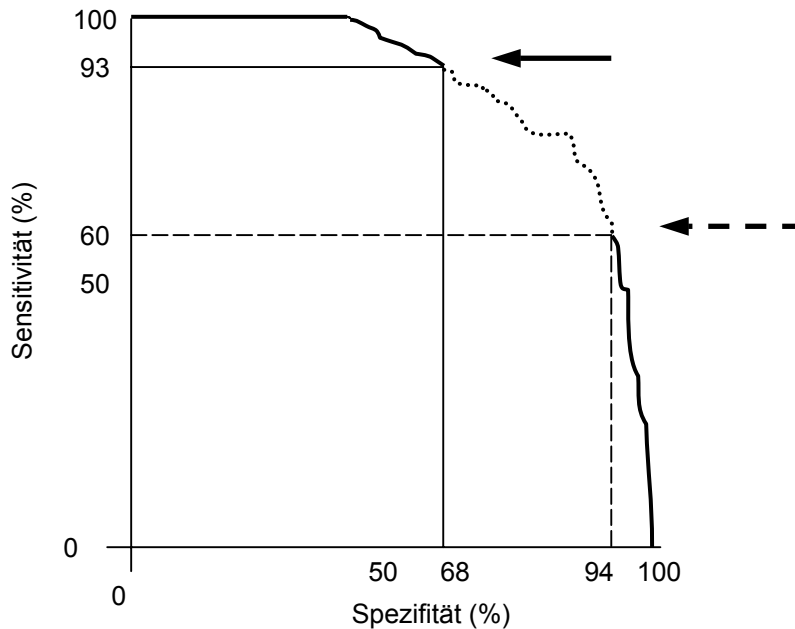


Abbildung 1.12 Originalabbildung aus Cardio News: Hypothetische ROC-Kurve für natriuretische Peptide bei der Diagnose Herzinsuffizienz, der schwarze Pfeil zeigt (wie auch in Abbildung 1.11) den allgemein verwendeten Grenzwert, der gestrichelte Pfeil zeigt einen potentiellen Grenzwert zum Einschluss der Herzinsuffizienz. Der gepunktete Wertebereich zwischen diesen Grenzen erlaubt keine sichere Aussage. Modifiziert nach Pfister<sup>24</sup>



Auffällig ist, dass es während der einschleichenden Betablockertherapie der Herzinsuffizienz zu einem NP-Anstieg kommt, woraus aber keine falschen Schlüsse für das Therapieregime gezogen werden dürfen.<sup>45</sup> Haben klinisch Gesunde deutlich erhöhte BNP-Werte, so tragen sie im Vergleich zur Normalpopulation jedoch ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko, was zur weiteren diagnostischen Abklärung zwingt.<sup>25,26</sup>

Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie sehen die Bestimmung der natriuretischen Biomarker bei unbehandelten Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz bei niedrig normalen Konzentrationen von BNP und NT-pro BNP vor.<sup>27</sup> Höhere BNP-Werte sind bei Patienten mit Niereninsuffizienz zu relativieren, da eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate die Konzentration der Biomarker anhebt, weil BNP und NT-pro BNP renal eliminiert werden, wobei die Konzentration des NT-pro BNP's einer größeren renalen Abhängigkeit unterliegt.<sup>28</sup> Ab einem Serumkreatininwert von 2,0mg/dl ist die Bestimmung der BNP-Werte in Bezug auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz nur noch bedingt aussagekräftig. Häufig finden sich auch erhöhte BNP-Werte bei Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen ohne manifeste Herzinsuffizienz (schon bei kompensierter Hypothyreose in der Anamnese).<sup>29</sup>

Unbestritten ist die BNP-Diagnostik bei der Abklärung einer akuten Atemnot.

Die Basel-Studie von Mueller et al. hat den Nutzen von BNP bei 452 Patienten untersucht, die sich mit dem Symptom der akuten Atemnot in der Rettungsstelle des Universitätsklinikums Basel vorstellten.<sup>30,31</sup> Durch eine BNP-Bestimmung konnte bei 225 Fällen als wegweisende Differenzierung der Dyspnoe zwischen kardialer oder pulmonaler Genese unterschieden werden. Bei den auf BNP hin untersuchten Patienten konnte das Zeitintervall bis zur Einleitung einer adäquaten Therapie von 90 auf 63 Minuten verkürzt werden. Die Notwendigkeit einer stationären Behandlung wurde von 85% auf 75% gesenkt, dabei besonders die Notwendigkeit für eine intensivmedizinische Behandlungsmaßnahme dieser Patienten (von 24% auf 15%). Die 30 Tages-Mortalität der BNP getriggerten Patientengruppe betrug 10%, die der Kontrollgruppe lag bei 12%. Allein aufgrund dieses Diagnoseregimes – der einschließenden BNP-Bestimmung bei Notfallpatienten mit akuter Dyspnoe in der Rettungsstelle – konnten ca. 2700 Schweizer Franken pro Fall eingespart werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in Bezug auf die Diagnostik der chronisch stabilen Herzinsuffizienz die natriuretischen Peptide eine hinreichende Sensitivität und eine etwas geringere Spezifität besitzen.<sup>110</sup> Ihr diagnostischer Einsatz ist entscheidend bei einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bei einer bekannten Grundkrankheit (KHK, Kardiomyopathie, Hypertonie, Diabetes mellitus) – vor allem, wenn diese sich verschlechtert (Tabelle 1.4). Bei akuter Dekompensationssymptomatik (Abklärung der Dyspnoe) verhilft ein diagnoseweisender BNP-Wert zur raschen Einleitung von Therapieschritten.<sup>30,31</sup>

Weiterhin hängt die Interpretation erhöhter BNP-Werte sehr von der Fragestellung ab, ob z.B. eine isolierte ventrikuläre Dysfunktion oder eine akute globale Dekompensation des Herzens beurteilt werden soll.<sup>24</sup>

### **1.3.3. BNP und Prognose der Herzinsuffizienz**

In den Übersichtsarbeiten von Levine et al.<sup>5</sup>, Berger et al.<sup>6</sup> sowie Harrison et al.<sup>4</sup> konnte gezeigt werden, dass Patienten mit erhöhten BNP-Werten im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik eine schlechtere Prognose haben, so dass das Risiko dieser Patienten an Hand dieses Biomarkers abgeschätzt werden kann.

Maisel et al.<sup>32</sup> fanden in der multizentrisch angelegten „Breathing Not Properly“-Studie mit 1586 Patienten mit Dyspnoe einen signifikanten Zusammenhang zwischen den BNP-Werten ihrer Patienten und dem Schweregrad der Herzinsuffizienz. Sie konnten an Hand der BNP-Werte zwischen Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz,



klinisch asymptomatischen Patienten mit nachgewiesener ventrikulärer Dysfunktion und Patienten ohne Vorliegen einer strukturellen Herzerkrankung differenzieren. An Aussagekraft waren die BNP-Werte allen anderen in dieser Studie geprüften klinischen und paraklinischen Parametern (EKG, Labor, körperliche Untersuchung) diagnostisch überlegen.

In einer Studie von Maisel et al.<sup>36</sup> wurde gezeigt, dass eine BNP-Werterhöhung einerseits mit einer signifikanten Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und einer Erhöhung des invasiv gemessenen pulmonalarteriellen Verschlussdrucks (Wedge Druck) einhergeht.

J.A. Doust et al.<sup>34</sup> haben im British Medical Journal eine Metaanalyse derjenigen Studien vorgenommen, die im Zeitraum Januar 1994 bis März 2004 zum Thema BNP-Bestimmung und Vorhersage von Tod und kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und asymptomatischen Patienten einschließlich der Bestimmung der Initialwerte und Veränderungen des Biomarkers unter Therapie durchgeführt worden sind. Sie bewerteten bei den multivariat ausgewerteten Studienprotokollen den prädiktiven Wert der BNP-Bestimmung im Vergleich zu den Parametern der echokardiographisch ermittelten linksventrikulären Auswurffraktion. Die Autoren fanden unter 35 identifizierten Studien 19 für diese Fragestellung geeignete Untersuchungen, die mittels der Bestimmung des BNP's – entweder in Form einer kontinuierlichen Messung über die Zeit oder Cut off bezogen – das relative Risiko für Tod und kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Herzinsuffizienz ermittelt haben. Die Metaanalyse ergab, dass ein Anstieg der BNP-Konzentration jeweils um 100pg/ml bei Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz das relative Risiko um 35% für das Eintreten des Herzodes erhöht. In der Arbeit wurden in 32 Studien mit Hilfe einer multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) Prädiktionsparameter für die Prognose kardiovaskulärer Ereignisse identifiziert. Davon war in neun MANOVA der BNP-Wert die einzige Variable, die das Signifikanzniveau für die Bestimmung des Überlebens herzinsuffizienter Patienten erreichte. Die übrigen Prognoseparameter für das Überleben der Herzinsuffizienzpatienten blieben hinter der Aussagekraft des BNP-Wertes zurück. In fünf Studien wurde dem prädiktiven Wert der BNP-Bestimmung bei asymptomatischen Patienten nachgegangen. Doust et al. folgern aus ihrer Metaanalyse, dass auch bei asymptomatischen Patienten mit erhöhten BNP-Werten über 200pg/ml ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht.<sup>34</sup>

Wang et al.<sup>25</sup> untersuchten bei 3346 Teilnehmern an der Framingham-Nachfolgestudie ohne Herz- und Niereninsuffizienz einen möglichen Zusammenhang zwischen den Plasmaspiegeln der natriuretischen Peptide – bestimmt an Hand des ANP's und BNP's – und der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. 119 asymptotische Teilnehmer dieser Studie waren innerhalb von 5,2 Jahren verstorben. Bei ihnen zeigte sich sowohl für ANP als auch für BNP ein logarithmischer Zusammenhang zwischen den Konzentrationen der natriuretischen Peptide und dem Risiko für die kardiovaskuläre Morbidität bzw. Mortalität. Bei einem BNP-Wert oberhalb des 80. Perzentils stieg das Risiko für das Ableben auf das 1,6-fache, für manifeste kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Apoplexie, Vorhofflimmern) auf das Doppelte und für das Auftreten einer Herzinsuffizienz sogar auf das Dreifache an. Die Untersucher schlussfolgerten daraus, dass die natriuretischen Peptide dem Auftreten manifester Symptome vorausgehen, und dass erhöhten BNP-Werten auch bei asymptotischen Patienten als Risikomarker für kardiovaskuläre Ereignisse Bedeutung beizumessen sei.

Maeda et al.<sup>35</sup> konnten in einer Studie an 108 herzinsuffizienten Patienten zeigen, dass auch unter optimaler medikamentöser Herzinsuffizienztherapie erhöhte BNP-Werte ein unabhängiger prognostischer Risikofaktor für die Morbidität und Mortalität der untersuchten Patienten ist.

In einer Therapiestudie an einem kleinen Patientenkollektiv verfolgten Maisel und Kazenegra<sup>36</sup> die Dynamik der BNP-Werte während der Rekompensation der Herzinsuffizienz und verglichen diese mit dem invasiv gemessenen pulmonalarteriellem Verschlussdruck (Wedge Druck) ihrer Patienten. Es wurde festgestellt, dass die klinische und symptomatische Besserung der Herzinsuffizienzpatienten mit einem BNP-Wertabfall und mit einem Absinken des Wedge Drucks einherging.

In der kürzlich von Logeart et al.<sup>37</sup> veröffentlichten französischen Studie wurde der BNP-Wert von Herzinsuffizienzpatienten kurz vor der Entlassung (sogenanntes Rekompensations-BNP) als prädiktiv für Ableben oder stationäre Wiederaufnahme innerhalb von sechs Monaten wegen Dekompensation gewertet. Ein BNP-Wert von über 350pg/ml vor der Entlassung erhöhte das Risiko dieses Endpunktes um den Faktor 5, ein BNP-Wert vor Entlassung über 700pg/ml sogar um den Faktor 15. Somit kann dieser Cut off Wert bei bereits rekompensierten Herzinsuffizienzpatienten als ein sicherer Indikator für ein in den nächsten 6 Monaten eintretendes kardiovaskuläres Ereignis gewertet werden.

Die prognostische Aussage der Erfassung von BNP-Werten während der Rekompensationstherapie bestätigen auch van Cheng et al. in ihrer Studie.<sup>38</sup> Sie fanden bei seriellen BNP-Messungen an 70 männlichen dekompensierten Herzinsuffizienzpatienten dauerhaft erhöhte (bisweilen sogar steigende) BNP-Werte, wenn diese – zwar klinisch verbessert – innerhalb von 30 Tagen nach ihrer Klinikentlassung erneut rehospitalisiert werden mussten. Bei Patienten, die innerhalb von 30 Tagen nach ihrem Klinikaufenthalt nicht wieder aufgenommen werden mussten, konnten die BNP-Werte durch die Therapie gesenkt werden, und sie fanden sich bei der anschließenden ambulanten Kontrolle in einzelnen Fällen sogar weiter erniedrigt. Diese Dynamik des BNP-Wertverlaufs unter dem Therapiemonitoring bestimmt in entscheidendem Maß die Prognose der Herzinsuffizienzpatienten.<sup>38</sup>

In einer Therapiestudie von Troughton et al.<sup>39</sup> konnte an einem kleinen Patientenkollektiv gezeigt werden, dass eine Therapieoptimierung der Herzinsuffizienzbehandlung nach BNP-Werten eine günstigere Prognose für dieses Patientenkollektiv bietet als eine nach konventionellen Kriterien ausgerichtete Herzinsuffizienzbehandlung einer Kontrollgruppe.

In einer von Rothenburger<sup>40</sup> vorgestellten Untersuchung wurde der Frage nachgegangen, ob NT-pro BNP ein geeigneter Marker für die Identifizierung von Patienten mit einem erhöhten postoperativen Risiko in Zusammenhang mit dieser aortokoronaren Bypass-Operation ist. Die aortokoronare Hochrisiko-Bypassoperation hat sich in den letzten Jahren immer mehr als Alternativverfahren zur Herztransplantation bei Vorliegen einer ischämischen Kardiomyopathie etabliert. Über einen Zeitraum von acht Jahren wurden 140 Patienten in die Studie eingeschlossen, die zunächst einer Herztransplantation zugewiesen waren, dann aber wegen Spendermangels einer Hochrisiko-Bypass-Operation unterzogen wurden. Vor dem Eingriff hatten alle Patienten eine im Echokardiogramm nachgewiesene herabgesetzte linksventrikuläre Auswurffraktion mit einer EF unter 20%. Während des Beobachtungszeitraums verstarben 29% dieser Patienten. Bei den Überlebenden hatten sich die linksventrikuläre Pumpfunktion und die NYHA-Klasse signifikant verbessert. Der mittlere NT-pro BNP-Wert dieses Patientenkollektivs betrug bei der Nachuntersuchung  $897 \pm 364$  pg/ml. Patienten, die postoperativ unter diesem Mittelwert blieben, hatten deutlich weniger Risikofaktoren. Sie hatten ihr Körpergewicht signifikant reduziert und den Nikotinabusus aufgegeben. Sie waren klinisch gebessert (weniger APS-Anfälle) und ihre kardiopulmonale Leistung (bestimmt mittels der maximalen Sauerstoffaufnahme in der Spiroergometrie) hatte sich signifikant erhöht. Patien-

ten, die in der Katamnese nach der Bypass-Operation NT-pro BNP-Werte oberhalb dieses Mittelwertes aufwiesen, hatten einen schlechter eingestellten arteriellen Hypertonus und im Vergleich zur anderen Gruppe deutlich höhere Blutfettwerte. In dieser Gruppe fanden sich mehr Patienten mit einer Hyperurikämie und einer Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention. Die Raten für die Re-Hospitalisation, Re-Infarkt und Re-Intervention waren in dieser Patientengruppe mit einem BNP-Wert oberhalb des festgelegten Cut off's signifikant höher. Der Autor folgert aus dieser Untersuchung, dass die natriuretischen Peptide geeignet sind, ein Hochrisikokollektiv für eine aortokoronare Bypass-Operation zu identifizieren und dass postoperative Patienten mit einem erhöhten BNP-Wert (Cut off über 1000pg/ml) einer engmaschigen Verlaufskontrolle unterzogen werden müssen.

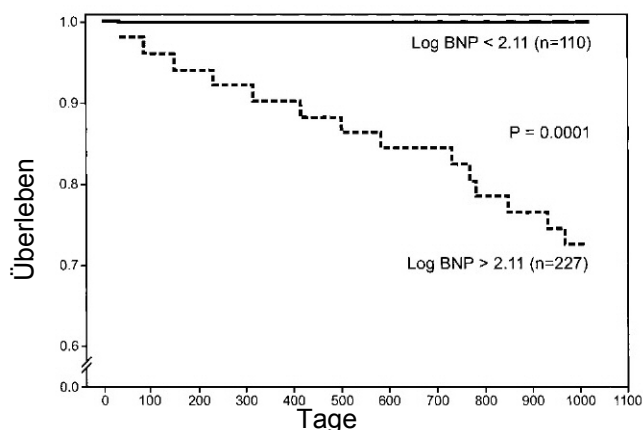
Interessante, zum Teil auch widersprüchliche Ergebnisse zu den BNP-Konzentration liegen von einer Nachuntersuchung an 105 stabilen herztransplantierten Patienten vor, die echokardiographisch nach dem Eingriff eine normale linksventrikuläre Funktion aufwiesen.<sup>41</sup> Die multivariate Analyse dieser Patienten ergab eine signifikante positive Korrelation mit dem Geschlecht des Empfängers (weiblich), mit der Posttransplantationszeit, mit dem Alter des Spenders, den angiografischen Zeichen einer Transplantationsvaskulopathie und mit der Serumkreatininkonzentration. Kein Zusammenhang konnte zwischen den BNP-Werten und dem Geschlecht des Spenders, dem Empfängeralter, der Cyclosporin-A-Konzentration im Serum, dem Pulmonalarteriendruck und der Abstoßungsanamnese gefunden werden. Damit interferieren bei den BNP-Spiegeln herztransplantierten Patienten bekannte Aussagen über die Parameterabhängigkeit vom Geschlecht und von den Retentionsparametern mit Spenderdaten wie dem Alter des Spenders. In der Nachkontrolle herztransplantierten Patienten interessierte neben der BNP-Erhöhung parallel zur Zeit nach der Transplantation die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Transplantationsvaskulopathie, für die die natriuretischen Peptide bei intraindividuelle Verlaufskontrolle unter Berücksichtigung interindividueller Unterschiede eine Aussage liefern können.

Ein Fallbericht zur BNP-getriggerten Herzinsuffizienztherapie steuert M. Lefkovits<sup>42</sup> im Schweizer Medizinischen Forum 2004 bei. Der Autor beschreibt einen 72jährigen Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie, der trotz einer mit Compliance behafteten adäquaten medikamentösen Therapie sechsmal innerhalb von acht Monaten wegen einer kardialen Dekompensation hospitalisiert werden musste. Während der kardialen Dekompensation fanden sich bei ihm BNP-Werte von 1300pg/ml und eine Ejektions-

fraktion in der Echokardiographie um 10%. Klinisch konnte die Dyspnoe des Patienten im NYHA-Stadium IV durch die medikamentöse Therapie nur gering gebessert werden. Erst nachdem bei bestehendem Linksschenkelblock dem dekompensierten Patienten ein biventrikulärer Schrittmacher implantiert wurde, besserte sich die Symptomatik, und die BNP-Werte fielen auf 545pg/ml ab. Ein Jahr nach der Schrittmacherimplantation war der Patient noch im Stadium der stabilen chronischen Herzinsuffizienz (NYHA II) mit einem bis auf 130pg/ml gefallenem BNP-Wert. Aus diesem Fallbericht ist möglicherweise erkennbar, dass bleibend hohe BNP-Werte einen medikamentös austherapierten Zustand der Herzinsuffizienz anzeigen, in dem unter Umständen kardiochirurgische Maßnahmen angezeigt sein könnten.

In der bereits erwähnten Arbeit von Berger et al.<sup>6</sup> wurde gefunden, dass ein BNP-Wert oberhalb von 130pg/ml ein Hochrisikopatientenkollektiv identifiziert, das bei herabgesetzter linksventrikulärer Pumpfunktion in Bezug auf den plötzlichen Herztod infolge ventrikulärer Tachykardie besonders gefährdet ist und daher von einer ICD-Implantation profitiert (Abbildung 1.13).

Abbildung 1.13 Kaplan-Meier-Kurve, die die kumulativen Überlebensraten von 337 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz abbildet, eingeteilt in zwei Gruppen, entsprechend der BNP-Plasmakonzentration; Patienten mit einem Log-BNP > 2,11 ( $\approx 130$ pg/ml) unterschieden sich signifikant von Patienten mit BNP-Werten unterhalb dieses Cut off nach Berger et al.<sup>6</sup>



Der in der Einführung der Arbeit gegebene Literaturüberblick legt das Heranziehen von BNP-Werten bei der Herzinsuffizienzdiagnostik vor allem bei akut dekompensierten Patienten nahe.

Unter den natriuretischen Peptiden korrelieren die BNP-Werte gut mit den klinischen Zeichen und den bei der diagnostischen Bildgebung erhobenen Befunden der Herz-

suffizienz; im Akutstadium – in dem eine schnelle Diagnostik- und Therapieentscheidung erforderlich ist – scheinen die BNP-Werte besonders aussagekräftig zu sein.

Es bleiben aus den referierten Studien noch offene Fragen:

Sind unter der Behandlung herzinsuffizienter Patienten abfallende BNP-Werte ein Indikator für den Therapieerfolg?

Inwieweit korrelieren die BNP-Werte mit den klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz, die im Therapieverlauf gebessert werden sollen?

Gibt die Verlaufskontrolle der BNP-Werte bei herzinsuffizienten Patienten Auskunft über die Prognose der Erkrankung?

Läßt sich anhand der BNP-Werte die Therapie herzinsuffizienter Patienten steuern und gegebenenfalls optimieren?

Welche Cut off Werte bei der BNP-Bestimmung bieten sich differenziert für die oben genannten Fragestellungen an?

Spiegeln veränderte BNP-Werte auch eine Veränderung des Risikoprofils der untersuchten Patienten wider – soweit dieses beeinflusst werden kann?

Mit welchen anderen klinischen und paraklinischen Parametern korrelieren die BNP-Werte der herzinsuffizienten Patienten, und wie ist die Aussagekraft für die einzelnen Fragestellungen im Vergleich mit diesen?

Aus diesen Fragestellungen leiten sich die folgenden Hypothesen ab.

## 2. Hypothesen

- 2.1. Bei erfolgreich behandelter Herzinsuffizienz sinken die BNP-Werte im Behandlungsverlauf.
- 2.2. Die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten geht mit einem Absinken ihrer BNP-Werte einher.
- 2.3. Der BNP-Wertabfall und die Verbesserung der klinischen Einschätzung bilden den Behandlungsverlauf der Patienten gleichermaßen gut ab.
- 2.4. An Hand der BNP-Werte bei Aufnahme ist eine Abschätzung des Therapieverlaufs möglich.
- 2.5. Im Vergleich zu anderen klinischen Parametern geben die BNP-Werte der Patienten am besten die Prognose des Therapieprozesses wider.

### 3. Methodik

Die statistische Auswertung wurde mit dem Programm SPSS 11.5 für Windows durchgeführt. In den ersten Schritten erfolgte zunächst die Auswertung der deskriptiven Statistik mit Prüfung auf Normalverteilung mittels parametrischen und nicht parametrischen Tests (Chi-Quadrat, T- und U-Test). Zur weiteren Überprüfung der Hypothesen stand uns dann die bivariate Korrelation nach Pearson und Kendall Tau, lineare Regression, Diskriminanzanalyse und das allgemeine lineare Modell der Messwertwiederholung zur Verfügung.

#### 3.1. Studiendesign

Die Birth-Studie war geplant als eine prospektive Beobachtungsstudie über acht Monate mit einem Patientenumfang von 100 Patienten.

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Akut aufgetretene Herzinsuffizienz im NYHA Stadium III oder IV</li> <li>- Akute Redekompensation im NYHA Stadium III oder IV</li> </ul>
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alter unter 18 Jahre</li> <li>- Geschäftsunfähigkeit des Patienten</li> <li>- Akutes Koronarsyndrom, ST-Hebungsinfarkt, NSTEMI</li> <li>- Anämie mit einem Hb &lt; 10g/dl</li> <li>- Herzoperation in den letzten vier Wochen vor Klinikaufnahme</li> <li>- Manifestes (aktuell behandlungsbedürftiges) Malignom</li> <li>- Aktuelle Teilnahme des Patienten an einer weiteren Studie</li> </ul>
Abbruchkriterien	<p><u>Allgemein:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zu geringe Patientenrekrutierung</li> </ul> <p><u>Individuell:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zurückziehen der Einwilligungserklärung des Patienten</li> <li>- Nichtteilnahme am Follow up (Noncompliance des Patienten, Patient verzogen, Tod aus nichtkardialer Ursache)</li> </ul>

Für das Studiendesign wurde zwei Endpunkte definiert:

#### 1. Primäre kardiale Endpunkte:

- Rehospitalisierung im Untersuchungszeitraum wegen erneuter Dekompensation oder auch Infarkt, interventionellen Eingriffen oder Herzoperation
- kardiovaskulärer Tod



## 2. Sekundäre Endpunkte:

- Verbesserung der NYHA-Klassen
- Abnahme des Herzinsuffizienzscore
- Verbesserung der Belastbarkeit mittels des Sechs-Minuten-Geh-Test
- Anstieg der Ejektionsfraktion

### 3.2. Patientenkollektiv

Es wurden schließlich 157 Patienten in der Notaufnahme des Rudolf-Virchow-Klinikums gescreent – 99 Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz erfüllten die Einschlusskriterien.

Hinsichtlich der Variable Geschlecht (45 Frauen und 54 Männer) war die Stichprobe homogen ( $\chi^2(1)=0,818; p>0,05$ ). Patienten im Alter zwischen 38 und 94 Jahren (Variable Alter ist normal verteilt: Kolmogorov-Smirnov-Test  $M=74,1$ ;  $SD=10,4$ ;  $z=0,790$ ;  $p>0,05$ ) konnten im Zeitraum zwischen Januar 2004 bis März 2005 in die prospektive Beobachtungsstudie aufgenommen. Alle Patienten wurden in der internistischen Notaufnahme der Charité vom diensthabenden Arzt laut Studienprotokoll ausgewählt und für die Studie rekrutiert.

Jeder Patient wurde vor Einschluss der Studie ausführlich über den Inhalt der Studie und über den Ablauf informiert und erklärte sich in schriftlicher Form mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.

Die Ethikkommission bestätigte am 9. Oktober 2003 die BIRTH-Pilotstudie als ethisch vertretbar und willigte dem Vorhaben unbedenklich ein (Vorgansnummer: 159/2003).

Die Hospitalisationsdauer der Herzinsuffizienzpatienten betrug zwischen 3 und 38 Tagen, im Mittel 12,36 Tage ( $SD=7,188$ ). Männer und Frauen unterschieden sich in der Liegedauer nicht ( $M_{\text{Frauen}}=11,36$ ;  $SD=7,01$  /  $M_{\text{Männer}}=13,20$ ;  $SD=7,29$  /  $t(97)=-1,278$ ;  $p>0,05$ ).

Die Tabelle 3.1 beschreibt die geschlechts- und alterbezogene Zusammensetzung des Patientenkollektivs. Die Frauen waren im Mittel älter als das Kollektiv der Männer ( $M_{\text{Frauen}}=77,9$ ;  $SD=9,5$  /  $M_{\text{Männer}}=71,0$ ;  $SD=10,1$  /  $t(97)=3,458$ ;  $p<0,01$ ).

Tabelle 3.1 Geschlechts- und altersbezogene Zusammensetzung des Patientenkollektiv

	Frauen	Männer
< 40 Jahre	0	1
41-50 Jahre	0	0
51-60 Jahre	2	3
61-70 Jahre	11	24
71-80 Jahre	9	16
81-90 Jahre	20	9
> 91 Jahre	3	1

Es wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme umfangreiche diagnostische Parameter sowie anamnestische Daten der Patienten in einem Basisdatenregister dokumentiert. Bei allen Patienten wurde eine ausführliche kardiovaskuläre Anamnese erhoben. Die Tabelle 3.2 zeigt die aktuellen kardialen Grundkrankheiten, Risikofaktoren und Begleiterkrankungen der Patienten bei Aufnahme.

Tabelle 3.2 Geschlechtsunterschiede der anamnestischen Daten und Risikofaktoren der Patienten bei Aufnahme

Risikofaktoren und Begleiterkrankungen (N)	
Herzinsuffizienz in der Anamnese (84)	$\chi^2(1)=8,509^*$
Vorangegangene Dekompensation (50)	$\chi^2(1)=1,212$
Aktuell Raucher (15)	$\chi^2(1)=10,728^{**}$ ; $\varphi=0,329$
Hyperlipoproteinämie (57)	$\chi^2(1)=10,433^*$
Arterieller Hypertonus (97)	$\chi^2(1)=2,449$ ; $\varphi=0,157$
Diabetes mellitus (44)	$\chi^2(1)=0,165$
KHK (60)	$\chi^2(1)=3,115$
Herzinfarkt in der Anamnese (45)	$\chi^2(1)=9,131^{**}$
DCM (6)	$\chi^2(1)=0,378$ ; $\varphi=0,062$
Kreatininwerterhöhung bei Aufnahme <sup>+</sup> (60)	$\chi^2(1)=0,276$

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

<sup>+</sup> Frauen: Kreatinin > 1,00 mg/dl; Männer: Kreatinin > 1,20 mg/dl bei Aufnahme.

Die Variablen Herzinsuffizienz in der Anamnese, durchgemachter Herzinfarkt, aktueller Raucherstatus und Hyperlipoproteinämie waren bei den Männern unserer Stichprobe stärker vertreten als bei den Frauen.

Tabelle 3.3 und 3.4 beschreibt das Patientenkollektiv über die erhobenen klinischen und paraklinischen Parameter bei Aufnahme.

Tabelle 3.3 Geschlechtsunterschiede von klinischen Parameter

	Frauen	Männer	
Gewicht in [kg]	M=74,9; SD=17,2	M=87,1; SD=18,0	t(94)=-3,450**
BMI	M=27,9; SD=5,1	M=29,9; SD=5,9	t(94)=-1,856
NYHA	M=3,68; SD=0,5	M=3,68; SD=0,5	Z=-0,818
Killip	M=2,15; SD=0,6	M=2,16; SD=0,5	Z=-0,699
CCS	M=1,88; SD=0,9	M=1,88; SD=0,9	Z=-0,492
HFS	M=3,42; SD=0,9	M=3,42; SD=0,9	Z=-0,711

\*\* p&lt;0,01

Tabelle 3.4 Blutdruck und Herzfrequenz der Patienten bei Aufnahme

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Blutdruck systolisch	100	215	150,08	25,240
Blutdruck diastolisch	50	139	85,85	17,973
Herzfrequenz	59	177	91,08	24,836

Bezüglich der erfassten Hausmedikation unterschieden sich Frauen und Männer in der Gabe von Digitalis, Clopidogrel und CSE-Hemmern. Männer gaben im Mittel mehr Digitalispräparate, Clopidogrel und CSE-Hemmer in ihrer Hausmedikation an (Tabelle 3.5).

Tabelle 3.5 Vormedikation des Patientenkollektives geschlechtsspezifisch

Vormedikation (N)	
Hausmedikation (94)	$\chi^2(1)=0,63$ ; $\varphi=-0,025$
Betablocker (59)	$\chi^2(1)=2,467$
Nitrate (22)	$\chi^2(1)=0,236$
ASS (50)	$\chi^2(1)=0,012$
Clopidogrel (12)	$\chi^2(1)=2,304$ ; $\varphi=0,202^*$
ACE-Hemmer (64)	$\chi^2(1)=0,001$
AT-1 Antagonist (14)	$\chi^2(1)=0,624$
CSE-Hemmer (43)	$\chi^2(1)=5,099^*$
Antidiabetika (30)	$\chi^2(1)=0,026$
Diuretika (70)	$\chi^2(1)=0,650$
Ca-Antagonist (25)	$\chi^2(1)=2,854$
Digitalis (24)	$\chi^2(1)=5,346^*$

\* p&lt;0,05

Die Herzinsuffizienzbehandlung der Patienten erfolgte nach dem leitlinienbasierten Therapiestandard der Med. Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Campus Virchow-Klinikum und Campus Buch ([www.charite.de/kardiologie](http://www.charite.de/kardiologie)).

### 3.3. Untersuchungsumfang

Bei jedem Patienten wurde noch in der Notaufnahme Blut für den aktuellen BNP-Wert abgenommen. Neben dem zu untersuchenden Parameter BNP in pg/ml wurden Hämoglobin (Hb in g/dl), Hämatokrit (HK in l/l), Leukozyten (Leukos in /nl), Kreatinin (Krea in mg/dl), Aspartataminotransferase (AST in mg/dl), C-reaktives Protein (CRP in mg/dl), Troponin I (Trop. I in µg/l), Kreatininkinaseaktivität (CK-activity in U/L), Homocystein (HCY in µmol/l) und D-Dimer (in mg/ml) kontrolliert. Das Minimum, das Maximum, den Mittelwert sowie die Standardabweichung der erhobenen zusätzlichen Laborparameter gibt die Tabelle 3.6 wieder.

Tabelle 3.6 Erhobene zusätzliche Laborparameter mit Minimum, Maximum, Mittelwert und Standardabweichung bei Aufnahme

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Kreatininkinase in [U/L]	24	1039	109,89	116,783
Troponin in [µg/L]	0,00	5,50	0,1051	0,57767
Leukozyten in [/nL]	1,4	78,0	9,250	7,5905
Hämoglobin in [g/dL]	9,1	16,8	12,927	1,7732
Hämatokrit in [l/l]	0,29	0,51	0,3894	0,05000
Kreatinin in [mg/dL]	0,48	3,33	1,3310	0,54111
AST in [mg/dl]	12	264	39,91	29,651
CRP in [mg/dL]	0,05	23,06	2,1885	3,16910
Homocystein in [µmol/l]	5,63	35,90	16,4617	5,63995
D-Dimer in [mg/ml]	0,14	2,23	0,8667	0,76941

Die weitere Bestimmung der BNP-Werte der Patienten erfolgte am Tag 1, 2, 3, 5, und 10 sowie vor Entlassung. Außerdem wurden Proben (EDTA-Plasma und Citrat) der jeweiligen Entnahmezeitpunkte bearbeitet und in der zentralen Serumbank des BMBF Kompetenznetzes gelagert. Alle Blutproben wurden durch Venenpunktion gewonnen und unmittelbar nach Entnahme in das Akutlabor des Virchowklinikums Berlin für die Analyse von BNP, Blutbild, Elektrolyte, Retentions- und Entzündungsparameter sowie Herzenzyme geschickt. Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte nach anerkannten Standardmethoden der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie.

Die klinische Evaluierung und Dokumentation des Herzinsuffizienzstatus durch den Studienarzt erfolgte ebenfalls am 1., 2., 3., 5., 10.Tag und vor Entlassung. Sie orientierte sich an den Kriterien der New York Heart Association (NYHA), der Killip-Klassifikation und den Framinghamkriterien zur Diagnose dekompensierter Herzinsuffizienz.<sup>8</sup> Aus diesen wurden täglich ein standardisierter Herzinsuffizienz Score ermittelt (Tabelle 3.7).<sup>8,39</sup>

Tabelle 3.7 Standardisierter Herzinsuffizienz Score adaptiert nach den Framingham-Kriterien zur Diagnose der Herzinsuffizienz

Symptom	Wert
Orthopnoe	0,5
Paroxysmale nächtliche Dyspnoe	1,0
Reduzierte Leistungsfähigkeit	0,5
Sinustachykardie in Ruhe (<100/min)	0,5
Jugularvenenstauung ( $\geq 4$ cmH <sub>2</sub> O)	0,5
Positiver hepatojugulärer Reflex	1,0
Dritter Herzton	1,0
Basale Rasselgeräusche	1,0
Hepatomegalie	0,5
Periphere Ödeme	0,5

Bei Aufnahme wurden Größe und Gewicht des herzinsuffizienten Patienten bestimmt und eine einarmige Blutdruckmessung vorgenommen.

Am Aufnahmetag wurde bei allen Patienten ein 12-Kanal-EKG abgeleitet mit Erfassung des Grundrhythmus, Herzfrequenz, Beurteilung von Rhythmusstörungen und Reizleitungsstörungen, sowie der Repolarisation (ST-Hebung, ST-Senkung).

Weiterhin wurde innerhalb von 24 Stunden und nach Möglichkeit vor Entlassung eine transthorakale Echokardiographieuntersuchung mit folgenden Parameter veranlasst (Tabelle 3.8):

Tabelle 3.8 Parameter der transthorakalen Echokardiographie

Aorta asc. Durchmesser in [mm]
linker Vorhof Durchmesser in [mm]
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) in [mm]
Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser (LVESD) in [mm]
Septum Durchmesser (LVSD) in [mm]
Linksventrikulärer enddiastolischer Wanddurchmesser (LVEWD) in [mm]
Aortenstenose
Aorteninsuffizienz
Mitralklappenstenose
Mitralklappeninsuffizienz
Pulmonalklappenstenose
Pulmonalklappeninsuffizienz
Trikuspidalklappenstenose
Trikuspidalklappeninsuffizienz
Ejektionsfraktion in [%]

Ergänzend wurden parallel zur BNP-Messung wiederholt der Sechs-Minuten-Geh-Test zur quantitativen Erfassung der Leistungsfähigkeit durchgeführt.<sup>33</sup>

Jeder Patient musste auf einer standardisierten gemessenen Strecke sechs Minuten allein bzw. mit dem Studienarzt seine Belastung und Ausdauer objektivieren. Die gemessene Gehstrecke, die der Patienten in sechs Minuten zurückgelegt hat, ist ein Kriterium für eine Leistungseinschätzung des Patienten.<sup>83</sup>

Bei Aufnahme wurden jeweils ein Minnesota Living With Heart Failure und ein SF 36 Fragebogen zur Beurteilung der Lebensqualität erfasst.<sup>54,55</sup> Die in diesem Fragebogeninventar erhobenen Daten, die die Lebensqualität der einzelnen Patienten einschätzen soll, wurden jedoch in dieser Arbeit nicht ausgewertet.

Ein telefonisches Follow-up der Patienten erfolgte nach einem Monat und nach acht Monaten. In diesem wurde der primäre Endpunkt der Studie erfasst und die aktuell eingenommene Medikation zum Vergleich mit der Therapie bei Entlassung erfragt. Aufgrund der aktuellen erfragten Symptomatik wurde eine Einteilung der diagnostizierten Herzinsuffizienz in die NYHA-Klassen vorgenommen (Tabelle 3.9).

Tabelle 3.9 vorgegebener Prüfplan

Patienten: 100 Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz  
 Einschlussdauer: 12 Monate

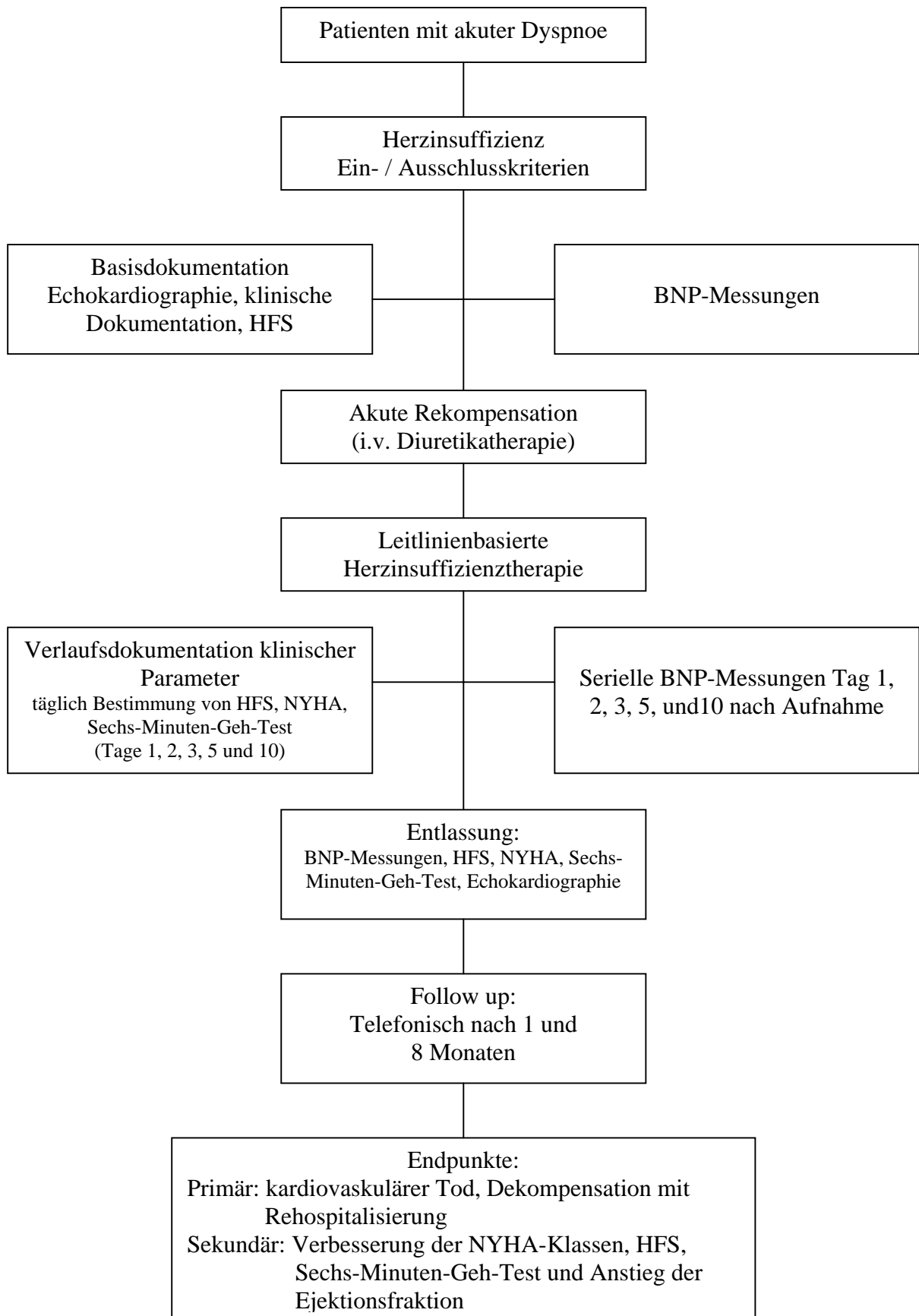
	Aufnahme	1.-10.Tag	Entlassung	1. Monat	8. Monat
Diuretische Therapie	i.v. akute Rekompen- sation	symptomatisch		Kontrolle, ggf. Optimie- rung in Absprache mit Hausarzt	
Leitlinienbasierte Herzinsuffizienz- therapie Symptomerfas- sung <sup>1</sup>	im Anschluß an akute Rekomensation			Kontrolle, ggf. Optimie- rung in Absprache mit Hausarzt	
EKG	X				
Echo	Binnen 24h		X		
Troponin, CRP	X				
BNP	X	X*	X		
Homocystein	X	X*	X		
6-Minuten-Geh- Test		X*	X		
Gewicht	X	X*	X		
Zusätzliche Laborparameter**	X**	X**	X**		
Klinische Dokumentation	X	X	X	X	X
Follow up				telefonisch	telefonisch

\*serielle Messungen an den Tagen 1, 2, 3, 5 und 10 nach Aufnahme,

\*\* Backup-Samples (zentrale Probenbank des BMBF Kompetenznetzes Herzinsuffizienz);

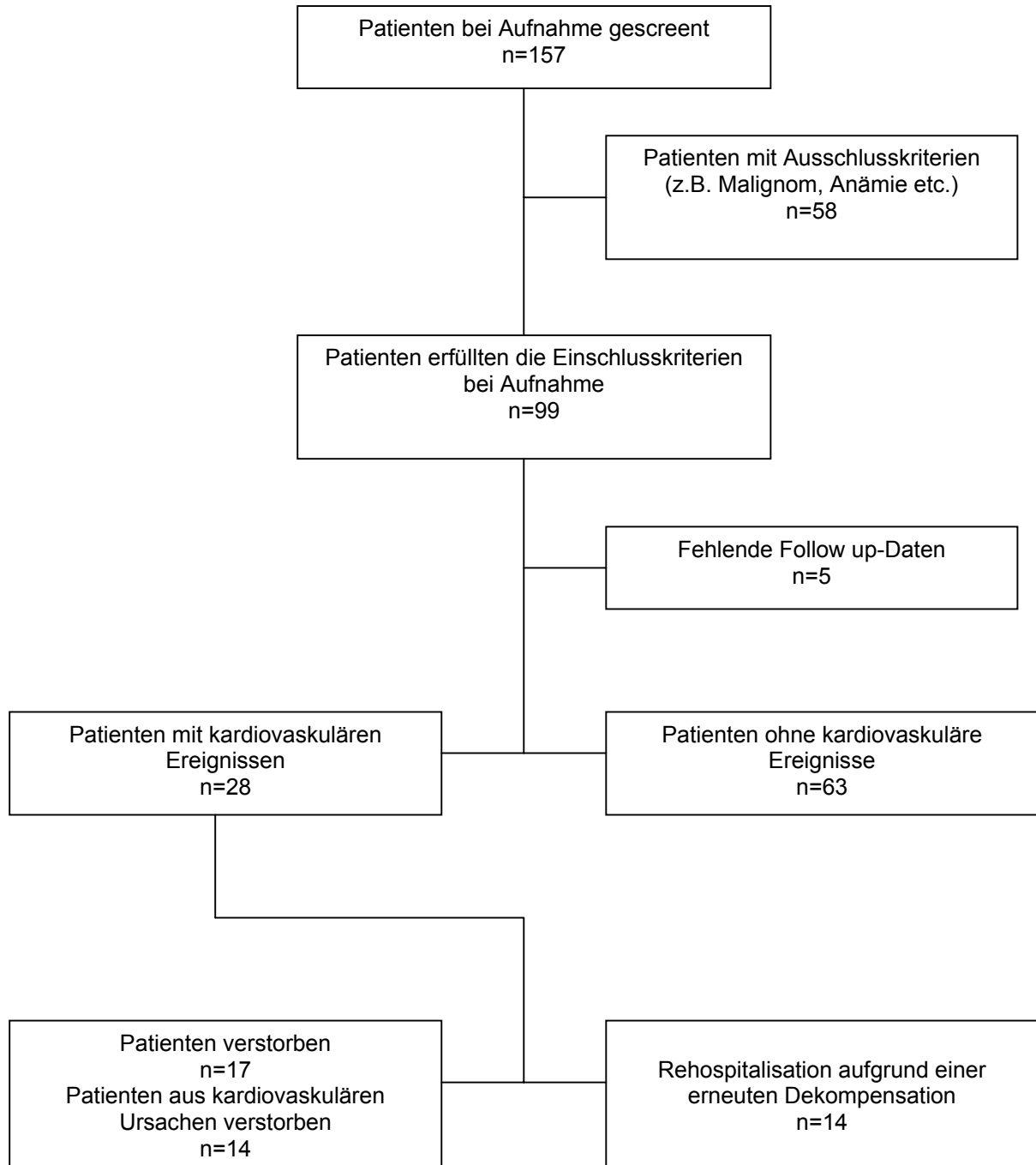
<sup>1</sup>siehe auch Tabelle 3.3 und 3.7

## Ablauf der Untersuchung





## Flow Chart



### 3.4. Bestimmung des B-Typ natriuretischen Peptids

Die Messung der BNP-Werte wurde mit dem ADVIA Centaur der Firma Bayer durchgeführt, welcher laut Herstellerangaben eine Sensitivität von  $< 2,0-5000\text{pg/ml}$  aufweist. Für die Durchführung der Messung wurden  $100\mu\text{l}$  EDTA Plasma benötigt.

#### 3.4.1. Messprinzip

Die Chemilumineszenz ist eine chemische Reaktion, bei der Energie in Form von Licht freigesetzt wird.<sup>75,76,77,78,79</sup> In Kombination mit der Immunoassay-Technologie ist die durch die Reaktion erzeugte Lichtmenge ein Indikator für den Analyt-Gehalt in einer Probe. Zusätzliche Reaktionsschritte oder eine Verstärkung des Signals sind nicht notwendig.<sup>80</sup>

Der Centaur Assays arbeitet mit Acridiniumester (AE) als Chemilumineszenz.<sup>80</sup> Der ADIVA Centaur BNP-Test ist ein vollautomatischer Zweistufen-Sandwich-Immunoassay, der mit konstanten Mengen zweier monoklonaler Antikörper und direkter Chemilumineszenz betrieben wird.<sup>56</sup>

#### 3.4.2. Grundlagen der Antikörperbindung

Antikörper sind Proteine, die vom Immunsystem als Reaktion auf ein Antigen produziert werden. Antikörper sind für Immunoassays ideal, weil sie spezifisch an ein bestimmtes Antigen binden können. In Immunoassays ist das Antigen meist der zu messende Analyt. Acridiniumester kann kovalent an einen Antikörper gebunden werden, ohne dessen Antigen-Bindungskapazität zu beeinträchtigen.<sup>56</sup>

#### 3.4.3. Paramagnetische Partikel und magnetische Trennung

Paramagnetische Partikel (PMP) sind Eisenoxidkristalle mit magnetischen Eigenschaften.<sup>82</sup> In dem ADVIA Centaur Assays werden PMP, die mit Antikörpern oder Antigenen gekoppelt sind, als Solid Phase oder Festphase bezeichnet.<sup>82</sup>

Während der Inkubationszeit werden in der Küvette das jeweilige Antigen oder die Antikörper an die PMP's gebunden. Daraufhin wird die Küvette einem Magnetfeld ausgesetzt und die PMP's dadurch an der Küvettenwand fixiert. Die nicht an die PMP's gebundenen Bestandteile der Probe und der Reagenzien können so abgewaschen und getrennt werden.

#### 3.4.4. Assay-Architektur

Das ADVIA Centaur System misst direkt die bei der Chemilumineszenz-Reaktion emittierte Lichtmenge. Bei dem ADVIA Centaur Assays wird AE als Marker im Lite-Reagenz und PMP als Solid Phase bezeichnet. Das System arbeitet bei der Detektion von Antikörpern und Antigenen mit verschiedenen Assay-Architekturen.<sup>56</sup> Für die Messung von BNP wird eine Sandwich-Architektur benötigt.

#### 3.4.5. Zweistufen-Sandwich-Immunoassay

Die Patientenproben wurden zentrifugiert und anschließend das gewonnene Plasma abpipettiert. Dadurch ist die Probenstabilität gewährleistet.

Der ADIVA Centaur BNP-Test ist ein vollautomatischer Zweistufen-Sandwich-Immunoassay, der mit konstanten Mengen zweier monoklonaler Antikörper und direkter Chemilumineszenz arbeitet. Der erste Antikörper im Lite-Reagenz ist ein mit AE markierter monoklonaler Maus-anti-human-BNP F(ab')<sub>2</sub>-Fragment Antikörper, der spezifisch an die Ringstruktur von BNP bindet. In dieser ersten Phase wurden 100µl Patientenprobe in eine Küvette dispensiert und mit weiteren 100µl Lite-Reagenz bei 37°C 5 Minuten inkubiert.

Der zweite Antikörper in der Solid Phase ist ein biotinylierter monoklonaler Maus-anti-human-BNP-Antikörper, der an den PMP gekoppelt ist. Der Antikörper bindet spezifisch am C-terminalen Ende von BNP. Diese zweite Phase wurde mit 200µl Solid Phase Reagenz 2,5 Minuten bei 37°C inkubiert. In einem Magnetfeld werden die PMP an der Küvettenwand fixiert. Die nicht an der PMP gebundenen Bestandteile aus Probe und Reagenz werden durch ein Waschreagenz entfernt. Die Küvette enthält nun nur noch den Komplex aus PMP-Antikörper-Antigen-Antikörper-AE.

Um die Chemilumineszenz-Reaktion auszulösen, wurden jeweils 300µl Reagenz A (Säure) und Reagenz B (Base) dispensiert.

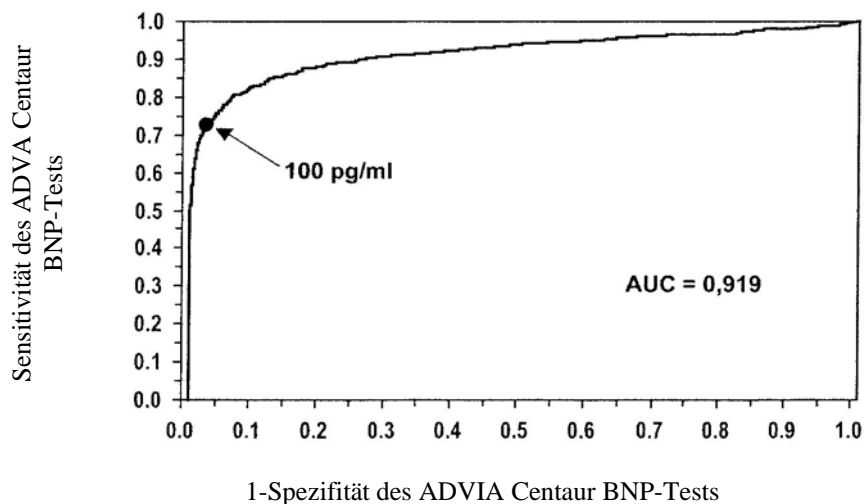
Über die durch Oxidation von AE produzierte Lichtmenge berechnet das System die Antigenkonzentration. Zwischen der BNP-Menge in der Patientenprobe und der vom ADIVA Centaur System gemessenen Menge der relativen Lichteinheit (RLU) besteht ein direkt proportionaler Zusammenhang.<sup>57</sup>

Der Schwellenwert für die Diagnose von Herzinsuffizienz gab der Hersteller wie folgt an (Tabelle 3.10):

Tabelle 3.10 Altersbezogene Cut off Werte für Herzgesunde<sup>56</sup>

	<45 Jahre	45-54 Jahre	55-64 Jahre	65-74 Jahre	75+ Jahre
BNP in pg/ml	33,3	46,7	53,2	72,3	176

Die Receiver Operator Curve (ROC) vergleicht die klinische Sensitivität mit der klinischen Spezifität an verschiedenen Schwellenwerten (Cut off's). Die ROC-Analyse für den ADVIA Centaur BNP-Test wird in der Abbildung 3.1 dargestellt. Die Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve, AUC) für den ADVIA Centaur BNP-Test liegt bei 0,919 mit einem 95% Konvidenzintervall von 0,904-0,934.<sup>56</sup>

Abbildung 3.1 Receiver Operator Curve des ADVIA Centaur BNP-Test; Referenzgruppe (N=1521) vs. Patienten mit Herzinsuffizienz (N=722)<sup>56</sup>

Die allgemeine Testspezifität wird mit über 97% angegeben.

## 4. Darstellung der Ergebnisse

### 4.1. Beantwortung der Hypothesen

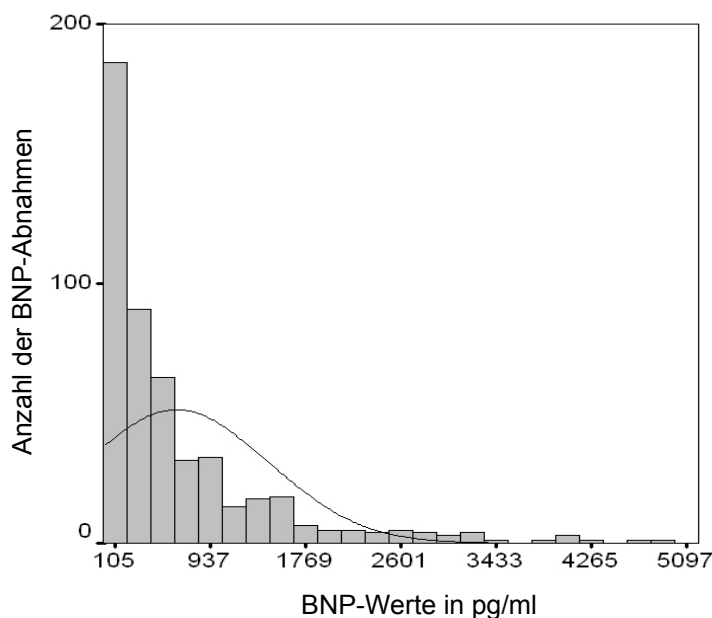
#### 4.1.1. Absinken der BNP Werte im Behandlungsverlauf

Es wurde erwartet, dass die BNP-Werte während der stationären Behandlung der Patienten vom Aufnahmetag bis zu ihrer Entlassung absinken.

Zunächst betrachten wir die Verteilungsfunktion der BNP-Werte unserer Patienten.

Die Abbildung 4.1 zeigt das Histogramm der gemessenen BNP-Werte. Es ist ersichtlich, dass keine Normalverteilung der Messwerte vorliegt, denn der Mittelwert (642,8pg/ml) wich bei einer Standardabweichung von 802,47pg/ml deutlich vom Median (353,67pg/ml) der Verteilung ab ( $z=4,742$ ;  $p<0,01$ ). Die rechtsschiefe Verteilungsfunktion der BNP-Werte wurde bei allen Untergruppen (in Abhängigkeit von Geschlecht, Verlauf, NYHA-Klassen) beibehalten, so dass die statistische Auswertung der Ergebnisse darauf Bezug nehmen muss.

Abbildung 4.1 Histogramm der BNP-Werte in pg/ml



Wir bestimmten daher die Perzentile der BNP-Werte zu den einzelnen Abnahmezeitpunkten und stellten dabei fest, dass sich die Rangordnung unserer Patienten entsprechend ihrer Perzentileinteilung während des Therapieprozesses nicht änderte, d.h. Herzinsuffiziente, die bei Aufnahme bereits hohe BNP-Werte hatten, fanden sich

auch bei Entlassung in der oberen Perzentilgruppe wieder, während die Patienten, die bei Aufnahme relativ niedrige BNP-Werte hatten, auch bei ihrer Entlassung die unteren Rangplätze belegten (Rangkorrelation nach Kendall Tau: (1-seitig): 0,545;  $p < 0,01$ ).

Die Abbildung 4.2 und die Tabelle 4.1 zeigt den Verlauf der einzelnen BNP-Perzentilwerte während des Therapieprozesses. Es ist daraus ersichtlich, dass die BNP-Werte der Herzinsuffizienzpatienten – wie in unserer Hypothese vermutet – von der Aufnahme bis zum Entlassungstag absinken.

Abbildung 4.2 Perzentileinteilung der BNP-Werte im Verlauf in pg/ml

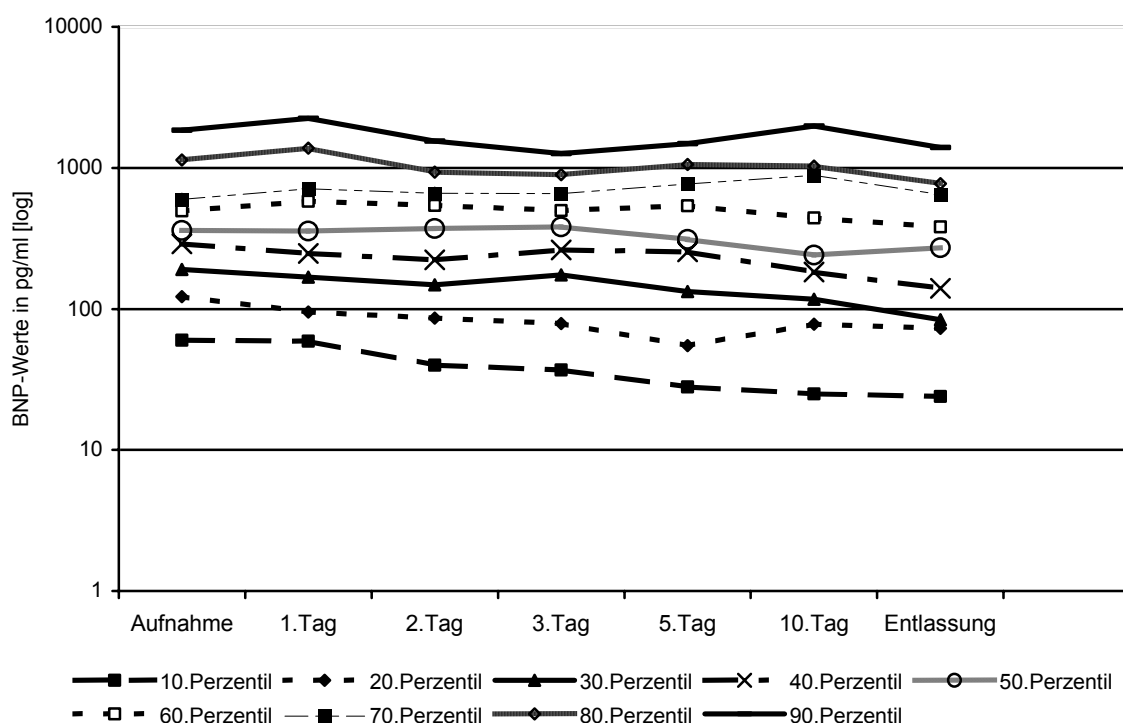
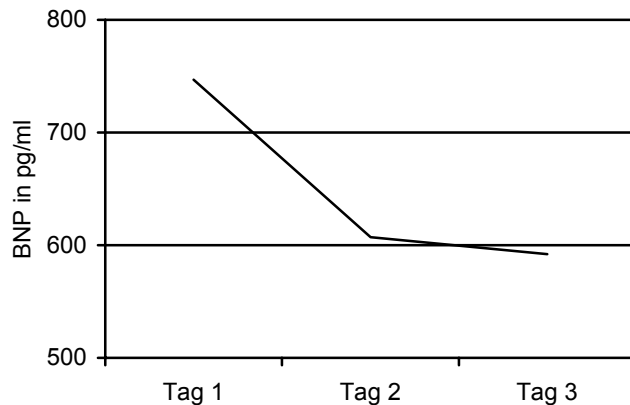


Tabelle 4.1 Perzentile der BNP-Werte in pg/ml

Perzentil	BNP Aufnahme	BNP Tag 1	BNP Tag 2	BNP Tag 3	BNP Tag 5	BNP Tag 10	BNP Entlassung
10	60,0	59,2	39,9	36,8	27,5	24,6	23,6
20	121,7	95,4	86,4	79,4	54,7	78,0	73,0
30	190,8	168,4	148,2	174,4	133,3	117,3	84,5
40	289,2	247,4	223,1	262,0	254,1	182,9	140,0
50	360,2	356,9	371,52	382,1	311,3	241,3	272,0
60	496,5	581,2	541,8	498,4	540,4	442,4	382,2
70	599,2	710,8	660,4	658,8	770,8	885,3	645,7
80	1139,3	1379,1	933,0	896,7	1059,4	1533,1	774,1
90	1852,0	2240,5	1546,5	1263,8	1483,6	1980,8	1394,3

Mit Hilfe einer Trendanalyse konnte dieser Sachverhalt bei 72 Patienten, für die eine kontinuierliche Messwertverteilung vom ersten bis dritten Behandlungstag vorlag, signifikant bestätigt werden (Trendanalyse nach Pillai-Spur:  $F(2)=4,276$ ;  $p<0,05$ ; Abbildung 4.3).

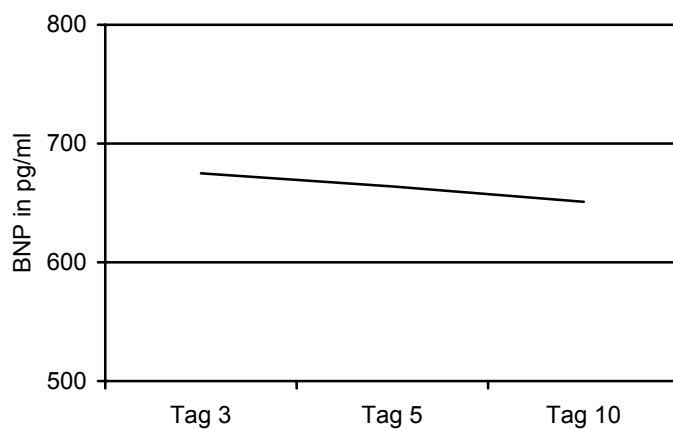
Abbildung 4.3 BNP-Werte im Verlauf des 1. bis 3.Tages



Dieser Trend geht am dritten Behandlungstag verloren.

Bei 43 Patienten lag eine kontinuierliche Messwertreihe vom dritten, fünften und zehnten Behandlungstag vor. Bei diesen Patienten konnte statistisch gesichert nachgewiesen werden, dass sich ihre BNP-Werte im Therapieverlauf während dieser Behandlungstage (3., 5., und 10.Tag) nicht wesentlich veränderten (Trendanalyse nach Pillai-Spur:  $F(2)=0,036$ ;  $p>0,95$ , Abbildung 4.4).

Abbildung 4.4 BNP-Werte im Verlauf des 3., 5. und 10. Tages



Wir prüften, ob im Therapieverlauf zwischen erfolgreich behandelten Patienten und etwaigen „Therapieversagern“ in der so beschriebenen Dynamik des BNP-Wert-Abfalls ein Unterschied bestandet.

Als erfolgreich behandelt werteten wir Patienten, die den primären kardialen Endpunkt nicht realisierten und zusätzlich eine Verbesserung ihrer klinischen Symptomatik (entsprechend der NYHA-Klassifikation) und eine Verbesserung ihrer physischen Leistung (Sechs-Minuten-Geh-Test) während der Behandlung (d.h. die beiden sekundären Endpunkte der Studie) erreicht haben.

Dieser Patientengruppe werden diejenigen Herzinsuffizienten gegenübergestellt, die entweder den primären kardialen Endpunkt realisierten oder bei denen es zu keiner Verbesserung ihrer NYHA-Klasse und ihrer Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung durch den Therapieprozess gekommen ist.

Die statistisch untersuchte Gruppe der erfolgreich Therapierten setzt sich zusammen aus 71 Patienten, die bezüglich des primären kardialen Endpunkts ereignisfrei blieben, abzüglich sechs Patienten, bei denen keine Verbesserung in ihrer NYHA-Klasse während der Therapie nachgewiesen werden konnte (drei Patienten schieden wegen fehlender klinischer Daten im Therapieverlauf aus – bei den restlichen drei Fällen ist es nachgewiesenermaßen zu keiner Verbesserung der klinischen Symptomatik während der Behandlung gekommen). Von den verbleibenden 65 Patienten verbesserten sich 29 im Therapieverlauf auch im Sechs-Minuten-Geh-Test. (Sechs Patienten zeigten keine Verbesserung ihrer physischen Leistungsfähigkeit – von den übrigen 30 Patienten fehlte die Verlaufsdokumentation über eine Veränderung ihrer Geh-Test-Leistung).

Die Tabelle 4.2 zeigt die statistischen Parameter (Mittelwert, Streuung und Median) über den Verlauf der BNP-Werte der dokumentiert erfolgreich behandelten Herzinsuffizienzpatienten.

Tabelle 4.2 BNP-Werte bei erfolgreich therapierten Patienten

	BNP Aufnahme	BNP Tag 1	BNP Tag 2	BNP Tag 3	BNP Tag 5	BNP Tag 10	BNP Entlassung
Anzahl N	28	27	29	29	22	20	10
Mittelwert in pg/ml	551,46	653,55	502,98	464,52	490,45	514,53	467,68
Standardabweichung in pg/ml	827,91	1012,07	709,48	647,62	716,12	928,76	721,41
Median in pg/ml	313,46	276,66	253,24	198,87	147,24	136,28	162,78



Es ist ersichtlich, dass bei diesen Patienten – medianbezogen – die BNP-Werte verlaufsabhängig von der Aufnahme bis zum 10. Behandlungstag kontinuierlich abfallen.

Die Gruppe der nicht erfolgreich behandelten Patienten besteht aus 35 Fällen, die entweder den primären kardialen Endpunkt realisiert oder die sekundären Endpunkte (Verbesserung NYHA-Klasse und/oder Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung) nicht erreicht haben. Die Tabelle 4.3 zeigt die statistischen Parameter der BNP-Werte im Verlauf bei den nach den oben genannten Kriterien nicht erfolgreich behandelten Patienten.

Tabelle 4.3 BNP-Werte bei nicht erfolgreich therapierten Patienten

	BNP Aufnahme	BNP Tag 1	BNP Tag 2	BNP Tag 3	BNP Tag 5	BNP Tag 10	BNP Entlassung
Anzahl N	35	35	31	29	29	16	7
Mittelwert in pg/ml	941,00	885,59	736,39	757,23	847,12	910,59	519,35
Standardabweichung in pg/ml	1067,17	994,82	746,64	730,21	832,95	1048,84	575,11
Median in pg/ml	495,08	603,63	556,10	565,83	615,39	482,56	409,03

Man erkennt erstens, dass die Mittelwerte und die Mediane der BNP-Werte dieser Patienten an allen Behandlungstagen wesentlich höher sind als die der erfolgreich Therapierten und dass innerhalb des Zeitraums des stationären Aufenthalts kein Abfall der BNP-Werte zustande kommt.

Werden die Häufigkeiten eines BNP-Wert Anstiegs und eines BNP-Wert Abfalls innerhalb der ersten drei Behandlungstage miteinander verglichen, so finden sich keine Unterschiede zwischen den erfolgreich therapierten Patienten und der Gruppe der Therapieversager. In jeweils 37 Fällen erfolgte durch die Anfangstherapie ein BNP-Wert Abfall und bei 19 Patienten ein nachweisbarer BNP-Wert Anstieg. Im zweiten Behandlungsabschnitt zwischen dem dritten und zehnten Tag hatten bei den erfolgreich Therapierten 27 gegenüber 14 Patienten einen weiteren BNP-Abfall, während es bei den Therapieversagern in dieser Zeit bei 23 gegenüber 18 Fällen zu einem BNP-Wert Anstieg kam. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen am Ende des Behandlungsverlaufs ist signifikant ( $\chi^2(1)=3,989$ ;  $p<0,05$ ).

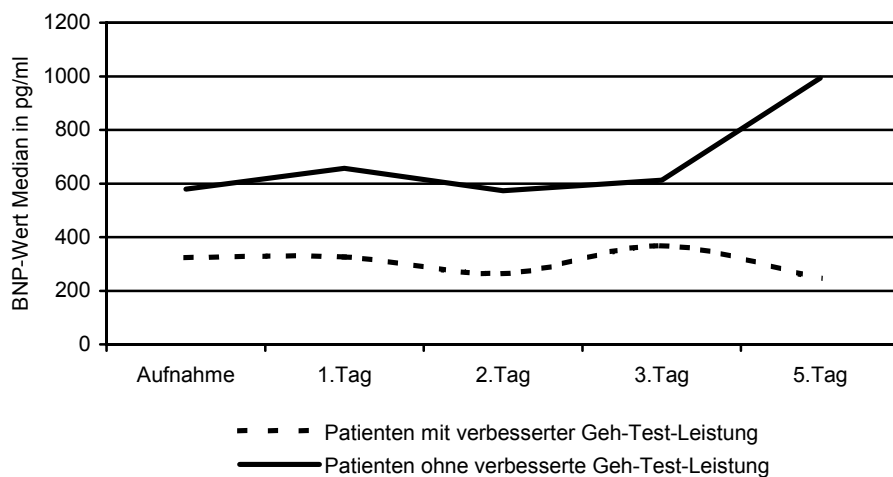
Die Hypothese, dass bei erfolgreich behandelte Patienten (im Vergleich zu Therapieversagern) die BNP-Werte im Behandlungsverlauf absinken, kann bestätigt werden.

#### 4.1.2. Zusammenhang zwischen BNP-Werten und der körperlichen Leistungsfähigkeit

Zwischen den Ergebnissen des Sechs-Minuten-Geh-Tests und den BNP-Werten konnte wider Erwarten in der Gesamtstichprobe kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Auch verlaufsbezogen ließen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen den Leistungen der Patienten im Sechs-Minuten-Geh-Test und den BNP-Werten nachweisen. Untersucht man jedoch die Korrelation der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung und den BNP-Werten bei Männern und Frauen getrennt, so zeigten sich bei den Männern signifikant niedrigere BNP-Werte bei einer besseren Gehleistung (Korrelationskoeffizient<sub>Männer</sub> nach Pearson (1-seitig): -0,199;  $p < 0,05$ ; Korrelationskoeffizient<sub>Frauen</sub> nach Pearson (1-seitig): 0,040;  $p > 0,05$ ).

Unterteilt man unser Patientenkollektiv entsprechend der Veränderung der Geh-Test-Leistung im Therapieprozess, so ergab sich, dass bei den Patienten, die sich in ihrer Geh-Test-Leistung verbesserten, niedrigere BNP-Werte vorliegen als bei denjenigen, die keine Verbesserung ihrer Geh-Test-Leistung während der Behandlung erzielten. (Abbildung 4.5)

Abbildung 4.5 Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung und BNP



Dieses Ergebnis ist nicht verlaufsabhängig, so dass der Therapiefortschritt einer Verbesserung der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung dieser Patienten nicht in Verbindung mit einem Absinken der BNP-Werte gebracht werden kann (Tabelle 4.4).

Tabelle 4.4 BNP-Werte in Abhängigkeit der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung

	BNP Aufnahme	BNP Tag 1	BNP Tag 2	BNP Tag 3	BNP Tag 5	BNP Tag 10	BNP Entlassung
Anzahl der Patienten mit verbesserter Geh-Test-Leistung N	40	39	41	38	32	28	14
Mittelwert in pg/ml	686,93	723,11	573,85	577,02	612,15	649,60	513,45
Standardabweichung in pg/ml	927,94	984,29	694,68	722,86	836,97	1081,10	706,10
Median in pg/ml	323,16	326,42	264,12	367,35	245,72	143,64	162,78
Anzahl der Patienten mit nicht verbesserter Geh-Test-Leistung N	8	8	7	8	7	2	0
Mittelwert in pg/ml	779,74	820,65	679,42	662,96	943,56	1464,66	n.b.
Standardabweichung in pg/ml	581,78	750,26	840,30	425,87	544,77	143,58	n.b.
Median in pg/ml	579,45	657,02	572,95	612,15	993,71	1464,66	n.b.

Somit können wir die Hypothese, dass eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit mit einem Absinken der BNP Werte der Patienten einhergeht, durch unsere Untersuchung nicht bestätigen.

#### 4.1.3. Zusammenhang zwischen dem klinischen Verlauf und den BNP-Werten

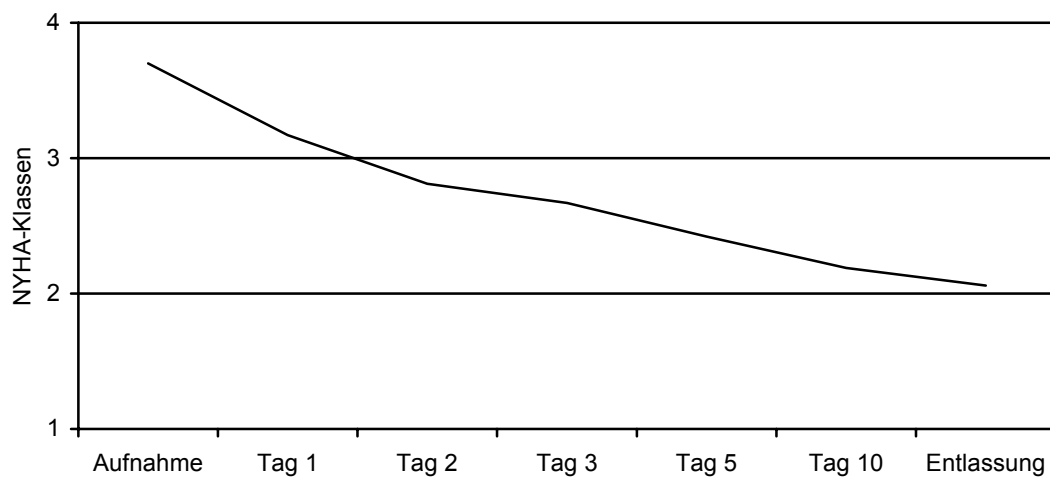
Auf die Darstellung der BNP-Werte unserer Patienten im Behandlungsverlauf wurde bereits auf Seite 47ff. Bezug genommen.

An dieser Stelle soll der Behandlungsverlauf durch die Analyse weiterer klinischer Parameter ergänzt werden, um die Zusammenhänge zwischen diesen Variablen herzustellen.

##### 4.1.3.1. Verlaufsanalyse der NYHA-Klassen

Die Abbildung 4.6 zeigt die verlaufbezogene Verbesserung der NYHA-Klassen unserer Patienten, die durch die Trendanalyse hoch signifikant abgesichert werden konnte (Trendanalyse nach Pillai-Spur:  $F(6)=40,572$ ;  $p<0,01$ , Abbildung 4.6).

Abbildung 4.6 Verlauf der NYHA-Klassen



#### 4.1.3.2. Verlaufsanalyse der Killip-Klassen

Auch unter Zugrundelegung der Killip-Klassifikation ließ sich erwartungsgemäß eine Verbesserung des klinischen Bildes durch den Therapieprozess nachweisen (Trendanalyse nach Pillai-Spur:  $F(6)=17,366$ ;  $p<0,01$ ).

#### 4.1.3.3. Verlaufsanalyse des Herzinsuffizienzscores

Noch ausgeprägter fiel die Verbesserung des HFS im Therapieverlauf auf (Trendanalyse nach Pillai-Spur:  $F(6)=54,026$ ;  $p<0,01$ ).

#### 4.1.3.4. Verlaufsbezogene Interkorrelationen zwischen den BNP-Werten und den Herzinsuffizienzgraden

Die Tabelle 4.5 zeigt die verlaufsbezogene Korrelation zwischen den erhobenen NYHA-Klassen und den ihnen zugeordneten BNP-Werten.

Tabelle 4.5 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): BNP-Werte in pg/ml und NYHA-Klassen

	NYHA Aufnahme	NYHA Tag 1	NYHA Tag 2	NYHA Tag 3	NYHA Tag 5	NYHA Tag 10	NYHA Entlassung
BNP Aufnahme	0,050	0,130	0,209**	0,110	0,141	0,162	0,077
BNP Tag 1	0,007	0,216**	0,263**	0,150*	0,144	0,141	0,081
BNP Tag 2	0,045	0,253**	0,220**	0,131	0,167*	0,151	0,098
BNP Tag 3	0,063	0,178*	0,213**	0,175*	0,094	0,015	0,092
BNP Tag 5	-0,018	0,172*	0,150	0,156	0,109	0,089	0,007
BNP Tag 10	0,000	0,133	0,208*	0,217*	0,188	0,056	0,006
BNP Entlassung	0,081	0,308*	0,253	0,148	0,252	0,089	0,110

\*\*  $p<0,01$

\*  $p<0,05$

Es fällt auf, dass an den ersten drei Tagen die Interkorrelationen zwischen den NYHA-Klassen und den BNP-Werten sehr hoch waren, dass aber am Ende der Beobachtungsreihe (5., 10.Tag und Entlassung) jeweils kein Zusammenhang zwischen der klinischen Einschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz und den BNP-Werten mehr bestand.

Wertet man diese Zusammenhänge zwischen den verlaufbezogenen BNP-Werten und der Einteilung in NYHA-Klassen für die erfolgreich Behandelten getrennt von den sogenannten Therapieversagen aus (Tabellen 4.6 und 4.7), so verlieren sich die für die Gesamtpopulation gefundenen Signifikanzen weitgehend – wohl aufgrund der geringeren Stichprobengröße. Auffällig ist jedoch, dass bei den erfolgreich Therapiererten am Ende des Behandlungsprozesses sogar eher negative Korrelationsquotienten zwischen den zuvor erhobenen BNP-Werten und den NYHA Klassifikationen ermittelt wurden, so dass es doch eine Reihe von Patienten geben muss, die sich trotz anhaltend hoher BNP-Werte in ihrer NYHA-Klasse noch verbessern konnten.

Tabellen 4.6 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): BNP-Werte in pg/ml und NYHA-Klassen bei Therapieerfolg

	NYHA Aufnahme	NYHA Tag 1	NYHA Tag 2	NYHA Tag 3	NYHA Tag 5	NYHA Tag 10	NYHA Entlassung
BNP Aufnahme	0,199	0,291*	0,256*	0,155	0,236	-0,190	-0,125
BNP Tag 1	0,102	0,269*	0,228	0,121	0,521	-0,408*	-0,057
BNP Tag 2	0,154	0,294*	0,200	0,135	0,011	-0,348	-0,110
BNP Tag 3	0,190	0,240	0,174	0,178	-0,023	-0,348	-0,051
BNP Tag 5	0,113	0,227	0,178	0,173	0,021	-0,195	-0,109
BNP Tag 10	0,121	0,224	0,056	0,267	0,074	-0,222	-0,164
BNP Entlassung	0,248	-0,163	0,028	0,122	-0,098	-0,357	0,447

\* p<0,05

Tabellen 4.7 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): BNP-Werte in pg/ml und NYHA-Klassen bei Therapieversager

	NYHA Aufnahme	NYHA Tag 1	NYHA Tag 2	NYHA Tag 3	NYHA Tag 5	NYHA Tag 10	NYHA Entlassung
BNP Aufnahme	0,133	0,138	0,182	0,044	0,032	0,178	0,057
BNP Tag 1	0,096	0,271*	0,298*	0,141	0,102	0,239	0,057
BNP Tag 2	0,108	0,253*	0,258*	0,116	0,166	0,288	0,160
BNP Tag 3	0,042	0,165	0,267*	0,162	0,050	-0,098	0,081
BNP Tag 5	0,017	0,167	0,123	0,016	0,003	0,127	-0,047
BNP Tag 10	0,184	0,225	0,322	0,000	0,107	0,155	-0,103
BNP Entlassung	0,394	0,700*	0,365	0,086	0,365	0,117	-0,258

\* p<0,05

Untersucht man die Zusammenhänge zwischen dem klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz und den BNP-Werten verlaufsbezogen an Hand der Killip-Skala und des HFS, so ergab sich auch dort, dass eine hohe Korrelation zwischen dieser klinischen Beurteilungen der Herzinsuffizienz und den BNP-Werten während der ersten drei Behandlungstage bestand, und dass sich diese Zusammenhänge zwischen den BNP-Werten und den Schweregradeinteilungen am Ende des Therapieprozesses deutlich abschwächten.

Aufgrund dieser Ergebnisse kommen wir zu dem Schluss, dass der BNP-Wert Abfall und die klinische Einschätzung den Behandlungsprozess der Herzinsuffizienzpatienten nicht gleichmäßig abbildeten, sondern dass die klinische Besserung im Therapieverlauf noch fortschritt, selbst wenn sich die BNP-Werte nicht mehr im Sinne einer Abnahme des linksventrikulären Füllungsdrucks veränderten.

#### 4.1.4. Beurteilung des Therapieverlaufs an Hand der Ausgangs BNP-Werte

Zwischen den gemessenen BNP-Werten bei Aufnahme, Entlassung und an den verschiedenen Behandlungstagen (1., 2., 3., 5., und 10.Tag) bestehen hohe Interkorrelationen, so dass diese im Verlauf der Herzinsuffizienztherapie konsistent erscheinen. Intraindividuellen Schwankungen Rechnung tragend, nahmen die Interkorrelationen der BNP-Werte vom Zeitpunkt der Aufnahme bis zur Entlassung hin ab, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu verlieren (Tabelle 4.8).

Tabelle 4.8 Interkorrelation der BNP-Werte in pg/ml nach Kendall-Tau (1-seitig)

	BNP Aufnahme	BNP Tag 1	BNP Tag 2	BNP Tag 3	BNP Tag 5	BNP Tag 10	BNP Entlassung
BNP Aufnahme	1,000	0,762**	0,705**	0,633**	0,613**	0,584**	0,581**
BNP Tag 1	0,762**	1,000	0,788**	0,677**	0,713**	0,656**	0,657**
BNP Tag 2	0,705**	0,788**	1,000	0,743**	0,728**	0,661**	0,686**
BNP Tag 3	0,633**	0,677**	0,743**	1,000	0,747**	0,638**	0,660**
BNP Tag 5	0,613**	0,713**	0,728**	0,747**	1,000	0,669**	0,762**
BNP Tag 10	0,584**	0,656**	0,661**	0,638**	0,669**	1,000	0,459**
BNP Entlassung	0,581**	0,657**	0,686**	0,660**	0,762**	0,459**	1,000

\*\* p<0,01

\* p<0,05

Aufgrund dessen ist es uns möglich gewesen, eine Regressionsanalyse zwischen den Ausgangs-BNP-Werten und den BNP-Werten zum Zeitpunkt der Entlassung vorzunehmen. Die entsprechende lineare Regressionsgleichung, die die BNP-Werte

am Ende an Hand der Ausgangs-BNP-Werte prädiziert, hat für die gesamte Stichprobe die folgende Form:

$$\text{BNP}_{\text{Entlassung}} = 0,625 \times \text{BNP}_{\text{Aufnahme}} + 194,762; (t=10,007; p<0,001).$$

Geschlechtsspezifisch verändern sich der Faktor und die Konstanten dieser Gleichung nur wenig (Prädiktionsfaktor<sub>Frauen</sub>: 0,852; Prädiktionsfaktor<sub>Männer</sub>: 0,563; Prädiktionskonstante<sub>Frauen</sub>: 130,414; Prädiktionskonstante<sub>Männer</sub>: 201,215).

Das bedeutet, dass bei einem Ausgangs-BNP von über 519,36pg/ml die prädizierten BNP-Werte am Behandlungsende niedriger ausfallen, während kleinere BNP-Werte bei Aufnahme (unter 520pg/ml) im Therapieprozess erwartungsgemäß noch ansteigen könnten. Die entsprechenden geschlechtsspezifische Cutt off Werte für die Übereinstimmung von Ausgangs-BNP mit End-BNP betragen bei den Frauen 881,17pg/ml und bei den Männern 460,45pg/ml.

Erwartet wird, dass eine positive Differenz zwischen den gemessenen und den prädizierten BNP-Werten aus der Sicht des BNP-Verlaufs die prognostisch ungünstigeren Patienten charakterisiert. Negative Abweichungen der realisierten BNP-Werte von den vorhergesagten könnten dagegen Patienten mit einer günstigeren Prognose kennzeichnen. Dementsprechend bestand in unserer Stichprobe die Gruppe, die am Ende der Behandlung höherer BNP-Werte hatte als entsprechend der Regressionsgleichung erwartet, aus 33 Patienten; die Gruppe, bei der die gemessenen BNP-Werte am Therapieende niedriger waren als vorhergesagt, aus 62 Herzinsuffizienzkranken.

Bezogen auf den primären kardialen Endpunkt der Studie realisierten nur 15 Patienten mit vermeintlich besserer Prognose gegenüber 47 dieses kardiale Ereignis. In der vermeintlich prognostisch schlechteren Gruppe waren es dagegen 12 gegenüber 21 Patienten.

Statistisch signifikant war die Korrelation der negativen Abweichungsdifferenzen als Zeichen des Therapieerfolg zwischen den gemessenen und den prädizierten BNP-Werten am Behandlungsende einerseits und dem realisierten primären kardialen Endpunkt andererseits (Korrelationskoeffizient nach Pearson (1-seitig): -0,427;  $p<0,001$ ). Das bedeutet: Je größer die Abweichung zwischen dem vorhergesagten und dem gemessenen BNP-Wert am Behandlungsende ist, um so größer ist die Chance für eine Vermeidung des kardiovaskulären Todes und/oder einer Rehospitalisation des Patienten aufgrund seiner Herzinsuffizienz. Auf das Erreichen dieses Therapieziels sollte die Behandlung der Herzinsuffizienzpatienten ausgerichtet sein.

Mit Hilfe der vorgenommenen Regressionsanalyse zwischen den Ausgangs- und End-BNP-Werten kann daher für die Beurteilung des Therapieverlaufs eine Patientengruppe gut identifiziert werden, die eine relativ günstige Behandlungsprognose für die Herzinsuffizienz besitzt.

Die statistische Analyse der BNP-Werte wird durch ihre große Streubreite erschwert. Um die in Hinblick auf die Beurteilung des Therapieprozesses der Herzinsuffizienz aussagekräftige Varianz der BNP-Werte herauszufiltern, untersuchten wir die Abhängigkeit unserer Messergebnisse auch von „Störvariablen“. Solch ein Parameter stellte auf den ersten Blick das Körpergewicht des Patienten vor der Behandlung dar, das zwar im Laufe der Behandlung im individuell begrenztem Maße abfiel (Abbildung 4.7), aber darüber hinaus relativ hoch mit den BNP-Werten korrelierte (Trendanalyse nach Pillai-Spur:  $F(6)=3,010$ ;  $p<0,05$ ; Tabelle 4.9).

Abbildung 4.7 Verlauf des Körpergewichtes in kg

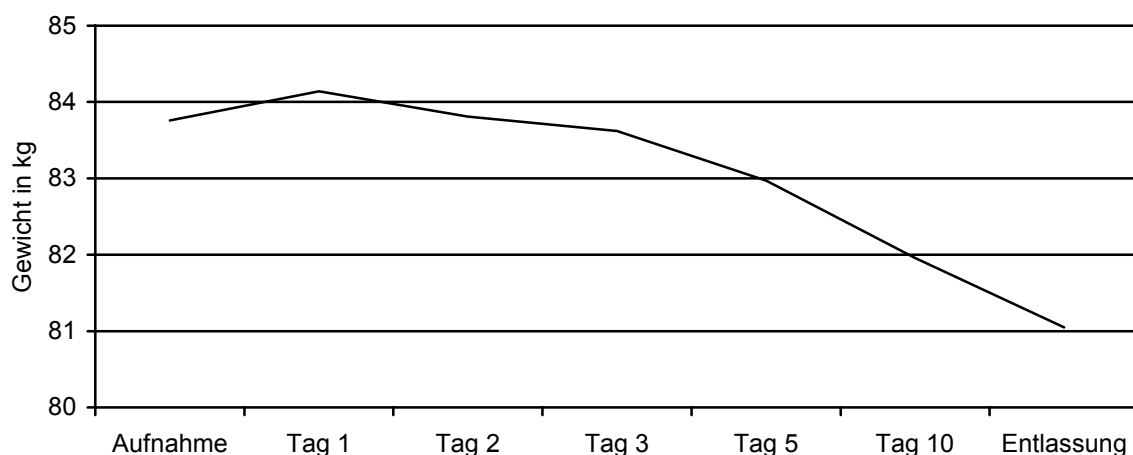


Tabelle 4.9 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): BNP-Werte in pg/ml und Körpergewicht in kg

	BNP Aufnahme	BNP Tag 1	BNP Tag 2	BNP Tag 3	BNP Tag 5	BNP Tag 10	BNP Entlassung
Gewicht Aufnahme	-0,163*	-0,154*	-0,222**	-0,193*	-0,221**	-0,257**	-0,283*
Gewicht Tag 1	-0,179*	-0,153*	-0,224**	-0,232**	-0,246**	-0,244*	-0,350*
Gewicht Tag 2	-0,163*	-0,139*	-0,191**	-0,210**	-0,214**	-0,193*	-0,216
Gewicht Tag 3	-0,165*	-0,143*	-0,209**	-0,206**	-0,235**	-0,220*	-0,221
Gewicht Tag 5	-0,210**	-0,210**	-0,257**	-0,242**	-0,267**	-0,268**	-0,291*
Gewicht Tag 10	-0,221**	-0,261**	-0,278**	-0,268**	-0,296**	-0,322**	-0,228
Gewicht Entlassung	-0,196**	-0,188**	-0,248**	-0,258**	-0,289**	-0,286**	-0,329*

\*\*  $p<0,01$

\*  $p<0,05$



Deshalb wurde von uns eine Regressionsanalyse vorgenommen, bei der vom Körpergewicht des Patienten als unabhängige Variable auf die davon abhängigen BNP-Werte geschlossen werden soll.

Diese lineare Regressionsgleichung für die Gesamtstichprobe hat verlaufsunabhängig die folgende Form:

$$\text{BNP}_{\text{Prädiziert}} = -10,454 \times \text{Körpergewicht} + 1502,618; (t=-5,143; p<0,001).$$

Männer und Frauen unterschieden sich nur gering in ihren Prädiktionsfaktoren und in ihren Prädiktionskonstanten (Prädiktionsfaktor<sub>Frauen</sub>: -11,970; Prädiktionsfaktor<sub>Männer</sub>: -4,365; Prädiktionskonstante<sub>Frauen</sub>: 1421,017; Prädiktionskonstante<sub>Männer</sub>: 1991,948).

Aufgrund dieser Regressionsgleichung wurde für einen durchschnittlich schweren Herzinsuffizienzpatienten unserer Stichprobe ein BNP-Wert in Höhe von 649,843pg/ml prädiziert (Männer: 740,756pg/ml, Frauen: 524,464pg/ml). Diese Angaben stimmten gut mit den empirisch erfassten Messwerten überein (siehe 4.1. und Abbildung 4.8).

Für die Therapiebeurteilung erschienen die Abweichungen der realisierten BNP-Werte von den aufgrund ihrer Abhängigkeit vom Körpergewicht vorhergesagten BNP-Werten aussagekräftig, denn diese konnten durch die „reine“ Gewichtsabhängigkeit der Messwerte unserer Patienten nicht erklärt werden. Positive Differenzen (d.h. der beim Patienten gemessene BNP-Wert liegt über dem aufgrund seines Körpergewichts erwarteten Wert) charakterisierten unserer Meinung nach eine Risikogruppe im Vergleich zu den Fällen, bei denen diese Differenz negativ ist (realisierter BNP-Wert kleiner als aufgrund der Vorhersage unter Berücksichtigung des Körpergewichts des Kranken bei Aufnahme erwartet).

Bei 66 der Patienten unserer Stichprobe war der gemessene BNP-Wert am Aufnahmetag kleiner als der aufgrund des Aufnahmekörpergewichts errechnete. Innerhalb dieser Gruppe realisierten nur 17 Patienten den primären kardialen Endpunkt gegenüber 49, die im Studienverlauf ereignisfrei blieben. In der Risikogruppe mit erhöhten realisierten BNP-Werten, die aufgrund der Regressionsanalyse unter Zugriff auf das Körpergewicht erwartet wird, erreichten 10 den primären kardialen Endpunkt im Vergleich zu 19 ohne negative kardiale Ereignisse. Bei diesen 29 Patienten fand sich eine signifikant positive Korrelation zwischen der Abweichungsdifferenz in den gemessenen und prädizierten BNP-Werten am Aufnahmetag und dem primären kardialen Endpunkt der Studie (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,316,  $p<0,05$ ). Das bedeutet: Je stärker der bereits am Aufnahmetag erfasste BNP-Wert von den

errechneten Wert abweicht, um so größer ist das Risiko für den Herzinsuffizienzpatienten innerhalb kurzer Zeit am kardiovaskulären Tod zu versterben oder aufgrund seiner Erkrankung rehospitalisiert zu werden.

Aufgrund dieser Ergebnisse kann die Hypothese bestätigt werden, dass in Kenntnis des Aufnahme BNP's eine Prognose über die Herzinsuffizienzbehandlung der Patienten abgegeben werden kann.

#### **4.1.5. Vergleich der Aussagekraft der BNP-Werte mit klinischen Parametern in Bezug auf die Prognose des Therapieprozesses**

Mittels Diskriminanzanalyse wurde geprüft, welche klinischen und paraklinischen Parameter am besten das Eintreffen bzw. Ausbleiben des primären kardialen Endpunktes bei den Patienten der Studie vorhersagen.

Wir verglichen dabei die gemessenen BNP-Werte mit der vorgenommenen NYHA-Klasseneinteilung der Patienten und den von ihnen gezeigten Leistungen im Sechs-Minuten-Geh-Test.

Es wurden die standardisierten kanonischen Diskriminanzfunktionskoeffizienten und die Strukturmatrix ermittelt (Tabelle 4.10).

Tabelle 4.10 Statistische Parameter der Diskriminanzanalyse

	standardisierte kanonische Diskriminanzfunktionskoeffizient	Strukturmatrix
BNP	0,916	0,943
NYHA	0,377	0,411
Sechs-Minuten-Geh-Test	0,086	-0,219

Mit Hilfe dieser Diskriminanzfunktion, deren Signifikanz Wilks Lambda: 0,951;  $p < 0,05$  betrug, konnten 69,7% der ursprünglich gruppierten Fälle korrekt klassifiziert werden. Es zeigt sich, dass die BNP-Werte am besten im Vergleich zur NYHA-Klassifikation und zum Sechs-Minuten-Geh-Test zwischen Eintreffen und Ausbleiben des als Endpunkt der Studie definierten kardialen Ereignisses diskriminierten.

Somit erwiesen sich die im Therapieverlauf erfassten BNP-Werte in Hinblick auf die Abschätzung der Prognose der Herzinsuffizienzpatienten gegenüber den anderen klinischen Daten deutlich überlegen.

## 4.2. Weitere Ergebnisse der Studie

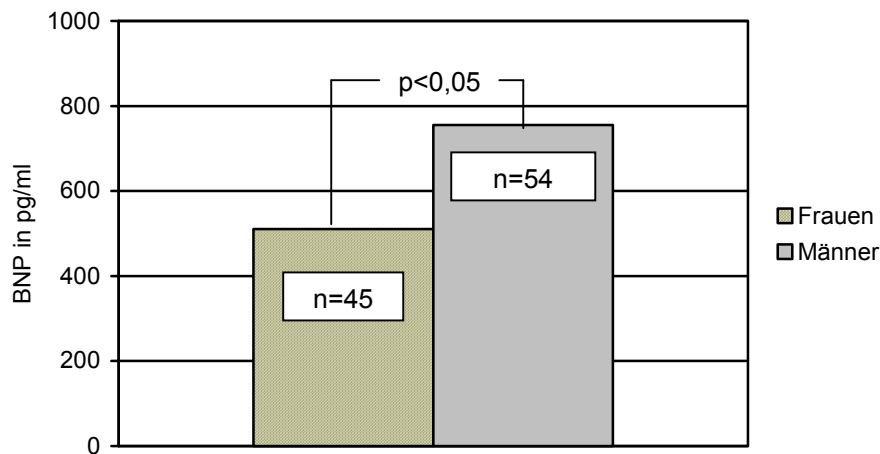
Neben der Beantwortung der oben genannten fünf Hypothesen erbrachte die Studie noch weitere Ergebnisse, die im folgenden dargestellt werden sollen.

### 4.2.1. Ergebnisse der BNP-Wert Analyse

#### 4.2.1.1. Geschlechtsabhängigkeit der BNP-Werte

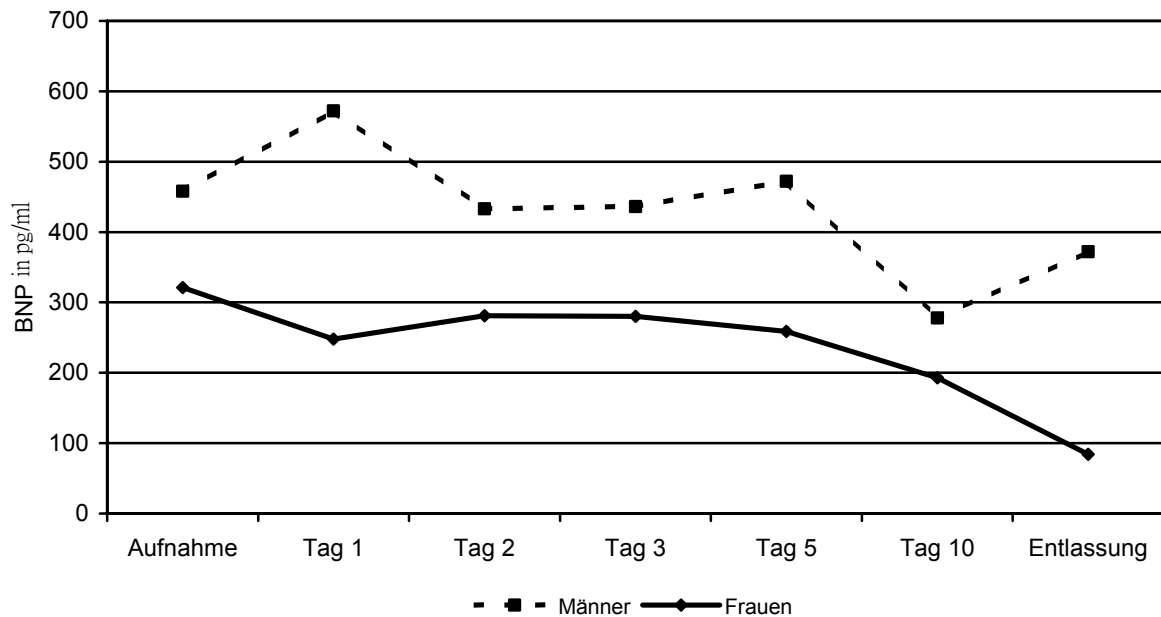
Männer hatten im Mittel signifikant höhere BNP-Werte als Frauen ( $M_{\text{Frauen}}=510,46$ ;  $SD=649,74$  und  $M_{\text{Männer}}=755,64$ ;  $SD=895,52$  /  $t(94)=-3,419$ ;  $p<0,05$ ; Abbildung 4.8).

Abbildung 4.8 Geschlechtsabhängigkeit der BNP-Werte pg/ml



Die Abbildung 4.9 zeigt dieses Ergebnis verlaufabhängig an Hand der ermittelten Mediane ( $\chi^2(1)=11,033$ ;  $p<0,001$ ).

Abbildung 4.9 BNP-Medianwerte in pg/ml im Verlauf Männer und Frauen

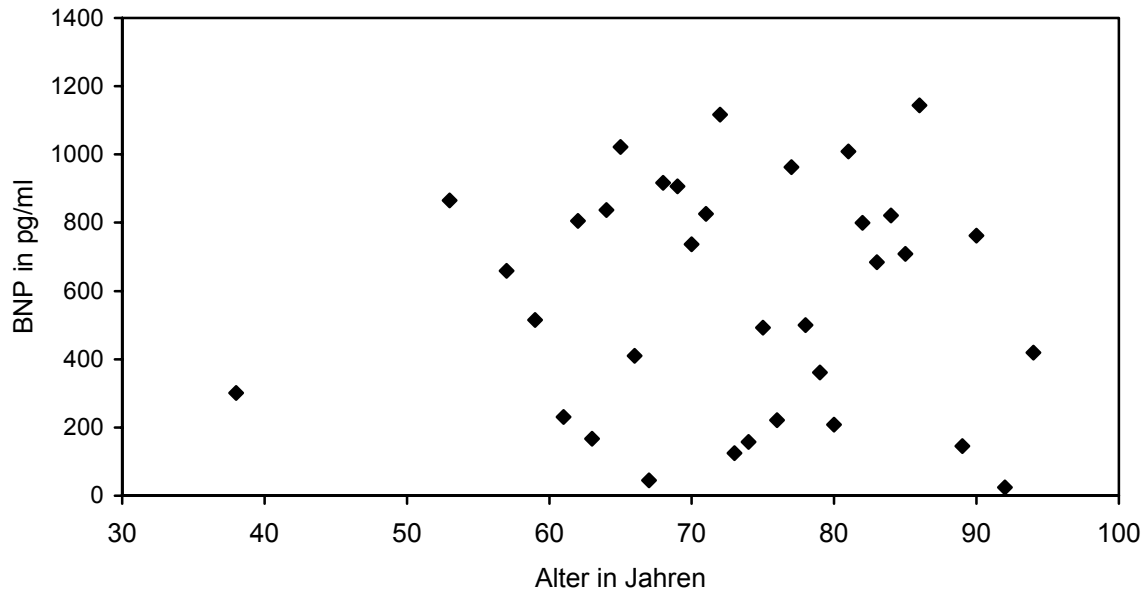


Frauen realisierten eher als Männer einen kontinuierlichen Abfall der BNP-Werte im Therapieverlauf, wobei die größten Unterschiede zwischen beiden Gruppen am Tag nach der Aufnahme in Erscheinung traten. Die meisten herzinsuffizienten Männer wiesen an diesem Tag deutlich höhere BNP-Werte als bei Aufnahme auf, während der BNP-Wert bei den Frauen unter das Ausgangsniveau abfiel und erst am 2. und 3. Behandlungstag wieder leicht anstieg, ohne jedoch das Ausgangsniveau zu erreichen. Bei den Männern war aufgrund des BNP-Anstiegs am Tag nach der Aufnahme – von unsystematischen Schwankungen am 2. und 3. Behandlungstag abgesehen – der Aufnahmewert oft am 5. Tag noch nicht wieder erreicht und erst danach fielen die BNP-Werte im Therapieprozess wieder ab.

#### 4.2.1.2. Altersabhängigkeit der BNP-Werte

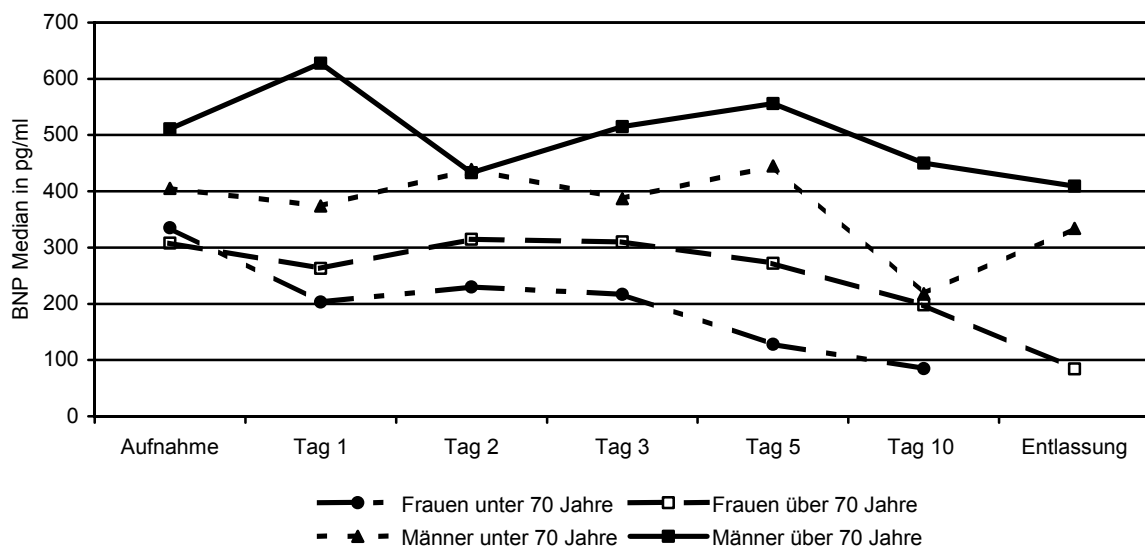
Entgegen unserer Annahme fand sich keine Abhängigkeit der BNP-Werte vom Alter der Patienten (Abbildung 4.10).

Abbildung 4.10 Zusammenhang zwischen Alter und BNP in pg/ml



Aufgrund der auffälligen Geschlechtsabhängigkeit haben wir die BNP-Werte für bestimmte Altersgruppen verlaufsabhängig für Männer und Frauen getrennt ausgewertet (Abbildung 4.11).

Abbildung 4.11 BNP-Werte in pg/ml im Verlauf und Altersabhängigkeit



Die sowohl bei Männern als auch bei Frauen vermuteten Altersunterschiede der BNP-Werte waren auch bei dieser Auswertung statistisch nicht signifikant.

#### 4.2.1.3. Abhängigkeit der BNP-Werte von der Anamnese

Patienten, die in der Vorgeschichte eine koronare Herzerkrankung angegeben hatten, speziell solche, die einen Myokardinfarkt durchgemacht haben, hatten bei Aufnahme erhöhte BNP-Werte. Höhere BNP-Werte fanden sich auch bei den Patienten, bei denen zum Aufnahmezeitpunkt zugleich der Kreatininwert erhöht war (Männer über 1,2 mg/dl, Frauen über 1,0 mg/dl). Nicht signifikant erhöht waren dagegen die BNP-Werte bei Patienten, bei denen eine Niereninsuffizienz anamnestisch bekannt war. Wider Erwarten hatten weder eine vorausgegangene Dekompensation noch eine anamnestisch bekannte Herzschwäche, der arterieller Hypertonus, der Diabetes mellitus oder die Hyperlipidämie (das metabolische Syndrom) einen signifikanten Einfluss auf die BNP-Werte bei Aufnahme. Auch die Raucheranamnese der Patienten konnte eine Beeinflussung der BNP-Werte bei Aufnahme durch diesen Risikofaktor nicht belegen (Tabelle 4.11).

Tabelle 4.11 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): BNP-Werte in pg/ml und Vorerkrankungen / Risikofaktoren

	BNP Aufnahme
Herzinsuffizienz in der Anamnese	0,006
Vorausgegangene Dekompensation	0,069
Raucher Packungsjahre [PJ]	0,059
Aktuell Raucher	0,083
HLP	-0,112
Hypertonus	0,127
Diabetes mellitus	0,123
KHK	0,212**
Früherer Infarkt	0,255**
Erhöhte Kreatininwerte	0,215**
Niereninsuffizienz	0,090

\*\* p<0,01

#### 4.2.1.4. Abhängigkeit der BNP-Werte von der medikamentösen Vorbehandlung

Wir prüften, inwieweit Zusammenhänge zwischen der Vorbehandlung der Patienten mit Medikamenten zur Herzinsuffizienztherapie (Diuretika, Betablocker und ACE-Hemmer und/oder AT-1 Antagonisten) und ihren BNP-Werten bestehen. Dabei gingen wir von Klasseneffekten aus und ließen pharmakologische Unterschiede

zwischen einzelnen Präparaten einer Substanzgruppe – als marginal aufgefasst – unberücksichtigt. Zugleich nahmen wir an, dass eine effektive Dosis der betrachteten Medikamente in der Vormedikation vorgelegen hat, so dass Dosisunterschiede in der Wirkstoffapplikation vor der stationären Behandlung im Vergleich zur Therapiefortsetzung unter stationären Bedingungen nicht zur Darstellung kommen.

Unter diesen stark einschränkenden Voraussetzungen wurde geprüft, ob die mit Diuretika vorbehandelten Patienten im Vergleich zu denen, die keine Diuretika in der Vormedikation erhalten hatten, niedrigere BNP-Werte hatten. Diuretika in der Vormedikation hatten keinen Einfluss auf die BNP-Werte bei Aufnahme. Dagegen zeigte sich ein hoch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Vormedikation Betablocker und den Aufnahme BNP-Werten. Zwischen der Vormedikation mit RAA-Antagonisten und den BNP-Werten bei Aufnahme fand sich keine statistische gesicherte Korrelation (Tabelle 4.12).

Tabelle 4.12 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): BNP-Werte in pg/ml und Vormedikation

	BNP Aufnahme
Vormedikation Diuretika	0,075
Vormedikation Betablocker	0,246**
Vormedikation ACE-Hemmer und/oder AT-1 Antagonisten	0,111

\*\* p<0,01

## 4.2.2. Auswertung des Schweregrades der Herzinsuffizienz

### 4.2.2.1 Verteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz

Bei Aufnahme bestand folgende Verteilung der Herzinsuffizienzpatienten auf die NYHA-Klassen, Klassifikation nach Killip und auf den Herzinsuffizienzscore (Abbildung 4.12 und 4.13).

Abbildung 4.12 Verteilung von NYHA- und Killip-Klassifikation bei Aufnahme

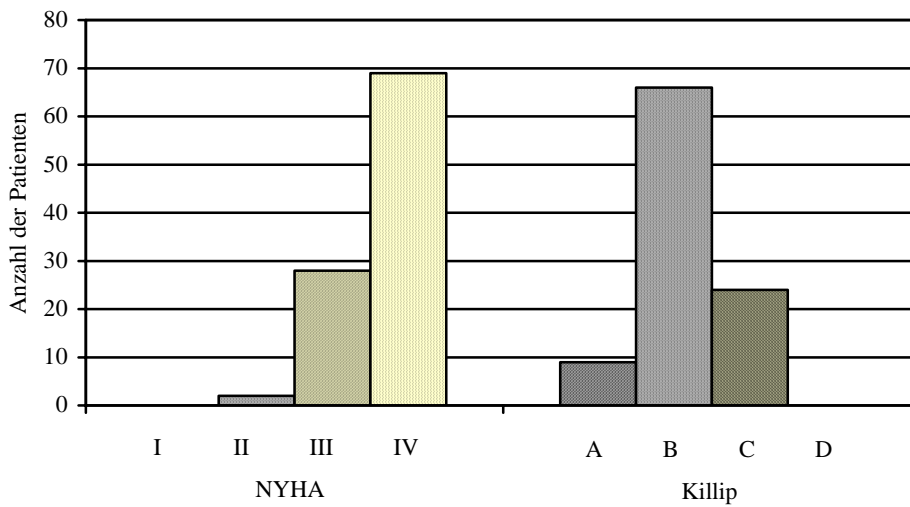
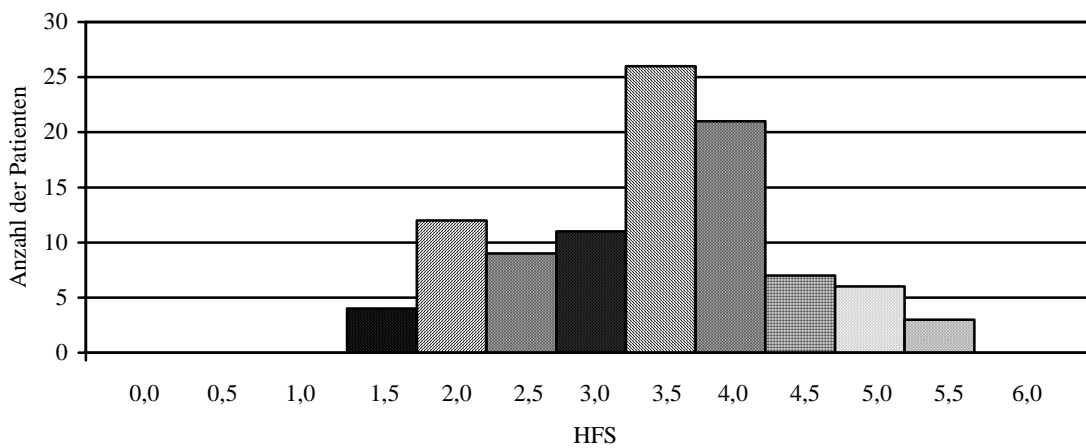


Abbildung 4.13 Verteilung der Herzinsuffizienzscore bei Aufnahme



Über den gesamten Behandlungsverlauf korrelierten die klinischen Einschätzungen des Schweregrades der Herzinsuffizienzpatienten nach NYHA, Killip und HFS hoch untereinander, so dass die Beurteilungen des klinischen Krankheitsbildes untersucherunabhängig konsistent erschienen (Tabelle 4.14).



Tabelle 4.14 Korrelation zwischen den klinischen Beurteilungskriterien des Schweregrads der Herzinsuffizienz nach Kendall-Tau (2-seitig)

	Aufnahme	1.Tag	2.Tag	3.Tag	5.Tag	10.Tag	Entlassung
NYHA versus KILLIP	0,316**	0,264**	0,468**	0,392**	0,423**	0,528**	0,332**
NYHA versus HFS	0,197*	0,382**	0,514**	0,517**	0,549**	0,561**	0,617**
KILLIP versus HFS	0,202**	0,492**	0,640**	0,663**	0,687**	0,670**	0,501**

\*\*  $p < 0,01$

\*  $p < 0,05$

#### 4.2.2.2. Geschlechtsbezogenheit des Schweregrades der Herzinsuffizienz

Es fand sich in unserer Stichprobe keine Geschlechtsbezogenheit der Herzinsuffizienzpatienten bei Aufnahme im Bezug auf die Schweregradklassifikation weder bei Killip, NYHA noch beim HFS (Korrelationskoeffizient Killip nach Kendall-Tau (1-seitig): 0,068;  $p > 0,05$ ; Korrelationskoeffizient NYHA nach Kendall-Tau (1-seitig): -0,082;  $p > 0,05$ ; Korrelationskoeffizient HFS nach Kendall-Tau (1-seitig): 0,063;  $p > 0,05$ ).

#### 4.2.2.3. Altersbezogenheit des Schweregrades der Herzinsuffizienz

Wider Erwarten bestand bei unseren aufgenommenen Herzinsuffizienzpatienten keine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und dem Lebensalter (Korrelationskoeffizient Killip nach Kendall-Tau (1-seitig): -0,020;  $p > 0,05$ ; Korrelationskoeffizient NYHA nach Kendall-Tau (1-seitig): 0,122;  $p > 0,05$ ; Korrelationskoeffizient HFS nach Kendall-Tau (1-seitig): -0,043;  $p > 0,05$ ).

#### 4.2.2.4. Körpergewichtsbezogenheit des Schweregrades der Herzinsuffizienz

Bei Aufnahme hatten körperlich schwerere Patienten einen höheren HFS als Herzinsuffiziente mit einem geringeren Körpergewicht (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig): 0,127;  $p < 0,05$ ). Bei der Einteilung der aufgenommenen Herzinsuffizienzpatienten in NYHA-Klassen und nach Killip spielte dagegen das Körpergewicht keine Rolle.

#### 4.2.2.5. Beziehung zwischen Anamnese und Schweregrad der Herzinsuffizienz

Die bei unseren Patienten erhobenen anamnestischen Daten standen in keinem Zusammenhang zu der bei Aufnahme vorgenommenen Klassifikationen des Schwe-

regrades der Herzinsuffizienz (sowohl bei der NYHA-, Killip- als auch bei der HFS-Einteilung / Tabelle 4.15).

**Tabelle 4.15** Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): Anamnese/Risikofaktoren und Schweregrad der Herzinsuffizienz

Risikofaktoren und Begleiterkrankungen	NYHA	Killip	HFS
Herzinsuffizienz in der Anamnese	-0,038	0,112	0,000
Vorangegangene Dekompensation	0,134	-0,050	-0,006
Aktuell Raucher	-0,081	0,043	0,026
Hyperlipoproteinämie	0,014	0,006	-0,017
Arterieller Hypertonus	-0,093	0,044	-0,001
Diabetes mellitus	0,013	0,125	-0,020
KHK	0,141	0,063	-0,010
Herzinfarkt in der Anamnese	-0,017	0,006	0,059
DCM	0,076	0,078	0,058
Kreatininwerterhöhung bei Aufnahme <sup>+</sup>	0,068	0,038	0,070

<sup>+</sup> Frauen: Kreatinin > 1,00 mg/dl; Männer: Kreatinin > 1,20 mg/dl bei Aufnahme.

#### 4.2.2.6. Einfluss der Vorbehandlung auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz

Zwischen einer Betablockertherapie in der Vormedikation und der Einteilung des Schweregrades nach Killip bei Aufnahme unserer Patienten fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig): 0,183;  $p < 0,05$ ). Dagegen konnte unter Zugrundelegung der NYHA-Klassifikation keine Korrelation zwischen der Vormedikation der Herzinsuffizienzpatienten (Betablocker, Diuretika und RAA-Antagonisten) nachgewiesen werden.

#### 4.2.3. Auswertung der Leistungsfähigkeit – Sechs-Minuten-Geh-Test

##### 4.2.3.1. Verteilung der Messwerte der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung

Die Ergebnisse des Sechs-Minuten-Geh-Testes lagen bei etwa einem Drittel aller Patienten für den 1., 2., 3., 5. und 10. Behandlungstag sowie bei Entlassung vor. Sie sind normal verteilt und korrelierten im Verlauf hoch mit einander (Tabelle 4.16).

Tabelle 4.16 Korrelaution nach Kendall-Tau (1-seitig): Sechs-Minuten-Geh-Test in [m]

	1.Tag	2.Tag	3. Tag	5.Tag	10.Tag	Entlassung
1.Tag	1,000	0,517**	0,428*	0,416**	-0,105	0,398*
2.Tag	0,517**	1,000	0,775**	0,276	0,390	0,397*
3.Tag	0,428*	0,775**	1,000	0,533**	0,294	0,517**
5.Tag	0,416**	0,276	0,533**	1,000	0,388	0,467**
10.Tag	-0,105	0,390	0,294	0,388	1,000	0,525**
Entlassung	0,398*	0,397*	0,517**	0,467**	0,525**	1,000

\*\* p&lt;0,01

\* p&lt;0,05

#### 4.2.3.2. Geschlechtsabhängigkeit der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung

Frauen hatten im Sechs-Minuten-Geh-Test anschaulich geringere Leistungen als Männer. Die Leistungsdifferenzen sind statistisch signifikant ( $M_{\text{Frauen}}=168,95$ ;  $SD=131,27$  /  $M_{\text{Männer}}=211,48$ ;  $SD=154,61$  /  $t(184)=-2,026$ ;  $p<0,05$ ).

#### 4.2.3.3. Altersabhängigkeit der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung

Die Ergebnisse des Sechs-Minuten-Geh-Testes waren erwartungsgemäß altersabhängig (Korrelation nach Pearson (1-seitig): -0,370;  $p<0,01$ ).

#### 4.2.3.4. Gewichtsabhängigkeit der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung

Die Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung korrelierte negativ mit dem Körpergewicht unserer Patienten (Korrelation nach Pearson (1-seitig): -0,162;  $p<0,05$ ).

#### 4.2.3.5. Beziehung zwischen Anamnese und Sechs-Minuten-Geh-Test

Überraschenderweise korrelierte die Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung positiv mit der Raucheranamnese (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig): 0,233;  $p<0,01$ ), mit der Infarktanamnese (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig): 0,130;  $p<0,05$ ) und mit der Angabe einer Hyperlipidämie (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig): 0,144;  $p<0,01$ ). Negative Zusammenhänge zwischen der Geh-Test-Leistung und der Vorgeschichte fanden sich bei unseren Patienten mit Diabetes mellitus (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig): -0,110;  $p<0,05$ ) und mit Niereninsuffizienz (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig): -0,143;  $p<0,01$ ).

#### 4.2.3.6. Einfluss der Vorbehandlung auf den Sechs-Minuten-Geh-Test

Die Vormedikation der Herzinsuffizienzpatienten unserer Stichprobe blieb bis auf Nitrat-, Clopidogrel- und Diuretikagabe ohne Einfluss auf die Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung (Tabelle 4.17).

Tabelle 4.17 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): Sechs-Minuten-Geh-Test und Vormedikation

Vormedikation	Korrelationskoeffizient
Betablocker	0,012
Nitrate	-0,138*
ASS	0,059
Clopidogrel	0,113*
ACE-Hemmer	-0,047
AT-1 Antagonist	0,077
CSE-Hemmer	0,026
Antidiabetika	0,006
Diuretika	-0,118*
Ca-Antagonist	0,004
Digitalis	-0,091

#### 4.2.3.7. Sechs-Minuten-Geh-Testleistung und Schweregrad der Herzinsuffizienz

Die Leistung unserer Patienten im Sechs-Minuten-Geh-Test korrelierte erwartungsgemäß hoch signifikant negativ – auch verlaufsbezogen – mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (beurteilt an Hand der NYHA-Klassifikation; Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig): -0,552;  $p < 0,01$ ).

#### 4.2.4. Auswertung der echokardiographischen Parameter

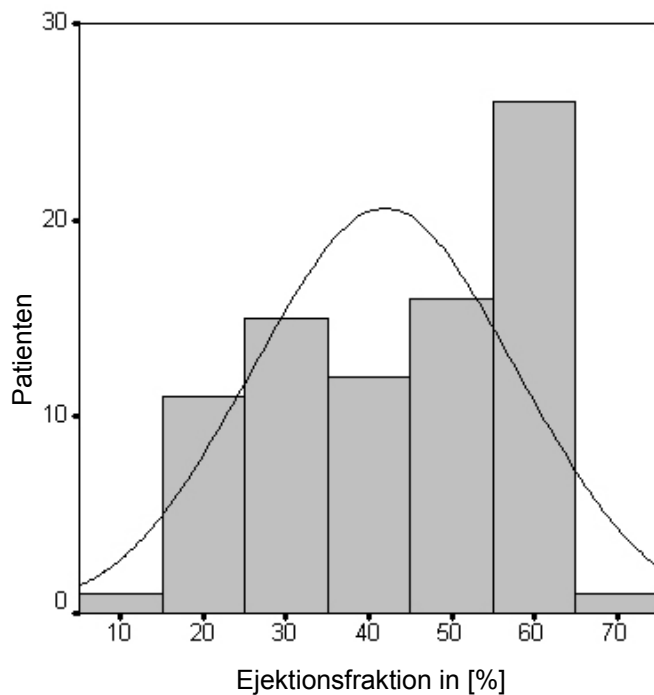
Die erhobenen echokardiographischen Parameter (Ejektionsfraktion, linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, Septumdurchmesser und linksventrikulärer enddiastolischer Wanddurchmesser gemessen bei Aufnahme und Entlassung) korrelierten bei unseren Patienten hoch untereinander.

Im Folgenden beziehen wir uns daher nur auf die Auswertung der Ejektionsfraktion.

##### 4.2.4.1. Verteilung der Ejektionsfraktion

Die Abbildung 4.14 zeigt die Verteilung der Ejektionsfraktion unserer Herzinsuffizienzpatienten am Tag nach der Aufnahme.

Abbildung 4.14 Ejektionsfraktion in [%] am Tag nach der Aufnahme



#### 4.2.4.2. Geschlechtsabhängigkeit der Ejektionsfraktion

In unserer Stichprobe hatten Frauen am Tag nach der Aufnahme signifikant höhere Werte in der Ejektionsfraktion als Männer ( $M_{\text{Frauen}}=47,64$ ;  $SD=14,417$  /  $M_{\text{Männer}}=37,39$ ;  $SD=15,625$  /  $t(80)=3,048$ ;  $p<0,01$ ).

#### 4.2.4.3. Altersabhängigkeit der Ejektionsfraktion

Das Alter unserer Patienten korrelierte überraschenderweise positiv mit der Ejektionsfraktionswerten bei Aufnahme (Korrelationskoeffizient nach Pearson (1-seitig):  $0,227$ ;  $p<0,05$ ).

#### 4.2.4.4. Gewichtsabhängigkeit der Ejektionsfraktion

Die Werte der Ejektionsfraktion am Tag nach der Aufnahme unserer Patienten waren nicht von ihrem Körpergewicht abhängig (Korrelationskoeffizient nach Pearson (1-seitig):  $-0,031$ ;  $p>0,05$ ).

#### 4.2.4.5. Beziehung zwischen Anamnese und der Ejektionsfraktion

Patienten, die in der Vorgeschichte einen Infarkt durchgemacht haben, hatten bei Aufnahme eine niedrigere Ejektionsfraktion (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig): -0,259;  $p < 0,01$ ). Aber auch Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig): -0,234;  $p < 0,01$ ) und mit einer Raucheranamnese (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig): -0,163;  $p < 0,05$ ) wiesen zum Aufnahmezeitpunkt schlechtere Ejektionsfraktionswerte auf.

#### 4.2.4.6. Einfluss der Vorbehandlung auf die Ejektionsfraktion

Die Vormedikation (Betablocker, Diuretika bzw. RAA-Antagonisten) nahmen zum Aufnahmezeitpunkt keinen Einfluss auf die Werte der Ejektionsfraktion unserer Patienten. Lediglich zeigte sich eine Korrelation zwischen Digitalismedikation und der Gabe von Kalziumantagonisten (Tabelle 4.18).

Tabelle 4.18 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): Ejektionsfraktion und Vormedikation

Vormedikation	Korrelationskoeffizient
Betablocker	-0,125
Nitrate	0,046
ASS	0,000
Clopidogrel	-0,020
ACE-Hemmer	-0,037
AT-1 Antagonist	0,058
CSE-Hemmer	-0,074
Antidiabetika	-0,083
Diuretika	-0,003
Ca-Antagonist	0,272**
Digitalis	-0,190*

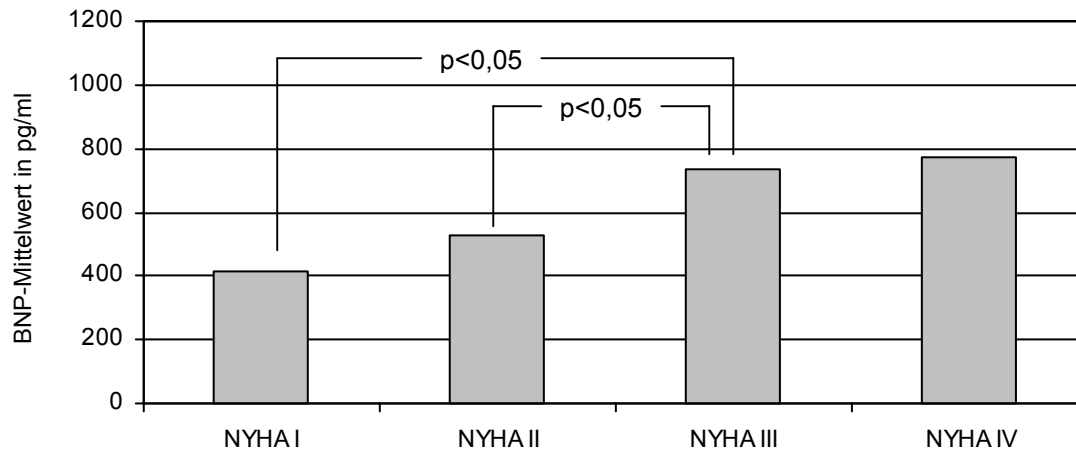
#### 4.2.5. Darstellung der Zusammenhänge zwischen einzelnen Studienparametern

##### 4.2.5.1. BNP-Werte und Schweregrad der Herzinsuffizienz

Zwischen den NYHA-Klassen und den BNP-Werten bestand bei unseren Patienten eine positive Korrelation (Korrelationskoeffizient Kendall-Tau (1-seitig): 0,135;  $p < 0,01$ ).

In der Abbildung 4.15 sind die in der Studie erhobenen BNP-Werte verlaufsunabhängig den NYHA-Klassen zugeordnet. Man sieht, dass die BNP-Werte mit der Zunahme des Schweregrades der Herzinsuffizienz ansteigen.

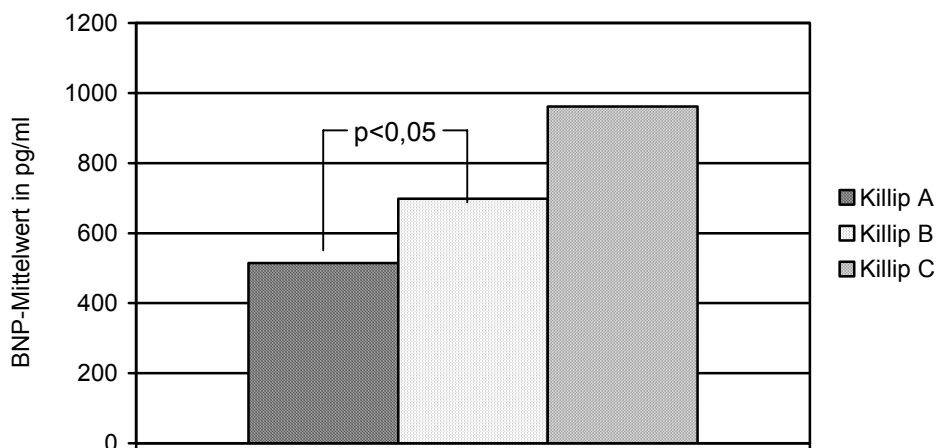
Abbildung 4.15 BNP-Mittelwerte in pg/ml und NYHA-Klassifikation



Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren besonders bei leichter (NYHA I und II) und schwerer Herzinsuffizienz (NAHY III und IV) deutlich. Die Mittelwertunterschiede zwischen den NYHA-Klassen I und III, sowie zwischen II und III konnten statistisch signifikant mit Hilfe des Post-Hoc-Test nach Games-Howell gesichert werden ( $F(3)=3,562$ ;  $p<0,05$ ).

Legt man die Killip-Klassifikation (Abbildung 4.16) zur Schweregradbeurteilung der Herzinsuffizienz zu Grunde, so korrelierten die BNP-Werte mit dieser Einteilung ebenfalls statistisch signifikant (Korrelationskoeffizient Kendall-Tau (1-seitig): 0,138;  $p<0,01$ ). Auch bei der Killip-Einteilung ließen sich die Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch absichern. Die Mittelwertdifferenzen zwischen den Killip-Klassen A und B waren signifikant ( $F(2)=5,539$ ;  $p<0,05$ ).

Abbildung 4.16 BNP-Mittelwerte in pg/ml und Killip-Einteilung



Verwendet man zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung den Herzinsuffizienzscore, so ergab sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen den BNP-Werten und der Ausprägung der Herzinsuffizienz (Korrelationskoeffizient Kendall-Tau (1-seitig): 0,194;  $p < 0,01$ ). Die Varianzanalyse in Bezug auf den HFS sicherte die Signifikanz der Gruppenunterschiede ab. Statistisch bedeutsam waren die Unterschiede zwischen den HFS mit 0,5 Punkten und 3,0 Punkten sowie zwischen 0,5 Punkten und 4,0 Punkten ( $F(12)=4,390$ ;  $p < 0,05$ ).

#### 4.2.5.2. BNP-Werte und echokardiographische bzw. koronarangiographische Parameter

Die EF der Echokardiographie – besonders bei Behandlungsbeginn – korrelierte signifikant negativ auf dem 1% Niveau mit dem BNP-Werten während des gesamten Behandlungsverlaufs. Die Korrelationskoeffizienten zwischen der EF kurz vor der Entlassung und den BNP-Werten gehen in die gleiche Richtung, sind aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht immer signifikant (Tabelle 4.19).

Tabelle 4.19 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): Echokardiographische und koronarangiographische EF versus BNP in pg/ml

	BNP Aufnahme	BNP Tag 1	BNP Tag 2	BNP Tag 3	BNP Tag 5	BNP Tag 10	BNP Entlassung
Echokardiographische EF 48h	-0,370**	-0,402**	-0,359**	-0,395**	-0,463**	-0,362**	-0,696**
Echokardiographische EF bei Entlassung	-0,321*	-0,251	-0,280	-0,370*	-0,304	-0,270	-0,411
Koronarangiographische EF	-0,362**	-0,392**	-0,342**	-0,430**	-0,331**	-0,380*	-0,405

\*\*  $p < 0,01$

\*  $p < 0,05$

Die Annahme, dass höhere EF-Werte der echokardiographischen Untersuchung mit niedrigeren BNP-Werten einhergehen und umgekehrt eine niedrige EF einem höheren BNP-Wert dieser Patienten zugeordnet werden kann, konnte hochsignifikant bestätigt werden.

Des Weiteren fanden sich positive Korrelationen zwischen den BNP-Werten und dem linksventrikulären enddiastolischen und dem linksventrikulären endsystolischen Durchmesser bei der Echokardiographie der Aufnahme. Obwohl die genannten echokardiographischen Parameter zwischen dem Aufnahme- und dem Entlassungsbefund hoch miteinander korrelierten, ging die statistische Signifikanz dieser Zu-



sammenhänge unter Zugrundelegung der Echoparameter, die kurz vor der Entlassung gewonnen wurden, vermutlich wegen der geringen Fallzahl, wieder verloren. Der Septumdurchmesser im Echokardiogramm bei Aufnahme korrelierte nicht sehr stark mit den BNP-Werten. Signifikant negative Korrelationen fanden sich zwischen diesen beiden Parametern nur am dritten und fünften Behandlungstag. In der Echokardiographie bei Entlassung war dieser negative Zusammenhang bis auf die abschließenden BNP-Bestimmung jedoch immer signifikant.

Bemerkenswert war, dass der linksventrikuläre enddiastolischen Wanddurchmesser weder bei der Echokardiographie bei Aufnahme, noch bei der Verlaufskontrolle der Echokardiographie vor der Entlassung mit den BNP-Werten korrelierte (Tabelle 4.20).

Tabelle 4.20 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): Echokardiographische Parameter und BNP in pg/ml

	BNP Aufnahme	BNP Tag 1	BNP Tag 2	BNP Tag 3	BNP Tag 5	BNP Tag 10	BNP Entlassung
LVEDD bei Aufnahme	0,243**	0,285**	0,249**	0,262**	0,352**	0,232*	0,565**
LVESD bei Aufnahme	0,223*	0,248*	0,279*	0,246*	0,325**	0,134	0,667
LVSD bei Aufnahme	-0,130	-0,118	-0,137	-0,172*	-0,226*	-0,158	-0,187
LVEWD bei Aufnahme	-0,082	-0,096	-0,113	-0,091	-0,172	-0,121	-0,193
LVEDD bei Entlassung	0,254	0,192	0,139	0,238	0,211	-0,090	0,098
LVESD Entlassung	0,423	0,182	0,028	0,423	0,327	-0,138	0,913*
LVSD bei Entlassung	-0,345*	-0,365*	-0,367*	-0,464**	-0,497**	-0,501*	-0,098
LVEWD bei Entlassung	-0,031	0,000	-0,031	-0,279	-0,265	0,000	-0,816

\*\* p<0,01

\* p<0,05

#### 4.2.6. Auswertung der Studienergebnisse in Bezug auf die kardialen Endpunkte

Im Beobachtungszeitraum verstarben insgesamt 17 Patienten, davon 14 Patienten an kardiovaskulärer Ursache. Zwei Patienten verstarben aufgrund ihrer schweren dekompensierten Herzinsuffizienz bereits im Krankenhaus. 14 Patienten mussten aufgrund einer akuten Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz wieder aufgenommen werden. Somit erreichten 28 der 99 Patienten (28,3%) den im Studiendesign vorgegebenen primären Endpunkt (14,1% am kardiovaskulären Tod und 14,1% infolge Rehospitalisation innerhalb des Beobachtungszeitraumes von acht Monaten).

#### 4.2.6.1. Analyse der Einflussfaktoren auf den primären kardialen Endpunkt

##### 4.2.6.1.1. Geschlechtsabhängigkeit des Erreichens des primären kardialen Endpunktes

Geschlechtsbezogen teilten sich die Patienten, die den primären kardialen Endpunkt realisiert hatten, in 8 von 45 Frauen (17%) und 20 von 54 Männern (37%) auf. Somit hatten in unserer Population herzinsuffiziente Frauen eine günstigere Prognose als dekompensierte Männer ( $\chi^2(1)=4,489$ ;  $p<0,05$ ; Odds ratio: 2,721; Tabelle 4.21).

Tabelle 4.21 Geschlechtsspezifische Unterschiede beim kardialen prim. Endpunkt. Odds ratio: 2,721.

		Geschlecht		Gesamt
		Männer	Frauen	
prim. kardialer Endpunkt	Nein	34	37	71
	Ja	20	8	28
Gesamt		54	45	99

##### 4.2.6.1.2. Alter und Erreichen des primären kardialen Endpunktes

Mittels des T-Testes für unabhängige Stichproben wurde der Einfluss des Lebensalters der Patienten auf die Prognose der Erkrankung in Bezug auf den primären kardialen Endpunkt der Studie geprüft. Die Annahme, dass ältere Patienten häufiger aus kardiovaskulärer Ursache versterben oder öfters rehospitalisiert werden mussten als jüngere Dekompensierte, konnte nicht bestätigt werden ( $M_{\text{kardialer Endpunkt}}=74,14$ ;  $SD=9,427$  /  $M_{\text{kein kardialer Endpunkt}}=74,10$ ;  $SD=10,826$  /  $t(97)=-0,019$ ;  $p>0,05$ ).

##### 4.2.6.1.3. Körpergewicht und Erreichen des primären kardialen Endpunktes

Bezüglich des Körpergewichts bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die den primären kardialen Endpunkt der Studie realisierten und denjenigen, die nach Studienablauf ohne entsprechende klinische Ereignisse blieben werden ( $M_{\text{kardialer Endpunkt}}=79,73$ ;  $SD=18,547$  /  $M_{\text{kein kardialer Endpunkt}}=82,30$ ;  $SD=18,695$  /  $t(97)=-0,617$ ;  $p>0,05$ ).

##### 4.2.6.1.4. Anamnese und Erreichen des primären kardialen Endpunktes

Untersucht man das Patientenprofil hinsichtlich der anamnestisch erhobenen Angaben zu Risikofaktoren und Begleiterkrankungen bei Aufnahme, so fiel auf, dass kardiovaskulärer Tod oder Rehospitalisation bei denjenigen Patienten häufiger

auftraten, die schon früher einmal dekompensiert waren ( $\chi^2(1)=9,371$ ;  $p<0,01$ ; Odds ratio: 4,345) bzw. eine Herzinsuffizienz in der Anamnese angaben ( $\chi^2(1)=4,072$ ;  $p<0,05$ , Odds ratio: 6,632).

Hochsignifikant waren die Unterschiede dagegen im Erreichen des primären kardialen Endpunktes der Studie zwischen den KHK-Patienten und solchen ohne vorausgegangene KHK ( $\chi^2(1)=10,309$ ;  $p<0,01$ ; Odds ratio: 5,833).

Berücksichtigt man beim Vorliegen einer KHK nur die Infarkt-Anamnese der Patienten, so erreichten wesentlich mehr Patienten mit einem früheren Infarkt den primären kardialen Endpunkt der Studie als herzinsuffiziente Patienten ohne Infarkt in der Vorgeschichte ( $\chi^2(1)=7,903$ ;  $p<0,01$ ; Odds ratio: 3,654).

Eine Kreatininerhöhung (Männer über 1,2 mg/dl und Frauen über 1,0 mg/dl) bei Aufnahme disponierte eher zum Erreichen des primären kardialen Endpunktes als ein normaler Kreatininwert bei Aufnahme ( $\chi^2(1)=5,278$ ;  $p<0,05$ ; Odds ratio: 3,184).

Berücksichtigt man unter den Patienten mit einer erniedrigten glomerulären Filtrationsrate nur diejenigen, bei denen eine Niereninsuffizienz anamnestisch sicher bekannt war, so zeigte sich ein deutlicher Einfluss der Niereninsuffizienz auf die Realisierung des primären Endpunktes der Studie ( $\chi^2(1)=4,913$ ;  $p<0,05$ ; Odds ratio: 3,030).

Die Tatsache, dass bis auf 2 von 99 Patienten alle unserer dekompensierten Patienten einen arteriellen Hypertonus in der Vorgeschichte aufwiesen, unterstreicht den bekannten Einfluss des Hochdrucks auf die Genese der Herzinsuffizienz.

Die Risikofaktoren Rauchen, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus verursachten in unserer Stichprobe der Herzinsuffizienzpatienten in Bezug auf die Realisierung des primären kardialen Endpunktes keine schlechtere Prognose.

#### **4.2.6.1.5. Vorbehandlung und Erreichen des primären kardialen Endpunktes**

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen der Vormedikation unserer herzinsuffizienten Patienten mit Diuretika, Betablockern und RAA-Antagonisten und dem Erreichen des primären kardialen Endpunktes der Studie.

Entgegen der Erwartung hatten die mit Diuretika bereits vorbehandelten Herzinsuffizienzpatienten demnach eine schlechtere Prognose ( $\chi^2(1)=4,245$ ;  $p<0,05$ ; Odds ratio: 3,261). Auch der Unterschied in Bezug auf das prognostisch schlechtere Abschneiden der mit Betablockern vorbehandelten Patienten war statistisch signifikant ( $\chi^2(1)=8,243$ ;  $p<0,01$ ; Odds ratio: 4,472). Patienten, die bereits vor der Aufnah-

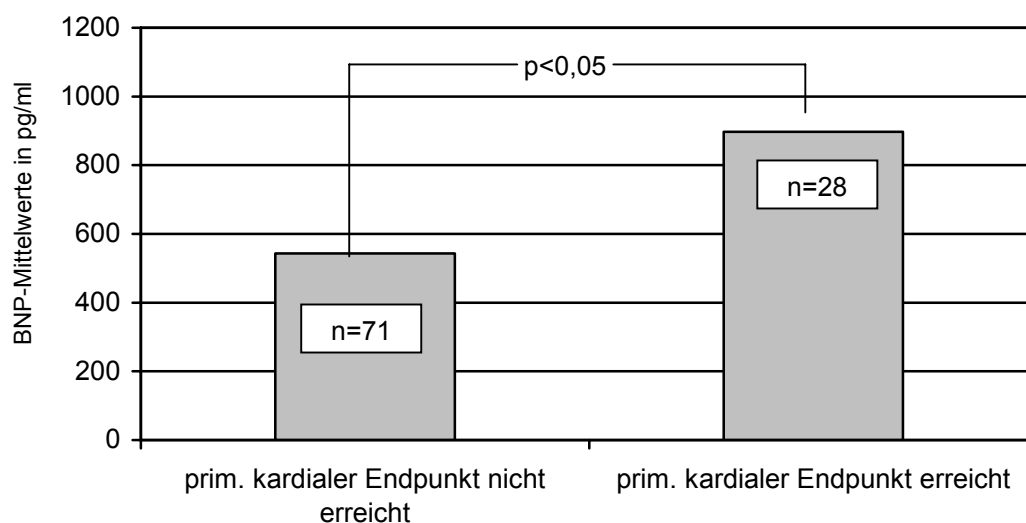
me einen ACE-Hemmer oder einen AT-1 Antagonisten erhielten, realisierten wider Erwarten häufiger den primären kardialen Endpunkt als Patienten ohne Vortherapie mit einem RAA-Antagonisten ( $\chi^2(1)=7,858$ ;  $p<0,01$ ; Odds ratio: 11,340).

Somit kann festgestellt werden, dass die Vorbehandlung unserer herzinsuffizienten Patienten die Prognose der Erkrankung mitbestimmte.

#### 4.2.6.1.6. BNP-Werte und Erreichen des primären kardialen Endpunktes

Abbildung 4.17 stellt die Prognose der Patienten im Bezug auf den primären kardialen Endpunkt in Abhängigkeit von den dazugehörigen BNP-Mittelwerten dar. Es ist ersichtlich, dass verlaufsunabhängig die Patienten mit erhöhten BNP-Werten eine schlechtere Prognose hatten ( $M_{\text{kardialer Endpunkt}}=897,08$ ;  $SD=936,95$  /  $M_{\text{kein kardialer Endpunkt}}=543,39$ ;  $SD=720,71$  /  $t(496)= -4,507$ ;  $p<0,01$ ).

Abbildung 4.17 Prim. kardialer Endpunkt und BNP-Mittelwerte in pg/ml



Korreliert man die BNP-Werte an den verschiedenen Abnahmetagen mit dem Eintritt des primären kardialen Endpunktes, so fiel auf, dass fast an allen Tagen außer dem 1., 10. und dem Entlassungstag ein signifikanter Zusammenhang bestand. Am dritten Behandlungstag wurde die Aussage über Prognose und Verlauf der Studienpatienten am besten widergegeben (Tabelle 4.22).

Tabelle 4.22 punktbiseriale Korrelation prim. kardialer Endpunkt und BNP-Werte in pg/ml

	BNP Aufnahme	BNP Tag 1	BNP Tag 2	BNP Tag 3	BNP Tag 5	BNP Tag 10	BNP Entlassung
Primärer kardialer Endpunkt	0,210*	0,128	0,195*	0,260**	0,254*	0,238	0,069

\*\* p&lt;0,01

\* p&lt;0,05

Der diskrimanzanalytische Vergleich der BNP-Werte an den verschiedenen Behandlungstagen (Aufnahme, 1., 2., 3., 5., 10.Tag und Entlassung) wies den am 3.Tag erfassten BNP-Wert als den besten Parameter für die Einschätzung der Prognose unserer Herzinsuffizienzpatienten aus. Die ermittelte kanonische Diskriminanzfunktion konnte zwar 83,3% der gruppierten Fälle korrekt klassifizieren, war aber jedoch nur auf dem 10% Niveau aussagekräftig ( $p=0,08$ ).

Besonders anschaulich ist der Vergleich der Gruppeneinteilung nach BNP-Werten oberhalb bzw. unterhalb des Medians der Stichprobe am 3.Tag (382pg/ml) bezüglich des Erreichens des primären kardialen Endpunktes. 16 der 44 Patienten (36%), die am 3.Behandlungstag einen BNP-Wert über 382pg/ml aufwiesen, realisierten die entsprechenden kardialen Ereignisse gegenüber 6 von 43 Patienten (14%) im Bereich unterhalb dieses Medianwertes ( $\chi^2(1)=5,781$ ;  $p<0,05$ ; Odds ratio: 3,524; Tabelle 4.23).

Tabelle 4.23 Prim. kardialer Endpunkt und BNP-Median, Odds ratio: 3,524

		BNP-Median von 382pg/ml Tag 3		Gesamt
		unter 382pg/ml	über 382pg/ml	
prim. kardialer Endpunkt	Nein	37	28	65
	Ja	6	16	22
Gesamt		43	44	87

Die fallende Tendenz der BNP-Werte derjenigen Patienten, die den primären kardialen Endpunkt erreicht haben, war in der Trendanalyse zu Beginn des Behandlungsverlaufs (1. bis 3. Tag) nicht signifikant im Gegensatz zu der BNP-Wertverlaufscharakteristik bei den erfolgreich Behandelten (hier statistisch gesichert nach der Trendanalyse nach Pillai-Spur:  $F(2)=3,733$ ;  $p<0,05$ ). Bei den „Therapieversagern“ stiegen dagegen die BNP-Werte zwischen dem 5., 10. und dem Entlassungstag anschaulich eher an (aufgrund der geringen Fallzahl war jedoch eine statistische Absicherung dieser Aussage nicht möglich).

#### 4.2.6.1.7. Schweregrad der Herzinsuffizienz und Erreichen des primären kardialen Endpunktes

Zwischen dem Erreichen des primären kardialen Endpunktes der Studie und der Einteilung der Patienten in den NYHA-Klassen bestehen – abgesehen vom Aufnahmezeitpunkt – statistisch gesicherte Zusammenhänge (Tabelle 4.24).

Tabelle 4.24 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): NYHA-Klasse und prim. kardialer Endpunkt

	primärer kardialer Endpunkt	
	Korrelationskoeffizient	Probanden (N)
NYHA bei Aufnahme	0,078	99
NYHA Tag 1	0,163*	98
NYHA Tag 2	0,300**	96
NYHA Tag 3	0,259**	96
NYHA Tag 5	0,308**	87
NYHA Tag 10	0,287*	55
NYHA Entlassung	0,177*	94

\*\* p<0,01

\* p<0,05

Ein ebensolcher Zusammenhang konnte zwischen der Realisierung des primären kardialen Endpunktes und der Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz nach Killip statistisch nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 4.25 zeigt das Ergebnis der statistischen Auswertung des Zusammenhangs zwischen dem ermittelten Herzinsuffizienzscore nach Framingham und dem Versterben der Patienten aus kardiovaskulärer Ursache bzw. der Rehospitalisation. Nur die Einschätzung des Herzinsuffizienzscore am Tag nach der Aufnahme korrelierte statistisch signifikant mit der Prognose der Patienten.

Tabelle 4.25 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): Herzinsuffizienzscore und prim. kardialer Endpunkt

	primärer kardialer Endpunkt	
	Korrelationskoeffizient	Anzahl (N)
HFS bei Aufnahme	0,035	99
HFS Tag 1	0,217**	98
HFS Tag 2	0,141	97
HFS Tag 3	0,072	96
HFS Tag 5	0,077	87
HFS Tag 10	0,160	55
HFS Entlassung	0,128	95

\*\*  $p < 0,01$

Auch der CCS-Score, der jedoch nur am Aufnahmetag erhoben wurde, korrelierte nicht mit dem klinischen Ereignis des definierten primären kardialen Endpunktes der Studie der Herzinsuffizienzpatienten.

#### 4.2.6.1.8. Sechs-Minuten-Geh-Test und primärer kardialer Endpunkt

Zwischen den Leistungen der Patienten im Sechs-Minuten-Geh-Test und dem Erreichen des primären kardialen Endpunktes bestand kein statistisch gesicherter Zusammenhang ( $M_{\text{kardialer Endpunkt}}=174,56$ ;  $SD=127,037$  /  $M_{\text{kein kardialer Endpunkt}}=194,61$ ;  $SD=149,559$  /  $t(184)=-0,811$ ;  $p>0,05$ ).

#### 4.2.6.1.9. Ejektionsfraktion der Echokardiographie und Erreichen des primären kardialen Endpunktes

Das Erreichen des primären kardialen Endpunktes war in unserer Studie unabhängig von der bei der Aufnahme unserer Patienten im Echokardiogramm ermittelten Ejektionsfraktion (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau (1-seitig):  $-0,035$ ;  $p>0,01$ )

#### 4.2.6.2. Analyse der Einflussfaktoren auf die sekundären Endpunkte der Studie

##### 4.2.6.2.1. Verbesserung des Schweregrades der Herzinsuffizienz

86 von 94 Patienten realisierten im Studienverlauf eine Verbesserung der NYHA-Klasse und somit einen sekundären Endpunkt (91%). Bei acht der entlassenen Patienten hatte die stationäre Herzinsuffizienztherapie, beurteilt an Hand der NYHA-Klassifikation, keinen Erfolg. Sie verblieben bei Entlassung im gleichen NYHA-

Stadium wie bei der Aufnahme. Ebenfalls 86 von 94 unserer Patienten verbesserten sich im Therapieprozess in der Killip-Klassifikation (91%). 91 von 95 Patienten verbesserten sich durch die Behandlung in ihren Herzinsuffizienzscore (96%).

Die Verbesserung der NYHA-, Killip- und HFS-Einteilung unserer Patienten durch die Behandlung war weder vom Geschlecht, dem Alter, dem Körpergewicht noch von Begleitkrankheiten und Risikofaktoren oder dem Therapiestatus vor der Aufnahme abhängig.

Es fällt nur auf, dass Patienten mit einer KHK in der Anamnese sich in den NYHA-Klassen zwischen Aufnahme und Entlassung tendenziell seltener verbesserten als Patienten ohne KHK in der Vorgeschichte ( $\chi^2(1)=3,027$ ;  $p=0,082$ ).

#### **4.2.6.2.2. Verbesserung der Leistung im Sechs-Minuten-Geh-Test**

41 von 49 untersuchten Patienten konnten im Laufe der Therapie ihre Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung verbessern (84%). Die Verbesserung der Leistung im Sechs-Minuten-Geh-Test war in unser Stichprobe weder geschlechts- noch altersabhängig und wurde auch nicht vom Körpergewicht der Patienten und ihrer Vorbehandlung beeinflusst. Im Bezug auf die anamnestischen Daten war lediglich bemerkenswert, dass sich die Patienten nach durchgemachtem Infarkt in der Geh-Test-Leistung im Vergleich zu Patienten ohne Infarktanamnese eher nicht verbesserten ( $\chi^2(1)=5,677$ ;  $p<0,05$ ; Odds ratio: 9,882).

#### **4.2.6.2.3. Verbesserung der Ejektionsfraktion in der Echokardiographie**

Paraklinisch ist die Verbesserung der Ejektionsfraktion der Goldstandard in der Beurteilung der Herzinsuffizienztherapie. Leider ist in unserer Studienpopulation der Stichprobenumfang für eine statistische Beurteilung zu gering, denn nur bei sieben Patienten lagen entsprechende Vergleichsmessungen vor. Bei drei dieser Patienten trat eine Verbesserung der Auswurfleistung durch die Therapie ein (43%), bei vier Patienten blieb die Ejektionsfraktion zwischen Aufnahme und Entlassung gleich bzw. verschlechterte sich davon in einem Fall.

#### **4.2.6.2.4. Zusammenhänge zwischen den Endpunkten der Studie**

Erwartungsgemäß korrelierte die Verbesserung der NYHA-Klasse unserer Patienten negativ mit dem Erreichen des primären kardialen Endpunktes (Kendall Tau (1-seitig): -0.238;  $p<0,05$ ; Odds ration: 5,700).



Keine statistisch gesicherten Zusammenhänge fanden sich dagegen zwischen dem kardiovaskulären Versterben oder Rehospitalisation und der Verbesserung der Herzinsuffizienz der Patienten entsprechend der Killip-Klassifikation (Kendall Tau (1-seitig): -0,152;  $p > 0,05$ ) und des Framingham Scores HFS (Kendall Tau (1-seitig): 0,016;  $p > 0,05$ ), sowie zwischen einer Verbesserung der Leistung im Sechs-Minuten-Geh-Test und der Realisierung des primären kardialen Endpunktes (Kendall Tau (1-seitig): 0,025;  $p > 0,05$ ).

#### 4.2.7. Zusammenhänge zwischen BNP-Werten und Therapieregime

Die meisten unserer Patienten bekamen leitliniengerecht sowohl Diuretika als auch Betablocker und ACE-Hemmer bzw. AT-1 Antagonisten im Rahmen ihrer Herzinsuffizienzbehandlung. Unterschiedliche Therapieeffekte können sich daher in erster Linie nur in der Dosis und in der Applikationsform dieser Medikamente widerspiegeln. Wir untersuchten den dosisabhängigen Einfluss der intravenösen Gabe von Schleifendiuretika auf die BNP-Werte. Die Notwendigkeit zur intravenösen Gabe von Diuretika ergab sich aus dem klinischen Bild der Patienten. Die Tabelle 4.26 stellt die Ergebnisse der Korrelation zwischen der intravenösen Gabe von Schleifendiuretika und den BNP-Werten unserer Patienten verlaufsabhängig dar.

Tabelle 4.26 Korrelation nach Pearson (1-seitig): BNP-Werte in pg/ml und intravenöse Schleifendiuretikaapplikation

	i.v. Diuretika Aufnahme	i.v. Diuretika Tag 1	i.v. Diuretika Tag 2	i.v. Diuretika Tag 3	i.v. Diuretika Tag 5	i.v. Diuretika Tag 10	i.v. Diuretika Entlassung
BNP Aufnahme	0,160	0,301**	0,185*	0,186*	0,102	-0,010	0,083
BNP Tag 1	0,128	0,326**	0,194*	0,206*	0,067	-0,047	0,113
BNP Tag 2	0,138	0,289**	0,097	0,179*	0,093	-0,013	0,100
BNP Tag 3	0,111	0,292**	0,164	0,105	0,058	-0,026	0,014
BNP Tag 5	-0,066	0,296**	0,108	0,089	0,159	-0,016	0,005
BNP Tag 10	-0,046	0,239	0,141	0,208	0,359**	0,268*	0,025
BNP Entlassung	0,227	0,533**	0,178	0,132	-0,050	0,113	-0,073

\*\*  $p < 0,01$

\*  $p < 0,05$

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Notwendigkeit einer intravenösen Gabe von Schleifendiuretika am ersten Behandlungstag dosisabhängig mit hohen BNP-Werten im gesamten Behandlungsverlauf korrelierte. Umgekehrt zeigt sich, dass ein Zusammenhang zwischen den BNP-Werten und der Notwendigkeit für eine intravenöse Schleifendiuretikagabe vor allem während der ersten zwei Behandlungstage besteht.

Am Ende der Behandlung schwächte sich der Zusammenhang zwischen der intravenösen Schleifendiuretikagabe und den BNP-Werten ab.

#### 4.2.8. Die Abhängigkeit der Liegedauer auf der Intensivstation und der Krankenhausaufenthaltsdauer von den BNP-Werten

In der Tabelle 4.27 ist der Zusammenhang zwischen der Liegedauer auf der Intensivstation und den BNP-Werten sowie zwischen der Gesamtaufenthaltsdauer der Herzinsuffizienzpatienten im Krankenhaus und den BNP-Werten dargestellt.

Tabelle 4.27 Korrelation nach Kendall-Tau (1-seitig): BNP-Werte in pg/ml und Intensivstationsdauer / Krankenhausaufenthaltsdauer in Tage

	BNP Aufnahme	BNP Tag 1	BNP Tag 2	BNP Tag 3	BNP Tag 5	BNP Tag 10	BNP Entlassung
Intensivstationsdauer in Tagen	0,103	0,209**	0,121	0,171*	0,182*	0,309**	0,361*
Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen	0,074	0,040	0,043	0,102	0,071	0,172*	0,010

\*\* p<0,01

\* p<0,05

Bei den intensivtherapiepflichtigen Herzinsuffizienzpatienten zeigte sich eine deutlich positive Korrelation zwischen den BNP-Werten und der Behandlungsdauer auf der ITS am 1., 3., 5., 10.Tag sowie bei Entlassung. Es ist ersichtlich, dass die relativ hohen BNP-Konzentrationen bei diesen schwer kranken Patienten auch noch nach ihrer Verlegung auf die Normalstation nachweisbar waren.

Dagegen ließ sich anhand der BNP-Werte die Gesamtliegedauer der Patienten im Krankenhaus nicht vorhersagen, da zwischen diesem Parameter und der BNP-Konzentration kein statistisch gesicherter Zusammenhang bestand (abgesehen von einer schwachen Korrelation am 10. Behandlungstag).

#### 4.2.9. Risikostratifikation für den Therapieprozess.

An Hand der bereits dargestellten Ergebnisse (4.2.6.1.1., 4.2.6.1.4. und 4.2.6.1.5.) wurde eine Risikogruppe in unserer Stichprobe identifiziert, die bei schwerem klinischen Erscheinungsbild bei Aufnahme und hohen BNP-Werten im Therapieverlauf eine schlechtere Prognose der Herzinsuffizienz hatten als eine Vergleichsgruppe ohne die betrachteten Merkmale.

Es handelt sich dabei um Patienten mit einer Infarkt-Anamnese (sicher manifeste chronische KHK), die in der Vorbehandlung bereits eine Therapie mit einem Betablocker erfahren haben und männlichen Geschlechts sind.

---

Diese Risikogruppe bestand aus 25 Patienten, von denen bei 15 Kranken der primäre kardiale Endpunkt im Beobachtungszeitraum eintrat. In der Vergleichsgruppe (17 Patientinnen, ohne Infarkt und ohne Betablockervorbehandlung) erreichte während der Studiendauer nur eine Patientin den primären kardialen Endpunkt. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Realisierung des primären kardialen Endpunktes ist statistisch hoch signifikant ( $\chi^2(1)=13,277$ ;  $p<0,01$ ; Odds ratio: 25,500).

Auch im Bezug auf die BNP-Mittelwerte und ihren Standardabweichungen sind diese beiden Gruppen hoch signifikant statistisch zu unterscheiden. Die Risikogruppe weist während der Therapie die jeweils höheren BNP-Werte auf ( $M_{\text{Risikogruppe}}=1009,50$ ;  $SD=952,20$  und  $M_{\text{keine Risikogruppe}}=413,70$   $SD=611,18$  /  $t(13,727)=-5,157$ ;  $p<0,01$ ).

Dieses Ergebnis ist um so beachtenswerter, da beide Gruppen bezüglich der Einteilung des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz in NYHA-Klassen nicht differierten.

## 5. Diskussion

Wir untersuchten in unserer Studie das leitlinienbezogene Therapieregime für die Herzinsuffizienz.

Angeregt wurde diese Studie durch eine Arbeit von Throughton<sup>39</sup> über das Therapiemonitoring der Herzinsuffizienz, die an einem sehr kleinen Stichprobenumfang vorgenommen wurde.

Studienendpunkte innerhalb des Beobachtungszeitraums von acht Monaten waren der kardiovaskuläre Tod oder die Rehospitalisation aus kardialer Ursache als Ausdruck eines „Therapieversagens“ einerseits, oder die Verbesserung des klinischen Bildes der Kranken, ihrer kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit oder ihrer objektiv echokardiographisch erfassten Pumpfunktion als Ausdruck eines Therapieerfolgs andererseits. Diese Beurteilungskriterien – besonders die des primären kardialen Endpunktes – sind vielen Arbeiten zum Therapievergleich bei der Herzinsuffizienz in der Literatur zugrundegelegt worden.<sup>30,31,86,87,88</sup>

Von unseren 99 Patienten erreichten 28 den primären kardialen Endpunkt, 14 von ihnen verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums der Studie. Dieses Ergebnis unterstreicht die hohe Sterblichkeit bei den Herzinsuffizienzpatienten trotz leitliniengerechter Therapie. Sie stimmt mit den Angaben in der Literatur zum Letalitätsrisiko dieser Erkrankung weitgehend überein.<sup>12, 61</sup>

Wir müssen davon ausgehen, dass viele unserer Patienten multimorbide sind – vgl. dazu die in der Methodik dargelegte Zusammenstellung von Risikofaktoren und Begleitkrankheiten unseres Patientenkollektivs (Raucheranamnese, Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Adipositas).

Alle unsere Patienten hatten mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor (Adipositas, Raucheranamnese, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus). Nur 10% hatten zwei Risikofaktoren, und 84% hatten drei Risikofaktoren und mehr.

Der Einfluss von Risikofaktoren (Rauchen, Adipositas, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie ohne manifeste strukturelle kardiale Erkrankung) auf das Eintreffen kardiovaskulärer Ereignisse ist vielfach untersucht.<sup>10,74</sup> Dabei kommt es wohl hauptsächlich auf die Kombination mehrerer dieser Risikofaktoren bei bereits bestehenden Vor- und Begleitkrankheiten im Rahmen der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse an.<sup>100</sup>

Aufgrund ihrer Multimorbidität wären unsere Herzinsuffizienzpatienten für die meisten Pharmakotherapiestudien nicht geeignet, da sie in der Regel die Einschlusskriterien dafür nicht erfüllten.

In die Studienpopulation wurden drei Patienten aufgenommen, die bei Aufnahme einen Hb-Wert kleiner 10,0g/dl hatten. Es handelt sich dabei um schwer kranke Herzinsuffiziente, die akut dekompensiert mit hohen BNP-Werten in die Rettungsstelle kamen und erfolgreich behandelt werden konnten. In Bezug auf die übrigen klinischen und paraklinischen Parameter unterschieden sich diese Patienten jedoch nicht von den anderen Dekompensierten der Studie.

Von den 157 in der Rettungsstelle bei Aufnahme für die Studie gescreenten Patienten hatten wir am Ende nur von 17 Herzinsuffizienten alle im Studiendesign geforderten klinischen und paraklinischen Angaben. Neben den üblichen logistischen Schwierigkeiten bei der fortlaufenden Datenerfassung beruht dieser Sachverhalt auf der Tatsache, dass nach dem 14. Behandlungstag von den 99 aufgenommenen Patienten nur noch 21 Dekompensierte weiterhin stationär behandelt werden mussten. 59 Patienten konnten bis zu diesem Zeitpunkt erfolgreich therapiert die Klinik verlassen. Lediglich zwei Patienten verstarben innerhalb dieses Zeitraums.

Bemerkenswert erscheint der Umstand, dass die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme kardial vorbehandelten Patienten im Vergleich zu denen, bei denen noch nicht alle Herzinsuffizienzbehandlungsoptionen zu diesem Zeitpunkt ausgeschöpft waren, retrospektiv eine schlechtere Prognose in Bezug auf die Realisierung des primären kardialen Endpunktes der Studie hatten (4.2.6.1.5.). Die Vermutung, dass die ambulant entsprechend vorbehandelten Patienten gerade diejenigen sind, die einen höheren Herzinsuffizienzgrad bei Aufnahme aufwiesen, konnte jedoch von uns statistisch nicht bestätigt werden.

Trotz des relativ hohen Anteils der im Beobachtungszeitraum aus kardiovaskulärer Ursache Verstorbenen oder Rehospitalisierten wurden die sekundären Endpunkte unserer Studie (Verbesserung des klinischen Bildes, Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und Verbesserung der echokardiographisch erfassten Auswurfraction) durch die Therapie am Ende der stationären Beobachtung gegenüber dem Ausgangszustand von über 90% der Patienten erreicht (4.2.6.2.1 bis 4.2.6.2.3.). Das bedeutet, dass die Stichprobe der Therapieversager im Hinblick auf die sekundären Endpunkten der Studie in der Regel zu klein war, um eine gesicherte Aussagen über das Therapieregime und der dieses bestimmenden Parameter zu treffen.

Da Endpunktstudien nur einen eingeschränkten Überblick geben, musste sich das Augenmerk unserer Untersuchung daher auf den Verlauf der Herzinsuffizienztherapie richten.

Die Einschätzung des Behandlungsverlaufs der Herzinsuffizienz kann entsprechend folgenden Beurteilungskriterien vorgenommen werden:

1. Verbesserung oder Verschlechterung des klinischen Bildes
2. Verbesserung oder Verschlechterung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit
3. Verbesserung oder Verschlechterung der Pumpfunktion des Herzens
4. Veränderungen des Körpergewichtes
5. Veränderungen der Biomarker für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz

Die Beurteilung des klinischen Schweregrades einer Herzinsuffizienz kann mit Hilfe der NYHA-Klassifikation (I-IV),<sup>27</sup> der Killip Einteilung (A-D)<sup>90</sup> und dem Frammingham HFS (0-6)<sup>8,9</sup> verlaufsabhängig vorgenommen werden.

Die moderne amerikanische Einteilung des Schweregrades nach kardiostrukturellen Gesichtspunkten ist für die Therapieverlaufsbeurteilung nicht geeignet, da sie von irreversiblen Veränderungen des Krankheitsbildes bei einer schwerer eingestuften Insuffizienzklasse ausgeht.<sup>89</sup>

In der Literatur wird am häufigsten die NYHA-Klassifikation eingesetzt. Sie ist – wenngleich ein grobes Maß für die Beurteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz – gut handhabbar, wenig aufwendig und auch in unserer Studie konsistent. In sie gehen vor allem die vom Patienten infolge der Erkrankung subjektiv empfundenen Beschwerden bei Ruhe und Belastung ein. In unserer Studie wurden bei der stationären Akutaufnahme Herzinsuffizienter verständlicherweise nur Patienten mit einem schweren Krankheitsbild (in der Regel NYHA III und IV) eingeschlossen, die sich im Therapieverlauf innerhalb des stationären Beobachtungszeitraums um manchmal bis zu drei NYHA-Klassen verbessern konnten.

Die weniger gebräuchliche Killip-Einteilung berücksichtigt unabhängig von den subjektiven Angaben mehr das kardiopulmonale klinische Erscheinungsbild, wobei das Killip-Stadium D, als Zustand des kardialen Schocks aufgrund der hohen Primärletalität, für eine Beurteilung des Therapieverlaufs nicht in Frage kommt.

Der Frammingham-Score nimmt viele klinische Gesichtspunkte der Herzinsuffizienz in einer aufsummierten Bewertung in 0,5 Punkten auf und erreicht damit ein Ordi-

nalskalenniveau ohne etwaige Unterschiede in der Bewertung der einzelner Scores zu berücksichtigen. Dennoch ist er in Bezug auf die Beurteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz gut validiert.<sup>8,9,10</sup>

Wir fanden untersucherunabhängig eine hohe Interkorrelation zwischen diesen klinischen Beurteilungskriterien. Die meisten unserer Untersuchungsergebnisse in Hinblick auf die Realisierung des primären kardialen Endpunktes unserer Studie und zu den Zusammenhängen mit den Untersuchungsvariablen (Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Angaben zur Anamnese und zur Vorbehandlung), zur Leistungsbeurteilung unserer Patienten sowie zu den BNP-Werten waren unter Zugrundelegung der verschiedenen Klassifikationen des Schweregrades der Herzinsuffizienz übereinstimmend. Dennoch soll auch hier die NYHA-Klassifikation hervorgehoben werden, die ein besonders hohes Maß an statistischer Absicherung unserer Aussagen gegenüber den anderen Einteilungsprinzipien des klinischen Bildes der Herzinsuffizienz erlaubte.

Die Beurteilung einer Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit von Herzinsuffizienzpatienten im Verlauf des Therapieprozesses ist stark von ihrer Motivation und von Einschränkungen ihrer Belastbarkeit infolge von Begleitkrankheiten (pAVK, COPD, Arthrose etc.) abhängig. Andererseits stellt das Ausdauertraining chronisch dekompensierter Patienten selbst ein Therapiefaktor dar.<sup>73</sup>

In der Literatur hat sich der Einsatz des Sechs-Minuten-Geh-Test bewährt, da er relativ einfach durchführbar und in Hinblick auf seine klinische Aussagefähigkeit gut validiert ist.<sup>83,113,114</sup> Der Schweregrad der Herzinsuffizienz – beurteilt an Hand der NYHA Klassen – korrelierte auch in unserer Untersuchung gut mit den Ergebnissen des Sechs-Minuten-Geh-Tests.<sup>113,114</sup> Die Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung unserer Herzinsuffizienzpatienten hing – wie in der Literatur beschrieben – vom Geschlecht, dem Alter und dem Körpergewicht ab.<sup>115</sup> Korrelationen zwischen den BNP-Werten und den Resultaten des Sechs-Minuten-Geh-Tests bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind unseres Wissens noch nicht beschrieben, obwohl sie aufgrund ihres jeweiligen Zusammenhangs zum klinischen Schweregrad erwartet werden können. Ähnlich wie die BNP-Werte waren auch in unserer Untersuchung die Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistungen der Patienten im Therapieverlauf hoch interkorreliert. Wir können vermuten, dass Patienten, die sich in der Therapie in Bezug auf ihrer körperliche Leistungsfähigkeit verbesserten, niedrigere BNP-Werte aufwiesen als Patienten ohne Verbesserung ihrer Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung. Leider ver-

hinderte die große Streuung dieser beiden Variablen bei relativ kleiner Stichprobe und die unterschiedliche Beeinflussung von BNP-Werten und Ergebnissen des Sechs-Minuten-Geh-Tests vom Körpergewicht der Patienten die signifikante Absicherung dieses Befundes, so dass weitere Untersuchungen diesbezüglich erforderlich sind. Es muss bei der Interpretation unserer Ergebnisse auch berücksichtigt werden, dass die Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung vom früheren körperlichen Training, d.h. lernabhängig ist, und dass Begleitkrankheiten sowie Motivation des Patienten und Art der Supervision des Tests in der Praxis eine entscheidende Rolle spielen. Schließlich erscheint die NYHA-Klassen Einteilung für die individuelle Prognose eines Herzinsuffizienzpatienten zu grob und eine Verfeinerung der Aussage über den Krankheitsverlauf innerhalb eines NYHA-Stadiums durch den Sechs-Minuten-Geh-Test nicht zu erwarten.<sup>114,116,117,118</sup>

Als diagnostischer Standard der Herzinsuffizienz dient in erster Linie die Echokardiographie. Durch diese Methode wird der enddiastolische und der endsystolische linksventrikuläre Durchmesser des linken Ventrikels und die Auswurfraction (EF) des linken Ventrikel bestimmt. In den meisten Krankenhäusern wird diese Methode jedoch nicht zur objektiven kontinuierlichen Beurteilung des Behandlungsverlaufs bei Herzinsuffizienzpatienten eingesetzt, da sie zu aufwendig erscheint und ihrer Ergebnisse auch von der Erfahrung des Untersuchers abhängig sind.

In unserer Stichprobe waren nur die Ejektionsfraction im Echokardiogramm bei Aufnahme sowie die linksventrikulären Durchmesser mit den BNP-Werten als Maß für die erhöhte linksventrikuläre Wandspannung korreliert.

Im Echokardiogramm am Ende der stationären Beobachtung unserer Patienten fanden sich dagegen nur Zusammenhänge zwischen den BNP-Werten und den linksventrikulären Durchmessern sowie zur Septumdicke. Diese Ergebnisse (insbesondere in Hinblick auf die Beurteilung der EF) ist möglicherweise der geringen Stichprobengröße am Ende der stationären Beobachtung unserer Patienten geschuldet.

Erklärbar wären die höheren BNP-Werte bei einer enddiastolischen und endsystolischen Ventrikelvergrößerung des Herzens dadurch, dass die erhöhte Wandspannung eine Ventrikelvergrößerung mit sich bringt, die die Pumpfunktion des Organs einschränkt. Der Septumdurchmesser des Herzens war dagegen in unserer Untersuchung vor allem am Ende der stationären Beobachtung negativ mit den BNP-Werten korreliert. Es ist daher zu vermuten, dass der durch den Remodellingprozess am



Herzen einsetzende Hypertrophievorgang besonders im Bereich der Septummuskulatur zunächst die linksventrikuläre Wandspannung verändert.

Laborchemisch bestimmte Retentionsparameter (z.B. Kreatininwerterhöhung) erscheinen zur Beurteilung der Herzinsuffizienztherapieprozesses zu unspezifisch, da die Ausgangswerte stark von den Lebensgewohnheiten der Patienten (z.B. Trinkverhalten) und von Begleitkrankheiten (z.B. Niereninsuffizienz) abhängig sind. Sie werden in hohem Maße durch die Diuretikabehandlung beeinflusst und sind nur in diesem Fall zur Therapiekontrolle einzusetzen.

Interferierend kommt der Umstand hinzu, dass einerseits höhere Kreatininwerte dosis- und substanzabhängig die Behandlungsoptionen für eine Reihe von ACE-Hemmern und für Digitalispräparate einschränken, und dass andererseits die Interpretation erhöhter BNP-Werte bei gleichzeitiger Kreatininerhöhung erschwert wird.<sup>28,101</sup>

Aus diesem Grund haben wir auf eine verlaufsbezogene Beurteilung der sogenannten Retentionsparameter bei der Analyse des Therapieprozesses unserer Herzinsuffizienzpatienten verzichtet.

Vom Parameter Körpergewicht des Patienten wird erwartet, dass er durch den Behandlungsvorgang aufgrund der vermehrten Flüssigkeitsausscheidung im Rahmen der Rekompensation abnimmt. Dieser Sachverhalt konnte auch in der diesbezüglichen Trendanalyse unserer Patienten signifikant nachgewiesen werden. Das abnehmende Körpergewicht korrelierte auch mit einer Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit unserer Patienten.

Zwischen dem Körpergewicht und den BNP-Werten unserer Herzinsuffizienzpatienten bestand verlaufsabhängig eine hohe negative Korrelation. Dies entspricht aktuellen Publikationen, wonach adipöse Patienten vergleichsweise niedrigere Werte in ihren natriuretischen Peptiden haben als Normalgewichtige.<sup>23,91,92,95,96</sup> Nicht in jedem Fall ist ausgewiesen, dass es sich dabei um Herzinsuffizienzkranken handelt, die diesbezüglich untersucht wurden. Damit in Einklang zu bringen ist ein anderer Literaturbefund, wonach Frauen angeblich höhere BNP-Werte haben als Männer – wir vermuten, weil sie im Durchschnitt körperlich leichter sind.<sup>23,70,84,93</sup> Letzterer Sachverhalt trifft für unsere Stichprobe zu: Es besteht tatsächlich ein signifikanter Gewichtsunterschied zwischen den Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts.

In unserem Patientenkollektiv aber hatten die Männer die signifikant höheren BNP-Werte während des ganzen Therapieprozesses, obwohl zwischen der Beurteilung

des klinischen Schweregrades der Erkrankung – an Hand der NYHA-Klassen – auch verlaufsbezogen überhaupt kein Geschlechtsunterschied bestand. Somit können die bei uns widersprüchlich zu den Literaturangaben gefundenen niedrigeren BNP-Werte bei den Frauen gegenüber denen bei den Männern nicht aufgrund ihrer Gewichtsunterschiede bzw. des Schweregrades der Herzinsuffizienz erklärt werden. Ihre Ursache muss daher vermutlich in der möglicherweise unterschiedlichen Genese der Herzinsuffizienz bei den meisten Frauen (vermutlich eher Hochdruck) gegenüber den meisten Männern (vermutlich eher KHK) oder in hormonellen Besonderheiten zwischen beiden Geschlechtern gesucht werden.

Zudem waren die Frauen unseres Kollektivs statistisch gesichert älter als die männlichen Patienten, was nach Literaturangaben bedeutet hätte, dass bei den (relativ älteren) Frauen höhere BNP-Werte zu erwarten gewesen wären als bei den (relativ jüngeren) Männern.<sup>23,70,93,94</sup> Wir fanden dagegen in unserer Studie an herzinsuffizienten Patienten keine sicheren Altersunterschiede in Bezug auf die erfassten BNP-Werte.

Vergleicht man die Zusammenhänge zwischen den BNP-Werten und den gewichtsbezogenen Körpermaßen, so fällt in unserer Studie auf, dass das Körpergewicht allein anschaulich stärker mit den BNP-Werten korreliert als der Body-Mass-Index, der den Grad der Adipositas durch seine Bezogenheit auf die Körpergröße besser als das reine Körpergewicht wiedergibt. Zudem erscheint die Adipositas als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse eher mit dem Diabetes mellitus und mit einer Hyperlipidämie korreliert. Wir fanden aber bei unseren Patienten keinen Zusammenhang zwischen den BNP-Werten und der Begleiterkrankung eines metabolischen Syndroms. Beide Ergebnisse in unserer Stichprobe schränken die Interpretation ein, dass der gefundene negative Zusammenhang zwischen den BNP-Werten und dem Körpergewicht unserer Patienten allein Adipositas bezogen ist.

Es ist zu vermuten, dass die Herzarbeit auf ein bestimmtes Körperschema ausgerichtet ist, in das das Körpergewicht und damit auch das Herzgewicht – das in erster Linie durch seine Muskelmasse bestimmt wird – dominierend eingeht. Der körperlich kräftigere – möglicherweise trainierte – Mensch, dessen Körpergewicht in erster Linie von seiner Knochen- und Muskelmasse abhängig ist, hat dabei größere „Leistungsreserven“ als der kachektische Patient. Dieser Umstand könnte sich auch in einer unterschiedlichen Beeinflussung der kardialen Wandspannung zwischen körperlich leichteren und körperlich schwereren Menschen niederschlagen. Bei einem herzkranken und kachektischen Patienten sind die so angenommenen Leistungsreserven

bereits aufgebraucht, und er muss auf zusätzliche Belastungen, die die Herzkrankheit mit sich bringt, mit einer Erhöhung des BNP-Wertes reagieren.

In diesem Zusammenhang sei angemerkt, dass die Herzinsuffizienz an sich eine Systemerkrankung ist, die im ihrem weiteren Verlauf ein Versagen anderer Organe nach sich zieht. Bei einer schweren chronischen Herzinsuffizienz prägt immer mehr der kachektische Patient das klinische Bild.<sup>95</sup>

Dennoch wirkt der von uns gefundene Umstand der Abhängigkeit der BNP-Werten vom Körpergewicht als ein Störfaktor, der möglicherweise die große interindividuelle Streuung der BNP-Werte teilweise erklärt und ein Therapiemonitoring der Herzinsuffizienz erschwert.

Zudem läuft die negative Korrelation zwischen den BNP-Werten und dem Körpergewicht der Aussage einer Verminderung des Körpergewichts durch die Behandlung und dem BNP-Abfall als Ausdruck reduzierter kardialer Wandspannung und einer damit verbundenen Verbesserung der Herzinsuffizienz zuwider. Die durch die Re-kompensation im Rahmen der Flüssigkeitsausscheidung erreichte Gewichtsreduktion der Patienten beträgt jedoch nur einen Bruchteil des gesamten Körpergewichts.<sup>105,106</sup>

Wir sind daher der Meinung, dass zwischen einem allgemeinen verlaufsunabhängigen negativen Zusammenhang zwischen den BNP-Werten und dem Körpergewicht und einer verlaufsbezogenen Verminderung des Körpergewichts und der BNP-Werte im Therapieprozess unterschieden werden muss. Die allein durch den Therapieprozess bewirkte relativ geringe Körpergewichtsreduktion müsste positiv mit dem Verhalten der BNP-Werte korrelieren und dürfte nicht Adipositas assoziiert sein.

Aus diesem Grund haben wir die in den Ergebnissen der Studie beschriebene Regressionsanalyse zwischen dem Körpergewicht unserer Patienten bei Aufnahme (unabhängige Variable) und den BNP-Werten (als die davon abhängige Variable) vorgenommen und sind der Meinung, dass eine systematische Nachuntersuchung des aufgezeigten Sachverhalts an einer größeren Stichprobe von Herzinsuffizienzkranken für eine Verbesserung des Therapiemonitorings richtungsweisend wäre.

Im Mittelpunkt des Therapiemonitorings der Herzinsuffizienz unserer Studie stehen – wie erwähnt – die Biomarker in Form der natriuretischen Peptide. Gegenüber den anderen Kriterien der Verlaufsbeurteilung des Behandlungsprozesses haben sie den Vorteil, dass sie patienten- und untersucherbezogen objektiv beliebig oft bettseitig erfasst werden können. Sie haben Intervallskalenniveau, was ihre Beurteilung er-

leichtert. Sie sind vielfach in Bezug auf die Herzinsuffizienzdiagnostik an anderen Kriterien validiert.<sup>4,5,6,23,85</sup>

In den europäischen Leitlinien zur Herzinsuffizienzdiagnostik besteht bereits ein Konsens darüber, dass niedrig normale Werte der natriuretischen Peptide eine akute kardiale Dekompensation ausschließen.<sup>27</sup> Der üblicherweise verwendete Schwellenwert für BNP zum Ausschluss der Diagnose Herzinsuffizienz liegt beim älteren Patienten (ab 55 Jahre) bei unter 100pg/ml.<sup>97</sup>

Es fehlen jedoch in der Literatur trotz umfangreicher Publikationen auf diesem Gebiet sowohl weitgehend einheitliche Angaben zu geeigneten Schwellenwerten für BNP im Hinblick auf eine positive Wahrscheinlichkeit der Herzinsuffizienzdiagnose als auch für eine Beurteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz durch diesen Parameter und damit des Therapieverlaufs.

Wir verwendeten den ADVIA Centaur BNP-Test der Firma Bayer, weil zu diesem Verfahren zahlreiche Literaturangaben vorliegen, die seine Sensitivität und Spezifität im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik belegen.<sup>57,81,98</sup>

Die Probenstabilität und die Aussagen zur Präanalytik (keine Abhängigkeit von circardiären Schwankungen der Blutabnahme und von körperlichen Belastungen des Patienten) lassen diesen BNP-Test für unsere Studie geeignet erscheinen.

Die BNP-Werte zwischen den einzelnen Abnahmetagen korrelierten hoch miteinander, was für die Parameterkonsistenz spricht. Patienten, die zu Beginn der Behandlung hohe BNP-Werte hatten, hatten auch am Ende ihrer stationären Beobachtung noch relativ hohe BNP-Werte – auch wenn diese im Laufe der Therapie absanken. Daraus ist zu schlussfolgern, dass es für das Therapiemonitoring der Herzinsuffizienz an Hand der BNP-Werte eines individuellen Vorgehens bedarf.

Patienten, die zu Behandlungsbeginn bei Aufnahme hohe BNP-Werte mitbrachten, haben laut unseren Studienergebnissen im Ausgangs-, End- und Wertvergleich der natriuretischen Peptide einen höheren BNP-Wertabfall als Patienten mit einem niedrigeren Ausgangsniveau. Dies könnte dafür sprechen, dass gemäß der klinischen Erfahrung schwer Herzinsuffizienz kranke ein höheres akutes Behandlungspotential haben als vermutlich leicht kranke Patienten. Für ein Therapiemonitoring an Hand der BNP-Werte haben wir wegen ihrer großen interindividuellen Variabilität folgendes Vorgehen vorgeschlagen. Wir führten aufgrund der bestehenden Korrelation zwischen den Ausgangs- und den End-BNP-Werten unserer Studienpatienten eine Re-

gressionsanalyse durch. Mittels der ermittelten Regressionsgleichung konnten die am Ende der stationären Beobachtung erwarteten BNP-Werte aus den BNP-Werten bei Aufnahme prädiktiert werden. Die Regressionsgleichung postulierten wir als eine formale Aussage über den „durchschnittlichen“ erwarteten Behandlungsverlauf unserer Herzinsuffizienzpatienten. Als prognostisch günstige Verlaufsformen konnten wir diejenigen Krankheitsfälle identifizieren, die in ihren BNP-Werten im Behandlungsverlauf nach unten hin von den prädiktierten Werten abwichen.

Risikopatienten waren dagegen diejenigen Kranken, bei denen ob des gefundenen negativen Zusammenhangs zwischen dem Körpergewicht und den BNP-Werten und der daraus ermittelten linearen Regressionsgleichung positive Abweichungen der gemessenen von den prädiktierten Werten schon bei Aufnahme vorlagen. Diese Herzinsuffizienzpatienten realisierten mit einer größeren Wahrscheinlichkeit den primären kardialen Endpunkt als diejenigen Kranken, die mit ihren gemessenen BNP-Werten unterhalb des erwarteten körpergewichtsbezogenen „Verlaufsstandards“ blieben.

Es wird vorgeschlagen, ein Therapiemonitoring der Herzinsuffizienzbehandlung in der Klinik auf der Grundlage dieser Ergebnisse einzuführen. Voraussetzung dafür wären weitere Studien zum BNP-Wertverlauf an größeren Herzinsuffizienzpatientenkollektiven unter Berücksichtigung ihres Körpergewichtverhaltens und der Kriterien für Therapieerfolg bzw. -versagen. Könnte man an Hand von so erarbeiteten krankheits- und behandlungsbedingten Standards die individuellen Abweichungen bei Problempatienten durch ein solches engmaschiges – gegebenenfalls von Tag zu Tag durchzuführendes – Therapiemonitoring erkennen, wäre aufgrund dieser Überwachung die Möglichkeit für eine rasche Änderung des Therapieregimes (Medikamentengabe, Dosisänderung, Änderung der Applikationsform) bei diesen Kranken mit der Hoffnung auf einen günstigen Therapieausgang gegeben.

In unserer Studie gingen wir von der Annahme aus, dass sich der Behandlungsfortschritt in der Herzinsuffizienztherapie unserer Patienten in allen Beurteilungskriterien synchron vollzieht.

Diese Vermutung erwies sich als falsch. Obwohl ein enger Zusammenhang zwischen der Einteilung unserer Patienten in die NYHA-Klassen und ihren BNP-Werten gefunden wurde, korrelierte die Verbesserung des klinischen Erscheinungsbildes verlaufsabhängig nicht signifikant mit einem Absinken der BNP-Werte.

Ein Zusammenhang zwischen der Verbesserung der Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistung und der Verbesserung des Schweregrades der Herzinsuffizienz konnte zwar nachgewiesen werden, jedoch – wie bereits erwähnt – keine Korrelation zwischen einer Verbesserung der Geh-Test-Leistung und den BNP-Werten.

Offensichtlich bilden die verschiedenen Beurteilungskriterien jeweils unterschiedliche Aspekte des Behandlungsprozesses ab.

Zudem kommt bei der Interpretation des fehlenden Zusammenhangs zwischen der Geh-Test-Leistung und den BNP-Werten die Interferenz zwischen den höheren BNP-Werten bei den Männern und ihrer vermeintlich besseren kardiopulmonalen Belastbarkeit bei gleichem klinischen Erscheinungsbild der Herzinsuffizienz ins Spiel – Männer schnitten in ihrer Geh-Test-Leistung signifikant besser ab als Frauen.

Verlaufsbezogen haben wir herausgefunden, dass bei unseren Patienten der BNP-Wert Abfall in den ersten drei Behandlungstagen bedeutsam ist und dieser Trend gegen Ende der stationären Beobachtung zum Stillstand kommt, während sich die klinische Besserung der Herzinsuffizienten – beurteilt an Hand der NYHA-Klassifikation – nahezu gleichmäßig über den gesamten in der Studie erfassten Behandlungsverlauf erstreckt. Daher sind die Interkorrelationen zwischen dem klinischen Schweregrad und den BNP-Werten zu Behandlungsbeginn sehr hoch; im Behandlungsabschnitt zwischen dem 5. und 10. Tag bis zur Entlassung dagegen jedoch nicht mehr nachweisbar (vgl. 4.1.1. und 4.1.3.4.).

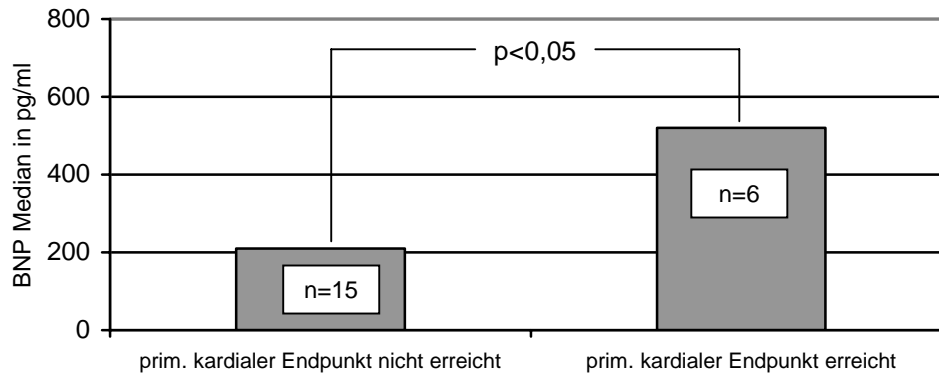
Daraus kann geschlussfolgert werden, dass sich die klinische Besserung im Behandlungsprozess möglicherweise schneller vollzieht als die „Normalisierung“ der BNP-Werte der herzinsuffizienten Patienten. Es ist zu vermuten, dass auch bei Entlassung einige unserer Patienten noch eine erhöhte ventrikuläre Wandspannung aufweisen, und es ist zu fragen, wie die Langzeitprognose dieser akut klinisch gebesserten, jedoch chronisch dekompenzierten Patienten aussieht.

Diese Frage kann unsere Studie nicht mit Sicherheit beantworten. Vermutet wird, dass unter den Rehospitalisierten und unter den nach ihrer Entlassung aus stationärer Behandlung Verstorbenen eine Reihe von Patienten mit einem erhöhten Entlassungs-BNP sind. Wir verglichen daher die Entlassungs-BNP-Werte der Herzinsuffizienzpatienten, die im Beobachtungszeitraum den primären kardialen Endpunkt erreicht hatten, mit den Entlassungs-BNP-Werten der ereignisfrei gebliebenen Patienten und fanden, dass auch in unser Stichprobe das Entlassungs-BNP ein guter

Prognosemarker ist (Korrelationskoeffizient nach Kendall-Tau b (1-seitig): 0,171;  $p < 0,05$ , Abbildung 5.1).

Dieser Befund stimmt mit den uns bekannten Literaturangaben überein.<sup>37,38</sup>

Abbildung 5.1 BNP-Mediane bei Entlassung in pg/ml und prim. kardialer Endpunkt



Die Annahme, dass sich Risikofaktoren und Vor- bzw. Begleiterkrankungen in erhöhten BNP-Werten bei der Aufnahme unserer herzinsuffizienten Patienten widerspiegeln, konnte nur zum Teil bestätigt werden. Die Manifestation klassischer Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Rauchen und Stoffwechselstörungen gingen nicht mit erhöhten BNP-Werten bei der stationären Aufnahme unserer Patienten einher und beeinflussten offenbar auch nicht den Therapieverlauf. Paradoxe Weise zeigten Raucher und stoffwechselgestörte Patienten in unserer Studie die besseren Sechs-Minuten-Geh-Test-Leistungen, wohl weil sie überwiegend männlichen Geschlechts und/oder besser leistungsmotiviert bzw. belastungstoleranter waren.

Als eine besondere Risikogruppe konnten in unserer Studie diejenigen Patienten identifiziert werden, die in der Anamnese einen durchgemachten Infarkt angaben, mit Betablocker bereits vorbehandelt und männlichen Geschlechts waren. Sie haben in Bezug auf eine Vergleichsgruppe ohne diese vorgegebenen Merkmale eine deutlich schlechtere Prognose und auch deutlich höhere BNP-Werte (4.2.9.).

Welchen Einfluss der Betablocker auf die Therapie der Herzinsuffizienz hat, wird widersprüchlich diskutiert. Es liegen Angaben darüber vor, dass eine Betablockertherapie die BNP-Werte erhöht.<sup>99</sup> Sollte dies zutreffen, interferierte die Beeinflussung der BNP-Werte durch die Betablocker mit dem Therapie-Monitoring, denn das Absinken der ventrikulären Wandspannung im Behandlungsverlauf als Zielparameter steht dem Betablockereffekt auf die natriuretischen Peptide entgegen, und eine Betablockertherapie ist im Rahmen der Herzinsuffizienzbehandlung unverzichtbar.

Innerhalb unserer Stichprobe – gerade bei den Infarktpatienten – ist es nicht zu entscheiden, ob die bei diesen Kranken beobachtete BNP-Wert Erhöhung allein dem primären Krankheitsprozess oder der vorrangigen Einwirkung der Betablocker – für die es noch keine plausible Erklärung gibt – geschuldet ist.

Sollte es einen besonderen Effekt der Betablocker auf die BNP-Werte unabhängig von dem Vorliegen einer strukturellen Herzkrankheit geben, so könnte dieser insbesondere in einer Veränderung der Empfindlichkeit des BNP freisetzenden Guanylatcyclase-Rezeptors in den Kardiomyozyten bestehen.<sup>23,29,67,68</sup>

Unseres Erachtens nach hat die Genese der kardialen Dekompensation eine große Bedeutung bei der Einschätzung ihrer Prognose. Auch die BNP-Werte bei kardial Dekompensierten können entsprechend der Ursache der Erkrankung unterschiedlich ausfallen. Herzinsuffizienzpatienten mit einer manifesten koronaren Herzerkrankung (in unserer Studie bei durchgemachtem Infarkt) haben höhere BNP-Werte als kardial Dekompensierte anderer Genese (bei vermutlich alleiniger Hochdruckursache oder bei nachgewiesener dilatativer Kardiomyopathie) – auch bei gleicher Schwere des klinischen Krankheitsbildes und deren Veränderung im Therapieverlauf.

Möglicherweise sind bei Bestehen avitalen Myokardgewebes (Infarktnarbe) die verbleibenden funktionstüchtigen Kardiomyozyten im Fall des Zustandekommens einer Herzinsuffizienz zu einer wesentlich stärkeren BNP-Freisetzung gezwungen. Regionale Unterschiede im Remodellingprozess bei der Herzinsuffizienz sind in unserer Untersuchung auch dadurch wahrscheinlich, dass in Bezug auf die Wandstärke nur der Septumdurchmesser, nicht jedoch die Dicke der linksventrikulären Hinterwand mit den gemessenen BNP-Werten korrelierte.

Nur die Betablocker Vortherapie unserer Herzinsuffizienzpatienten korrelierte mit den Ausgangs-BNP-Werten bei der stationären Aufnahme. Unsere Studie war jedoch nicht darauf ausgerichtet, Therapieeffekte von Substanzgruppen auf die Herzinsuffizienzbehandlung miteinander zu vergleichen. Während der stationären Behandlung erhielten die meisten unserer Patienten ohnehin sowohl Diuretika, Betablocker als auch ACE-Hemmer bzw. AT-1 Antagonisten entsprechend der leitliniengerechten Therapie, so dass nur Dosis- und Applikationsunterschiede zwischen diesen Medikamenten im Therapieverlauf eine Rolle spielen dürften.

Die Notwendigkeit zur akuten intravenösen Diuretikatherapie ergab sich aus dem jeweils vorliegenden klinischen Bild. An allen Behandlungstagen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Notwendigkeit zur intravenösen Diuretikagabe



und der NYHA-Klasseneinteilung nachgewiesen werden. Signifikant korrelierten die BNP-Werte unserer Patienten bei Aufnahme mit der dosisabhängigen Furosemidgabe am ersten Behandlungstag. Hohe BNP-Werte bei Aufnahme und an den ersten beiden Behandlungstagen bedingten zudem eine häufigere und/oder höhere intravenöse Applikation von Schleifendiuretika an den ersten zwei Therapietagen – wiederum als Ausdruck eines engen Zusammenhangs zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Freisetzung der natriuretischen Peptide zu Beginn der Herzinsuffizienzbehandlung. Erstaunlich war jedoch, dass sich der Einfluss der intravenösen Schleifendiuretikagabe zu Beginn der stationären Therapie (1. Behandlungstag) noch in einer positiven Korrelation mit den BNP-Werten dieser Patienten während des gesamten Behandlungsverlaufs niederschlug. Vielmehr hätte man erwartet, dass sich dieser Zusammenhang infolge der klinischen Besserung der Patienten verliert – wiederum ein möglicher Hinweis darauf, dass die erhöhte linksventrikuläre Wandspannung, die für die Ausschüttung des BNP's verantwortlich ist, trotz der eingeleiteten Therapie und der damit verbundenen gebesserten Klinik nicht so schnell abnimmt (siehe Tabelle 4.5).

Durch das von uns vorgeschlagene Monitoring in der Herzinsuffizienztherapie sollen keine neuen (absoluten) Cut off BNP-Werte für die Stadiendiagnostik der Erkrankung festgelegt werden. Es ist fraglich, ob Aussagen über das BNP-Wertverhalten, die an scheinbar gesunden erwachsene Menschen getroffen wurden, auf kranke Personen übertragen werden können, bei denen – krankheitsbedingt – eine andere Kinetik der natriuretischen Peptide oder ein anderer Mechanismus der BNP-Wert Veränderung zum Tragen kommt. Die Ermittlung festgelegter Cut off Werte für die Steuerung des Therapieprozess ist auch durch den offensichtlich divergierenden Verlauf der einzelnen Beurteilungskriterien für den Schweregrad der Herzinsuffizienz nicht möglich. Sinn macht dagegen die Abbildung eines für das Krankheitsbild charakteristischen (durchschnittlichen) gewöhnlichen BNP-Wert Verlaufs, von deren Abweichung eine Risikostratifizierung der Patienten vorgenommen werden kann.

Beim akuten Koronarsyndrom, das durch entsprechende EKG-Veränderungen (STEMI) oder allein durch eine Marker(Troponin)erhöhung (NSTEMI) mit einem entsprechenden klinischen Bild charakterisiert ist, weisen erhöhte BNP-Werte zugleich auf eine ungünstige Prognose des Infarktgeschehens hin.<sup>103,104</sup> Da die Koronarkranken auch in unserer Herzinsuffizienzpopulation noch (oder wieder) erhöhte BNP-Werte hatten, sollte untersucht werden, wie sich die Verlaufsdynamik der BNP-Werte

auch langfristig nach einem akuten Myokardinfarkt ereignis und möglicherweise auch abhängig von der Infarktlokalisierung und den interventionellen Therapiekonsequenzen bei diesen Patienten verhält.

Vor allem langfristige ambulante Kontrollen der Herzinsuffizienzpatienten erscheinen nötig, um einen progredienten Verlauf der Erkrankung aufzuhalten oder zu verzögern. Gesundheitspolitisch kommt es darauf an, die Behandlungskosten für diese Erkrankung durch eine Reduzierung der Rehospitalisierung bei der Therapie der Herzinsuffizienzpatienten zu senken. Sicherlich wird die Behandlung akut schwer Dekompensierter einer stationären Aufnahme vorbehalten bleiben und höchstwahrscheinlich liegt ein häufiger Grund für die Wiederaufnahme chronisch dekompensierter Herzinsuffizienzpatienten in ein Krankenhaus in der mangelnden Compliance der Patienten.

Für die Langzeitüberwachung chronisch Herzinsuffizienter sind bereits Modelle für ein Telemonitoring mit geschultem Personal und größerer Eigenverantwortung der Patienten auf der Basis regelmäßiger Blutdruck- und Gewichtskontrolle unter laufender Therapie entwickelt und erprobt worden.<sup>107,108</sup> Ein solches die Ebenen zwischen stationärer und ambulanter Versorgung überschneidendes Projektvorhaben soll demnächst auch in Deutschland implementiert werden.<sup>109</sup>

Aufgrund der Ergebnisse unserer Studie wird angeregt, in ein solches Langzeitüberwachungsprogramm auch eine regelmäßige ambulante Kontrolle der BNP-Werte der Herzinsuffizienzpatienten mit einzubeziehen, da wir mit diesem natriuretischen Peptid einen intraindividuell verlässlichen Parameter für die prognostische Einschätzung der Erkrankung besitzen.

## 6. Beantwortung der Hypothesen

Zusammenfassend können die eingangs gestellten Hypothesen wie folgt beantwortet werden:

1. Bei den erfolgreich behandelten Patienten, die während der stationären Behandlung eine Verbesserung des klinischen Schweregrades des Krankheitsbildes – beurteilt anhand der NYHA-Klassen – und einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten mittels Sechs-Minuten-Geh-Test erreichten, nahmen die BNP-Werte im Therapieprozess ab.
2. Eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit der kardial Dekompensierten zeigte kein statistisch signifikanten Abfall der BNP-Werte.
3. Der Verlauf der Herzinsuffizienztherapie war in Bezug auf die Beurteilung einer Verbesserung des klinischen Schweregrades und der zugeordneten BNP-Wert Analyse nicht synchron. Während sich die Patienten in ihrer NYHA-Klassifikation im Verlauf der gesamten stationären Beobachtungszeit kontinuierlich verbesserten, kam es nur innerhalb der ersten drei Behandlungstage zu einem signifikanten BNP-Wertabfall bei allen Dekompensierten. Der zu Therapiebeginn ermittelte Zusammenhang zwischen den NYHA-Klassen und den BNP- Werten ging am Ende des stationären Aufenthalts verloren.
4. Zwischen den erfassten BNP-Werten bestehen erhebliche interindividuelle Unterschiede, so dass eine Festlegung auf einen bestimmten Cut off BNP-Wert für das Therapie-Monitoring von Herzinsuffizienzpatienten nicht sinnvoll erscheint. Die ermittelten verlaufsbezogenen BNP-Wertdifferenzen sind z.T. systematischer Natur und prognoserelevant, d.h. es bestehen – unabhängig vom klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz – Geschlechtsunterschiede zwischen den BNP-Werten. An Hand der BNP-Werte bei Aufnahme ist eine Abschätzung des Therapieverlaufs möglich. Mit Hilfe linearer Regressionsanalysen zwischen Ausgangs-BNP und Entlassungs-BNP sowie zwischen den BNP-Werten bei Aufnahme in Abhängigkeit vom Körpergewicht kann eine Patientengruppe mit einer relativ günstigen Prognose in der Herzinsuffizienztherapie von einer Risikogruppe mit erhöhter Letalität und Rehospitalisationsrate differenziert werden.

- 
5. Verglichen mit den klinischen Beurteilungskriterien (Verbesserung der NYHA-Klasse und der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten im Sechs-Minuten-Geh-Test) zeigte die durchgeführte Diskriminanzanalyse, dass die BNP-Werte eine genauere Prognose des Behandlungsprozesses widerspiegeln und sollten deshalb im Rahmen des Therapie-Monitoring herzinsuffizienter Patienten bevorzugt eingesetzt werden.

## 7. Zusammenfassung

99 akut kardial dekompensierte Patienten der NYHA Klassen II, III und IV wurden in der Notaufnahme und während ihrer stationären Behandlung in den ersten zehn Tagen in Hinblick auf ihren klinischen und paraklinischen Krankheitsverlauf unter leitliniengerechter Pharmakotherapie untersucht. In der Studie wurden anamnestische Daten dieser Patienten zu Risikofaktoren und Begleitkrankheiten sowie zu ihrer Vor-medikation erfasst. Die Patienten wurden über den Entlassungszeitpunkt aus stationärer Behandlung hinaus ein Jahr nachbeobachtet.

Primärer kardialer Endpunkt der Untersuchung war das Versterben oder die Rehospitalisation eines Patienten im Beobachtungszeitraum aus kardiovaskulärer Ursache. Sekundäre Endpunkte der Studie ergaben sich aus einer Verbesserung des klinischen Schweregrades des Krankheitsbildes, einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit der Patienten mittels Sechs-Minuten-Geh-Test und einer Verbesserung der echokardiographisch ermittelten Auswurffraktion des Herzens während der stationären Behandlung.

Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen dem Therapieverlauf und den bei Aufnahme, am 1., 2., 3., 5., 10. Behandlungstag und bei Entlassung abgenommenen BNP-Werten sowie deren Abhängigkeit vom Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Risikofaktoren und den Grunderkrankungen sowie von der Vorbehandlung der Patienten. Es zeigte sich, dass die BNP-Werte während der stationären Behandlung den Therapieverlauf widerspiegeln. In den ersten drei Behandlungstagen kam es zu einem signifikanten Abfall der BNP-Werte, was als Therapieerfolg gedeutet werden kann. An Hand der BNP-Werte bei Aufnahme ist eine Abschätzung des Therapieverlaufs möglich. Dadurch kann eine Aussage über die Prognose der herzinsuffizienten Patienten getroffen werden. Im Vergleich zu anderen klinischen Parametern stellt der BNP-Wert für die Prognose des Therapieprozesses der Patienten den besseren Parameter dar.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass der BNP-Wert nicht nur eine guter Marker für die Notaufnahme zur Differenzierung der akuten Dyspnoe, sondern auch ein wichtiger Parameter für den Verlauf im weiteren Therapieprozess der herzinzuffizienten Patienten darstellt.

## 8. Abkürzungen

ACE-Hemmer	Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmer
ADH	Antidiuretisches Hormon
AE	Acridiniumester
ANP	A-Typ natriuretisches Peptide
AP(S)	Angina Pectoris (Symptomatik)
AUC	Area Under the Curve
AVP	Argenin und Vasopressin
big-ET	big-Endothelin
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	Chronic Obstruktive Pulmonary Disease
CPK	Creatinphosphokinase
CRP	C-reaktives Protein
CSE-Hemmer	Cholesterin Synthese Enzym Hemmer
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EKG	Elektrokardiogramm
ET-1	Endothelin-1
(LV)EF	(linksventrikuläre) Ejektionsfraktion
GMP	Guanylatmonophosphat
HF	Herzfrequenz
HFS	Heart failure score (Herzinsuffizienzscore)
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herzzeitvolumen
IL-6	Interleukin-6
ITS	Intensivstation
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

---

LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVEWD	linksventrikulärer enddiastolischer Wanddurchmesser
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVSD	linksventrikulärer Septumdurchmesser
NP	natriuretisches Peptid
NSTEMI	nicht ST-Hebungs Myokardinfarkt
NYHA	New York Heart Association
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PMP	Paramagnetische Partikel
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem
RLU	relative Lichteinheit
ROC	Receiver Operator Curve
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
V'O <sub>2</sub>	Sauerstoffaufnahme

## 9. Literaturverzeichnis

- 1 Erdmann E. Was sagen uns die natriuretischen Peptide. *Cardio News* 2005; 4: 22
- 2 Harrisons. *Innere Medizin* 15. Auflage 2003: 1451-1462
- 3 Flachskampf FA. *Praxis der Echokardiographie*. Georg Thieme Verlag 2002
- 4 Harrison et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-138
- 5 Levine ER et al. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328
- 6 Berger R et al. B-typ natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-2397
- 7 Crohn JN. Prognostic factors in heart failure: Poverty amidst a wealth of variables. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 571-572
- 8 Ho KK et al. The epidemiology of heart failure: The Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13A
- 9 Mosterd A et al. The Classification of heart failure in population based research: an assessment of six heart failure scores. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 491-502
- 10 Kannel WB. Vital epidemiologic clues in heart failure. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 229-235
- 11 Redfield MM et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202
- 12 Lloyd-Jones DM et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham heart study. *Circulation* 2002; 106: 3068-3072
- 13 Fischer M et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echokardiographie-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 2003; 24: 320-328
- 14 Levy D et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-1402



- 15 Caruana L et al. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from “diastolic heart failure” or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000; 321: 215-218
- 16 Cowie MR et al. Incidence and etiology of heart failure; a population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 421-428
- 17 Wood DA. Preventing clinical heart failure: the rationale and scientific evidence. *Heart* 2002; 88 Suppl. 2: ii 15-22
- 18 Schneider CA. Diabetes und Herzinsuffizienz: Risikofaktor Diabetische Kardiomyopathie. *CME Compact Beilage in Cardio News* 2005; 3: 5-8
- 19 Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-82
- 20 Erdmann E. Herzinsuffizienz Ursachen, Pathophysiologie und Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2. Auflage 2000
- 21 McAlister FA et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med.* 2004; 141: 381-390
- 22 Willenheimer R et al. Effect on Survival and Hospitalisation of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence: Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005, 112: 2426-2435
- 23 Haass M. Biomarker bei Herzinsuffizienz. *Kardiologie up2date* 2005; 1: 23-40
- 24 Pfister R. Was sagen uns die natriuretischen Peptide. *Cardio News* 2005; 4: 22-23
- 25 Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med.* 2004; 350: 655-663
- 26 McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, McMurray JJ, Ford I, Morton JJ et al. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptide, and mortality in an urban population. *Heart* 2001; 86: 21-26
- 27 Hoppe UC. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 2005; 94: 488-509
- 28 McCullough et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnostic of heart failure. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-579

- 29 Hess G, Moecks J, Zdunek D. N-Terminal-pro BNP as an indicator of cardiac dysfunction *Z Kardio* 2005; 94: 247-254
- 30 Mueller Ch et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-654
- 31 Mueller Ch. Stellenwert des BNP in der Differentialdiagnostik der akuten Atemnot. *PrimaryCare* 2005; 5: 349-350
- 32 Maisel et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl. J Med* 2002; 347: 161-167
- 33 Möckel M, Müller R, Vollert JO et al. Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic peptide in risk stratification in patients presenting in the emergency room. *Clinical Chemistry* 2005; 51:9 1624-1631
- 34 Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005; 330: 625-634
- 35 Maede K et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleucin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-1593
- 36 Maisel A, Karzenega R. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlated with falling wedge pressure in patients treated for decompensated heart failure. *J cardiac Failure* 2001; 7: 21-29
- 37 Logeart D, Thabut G, Jourdain P et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients with high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 635-641
- 38 Van Cheng BS et al. A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-391
- 39 Troughton RW et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126-30
- 40 Rothenburger M. NT-pro BNP als Verlaufsmarker nach aortokoronarer Hochrisiko-Bypassoperation. *Cardio News* 2005; 8: 46-47

- 41 Klingenberg R, Koch A, Gleissner C et al. Determinates of B-type natriuretic peptide plasma levels in chronic phase after heart transplantation. *Transplantation International* 2005; 18: 169-176
- 42 Lefkovits M. Patienten BNP-gesteuert retten. *Schweiz Med Forum* 2004, 4: 1051-1057
- 43 Kannel WB et al. Profile for estimating risk of heart failure. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1197-1204
- 44 Nielsen et al. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening of the left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:113-120
- 45 Lantini et al. Effects of Valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2002; 103: 2454-2458
- 46 Tavazzi L. Bei Herzinsuffizienz sind die neurohormonalen Systeme dysreguliert – und was ist mit dem Herzen? *The European Cardiologist* 2005; 10/18: 1
- 47 Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 595-601
- 48 Roskamm H, Reindell H. *Herzkrankheiten*. 4. Auflage Springer Verlag 1996: 421-474
- 49 Herold G und Mitarbeiter. *Innere Medizin* 2006
- 50 Mair J et al. The Impact of Cardiac Natriuretic Peptide Determination on the Diagnosis and Management of Heart Failure. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39(7); 571-588
- 51 Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. *Am Coll Cardiol* 2004; 43: 416-422
- 52 Kjaer A, Hesse B. Heart failure and neuroendocrine activation: diagnostic, prognostic and therapeutic perspectives. *Clin. Physiol.* 2001; 21: 661-672
- 53 Beck-da-Silva L, deBold A, Fraser M et al. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. *Can J Cardiol* 2004; 20: 1245-1248
- 54 Rector T, Kubo S, Cohn J. Patient's self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure. *The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*. *Heart Failure* 1987, 1: 198–209

- 55 Ware JE Jr. et al. The MOS 36 short-form health survey (SF-36). *Med Care* 1992; 30: 473-83.
- 56 ADVIA Centaur Testanleitung Rev. G. 2004; 1-20
- 57 Wians Jr F H et al. Evaluation of the analytical performance characteristics of the Bayer ACS:180<sup>®</sup> b-type natriuretic peptide (BNP) assay. *Clinica Chemica Acta* 2005; 353: 147-155
- 58 Braunwald E et al. *Heart Disease 5th Edition* 1997: 394-420
- 59 Walter JP. Working, Group, Report: How to diagnose diastolic heart failure. European Study group on diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003
- 60 Zile MR, Gaasch WH, Carrol JD et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis heart failure? *Circulation* 2001; 104: 779-782
- 61 ACC/AHA. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: Executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 2001; 104: 2996-3007
- 62 Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22:1527-1560
- 63 Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72: 3-9
- 64 Sutton MGSJ, Scarpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathphysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-2988
- 65 Ghio S et al. The current therapeutic approach to chronic heart failure. *Ital Heart J Suppl.* 2003; 4: 7-14
- 66 Aurigemma GP, Gaasch W. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1097-1105
- 67 Chen HH, Burnett JC. C-type natriuretic peptide. The endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 22-28
- 68 Kolloch R, Offers E. Vasopeptidaseinhibition – Ein neues Wirkprinzip zur Behandlung von Hypertonie und Herzinsuffizienz. *Internist* 2001; 42: 290-296
- 69 Hunter JJ, Grace AA, Chien KR. Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure. In: Chien KR. Ed. *Molecular basis of heart disease: a*

- companion to Braunwald's Heart Disease. Philadelphia: W.B. Saunders; 199: 211-250
- 70 Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-982
- 71 McDonagh TA, Holmer SW, Raymond I et al. NT-pro BNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Failure* 2004; 6: 269-273
- 72 Cowie MR, Mendez GF. BNP and heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 293-321
- 73 Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Task Force for the diagnostic and treatment of chronic heart failure of the European society of cardiology. Guidelines of the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary. *Eur. Heart J.* 2005; 26: 1115-1140
- 74 McKee PA, Castelli W, McNamara PM et al. The natural history of congestive heart failure: The Framingham Study. *N Engl J Med* 1971; 26: 1441-1446
- 75 Whitehead TP, Kricka J, Charter JN et al. Analytical Luminescence: its potential in the clinical laboratory. *Clin. Chem* 1979; 25/9: 1531-1546
- 76 Woodhead JS, Campbell AK, McCapra F et al. Acridinium esters as high specific-activity labels in immunoassays. *Clin Chem* 1983; 29/8: 1474-79
- 77 Weeks I, Woodhead JS. Chemiluminescence immunoassays. *J. Clin Immunoassay* 1984; 7/1: 82-89
- 78 Patel A, Morton MS, Woodhead JS et al. A new chemiluminescent label for use in immunassay. *Biochem Soc Trans* 1982; 10:224-225
- 79 Tietz NW. *Fundamentals of clinical chemistry*; 3 rd ed. Philadelphia: W.B. Saundres Company, 1987; 1010
- 80 Kricka LJ. Chemiluminescence immunoassay. *The immunoassay handbook*; 1<sup>st</sup> ed. New York: Stockton Press, 1994; 341-343
- 81 McCullough P, Kuncheria J, Vandana M. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med.* 2003; 4 (suppl 7): 3-12
- 82 Dudley R. *The immunoassay handbook*, 1st ed. New York: Stockton Press, 1994; 161-164

- 83 Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ et al. The six-minute walk test: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919-923
- 84 Sandeep R, Mark H, et al. Dries et al. Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides: Results From The Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 2163-2168
- 85 Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135: 914-23
- 86 Gheorghide M. et al Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *Jama* 2006; 296: 2217-2226
- 87 Swedberg K, Pfeffer M, Granger C et al. Candesatan in heart failure – Assessment of reduction in mortality and morbidity: rationale and design. *J Card Fail* 1999; 5: 276-82
- 88 Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. Effects of sandersatan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitor: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776
- 89 Hunt SA et al. ACC/AHA guidelines for evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: A report of the American College of Cardiology/American heart Association. Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007
- 90 Killip T III, Kimbal JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-64
- 91 Wang TJ et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594-600
- 92 Daniels LB, Clopton P, Bhalla V et al. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J*. 2006; 151(5): 999-1005
- 93 Luchner A, Burnett JC, Jougasaki et al. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121–1128

- 94 Luchner A, Hengstenberg C, Loewel H et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio renal function. *Hypertension* 2002; 39: 99-104.
- 95 McCord J, Mundy BJ, Hudson MP et al. Relationship Between Obesity and B-Type Natriuretic Peptide Levels. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 2247-2252.
- 96 Krauser D, Lloyd-Jones D, Chae C et al. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J*. 2005; 149: 744-750
- 97 Flachskampf FA. Verdacht auf Herzinsuffizienz – So sichern Sie die Diagnose. *MMW Fortschritte der Medizin* 2006; 49-50: 46-49
- 98 Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med*. 2001; 39: 571-588
- 99 Luchner A, Burnett JC Jr, Jouqasaki M et al. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *Am J Coll Cardiol* 1998; 32(7): 1839-1844
- 100 Assmann G, Cullen P, Schulte H et al. Simple Scoring Scheme for Calculating the Risk of Acute Coronary Events Based on the 10-Year Follow-Up of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Circulation* 2002; 105: 310-315
- 101 Vickery S, Price CP, John RI et al. 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*.2006; 47(3): 562-563
- 102 Elnouou M, Leuchte H, Baumgartner R et al. BNP und NT-pro BNP bei pulmonaler Hypertonie – Auswirkungen auf die Niereninsuffizienz. *Pneumologie* 2006; 60: 27
- 103 Taniguchi R, Sato Y, Nishio Y et al. Measurements of baseline and follow-up concentrations of cardiac troponin-T and brain natriuretic peptide in patients with heart failure from various etiologies. *Heart and Vessels* 2006; 21: 344-349
- 104 Palazzuoll A, Deckers J, Calabro A et al. Brain natriuretic peptide and other risk markers for outcome assessment in patients with non-ST-elevation coro-

- nary syndromes and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2006; 98(10): 1322-1328
- 105 Petterson JH, Adams KF Jr, Applefeld MM et al. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. *Pharmacotherapy* 1994; 14(5): 515-521
- 106 Remme WJ, Swedberg K et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22(17): 1527-1560
- 107 Cleland JG, Louis AA, Rigby AS et al. Noninvasive home telemonitoring for patient with heart failure and high risk of recurrent admission and death: The Trans-European Network-Home-Care Management System (TENHMS) study. *J Am Coll. Cardiol* 2005; 45: 1654-1664
- 108 Galbreath AD, Krasuski RA, Smith B et al. Long-term healthcare and cost outcomes of disease management in a large randomized community-based population with heart failure. *Circulation* 2004; 110: 3518-3526
- 109 Angermann CE, Stoerk S, Ertl G et al. Aktualisierte Therapieleitlinien für die chronische Herzinsuffizienz. *Herz Medizin* 2006; 23: 6-15
- 110 Holubarsch CJF, Brantner R. Biochemische Marker der Herzinsuffizienz – Sinnvoll für Diagnostik und Therapie? *Herz Medizin* 2006; 23: 120-124
- 111 Gerok W. et al. *Die Innere Medizin*; Schattauer Verlag: 10. Auflage 2000
- 112 Rickenbach P. Herzinsuffizienz: Epidemiologie, Pathophysiologie. *Swiss Medical Forum* 2001; 1/2: 4-9
- 113 Haass M, Zugck C, Kübler W. Der 6-Minuten-Gehtest: Eine kostengünstige Alternative zur Spiroergometrie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz? *Zeitschrift für Kardiologie* 2000; 89: 72-80
- 114 Hien P, Morr H. 6-Minuten-Gehtest in der pulmologischen und kardiologischen Diagnostik – Methodik, Bedeutung und Grenzen. *Pneumologie* 2002; 56: 558-566
- 115 Frankenstein L, Nelles M, Sigg C et al. Ist die prognostische Aussagekraft des 6-Minuten-Gehtest vom Alter, Geschlecht und Körpermaßen abhängig? 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie 4/2007
- 116 Morales FJ, Montenmayor T, Martinez A. Shuttle versus six-minute-walk test in the prediction of outcome with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2000; 76: 101-105



- 
- 117 Roul G, Germain P, Bareiss P. Does the 6-min walk test predict the prognosis in patients with NYHA class II or III in chronic heart failure? *Am Heart J* 1998; 136: 449-475
- 118 Hülsmann M, Berger A, Sturm B et al. Prediction of outcome by neurohumoral activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 886-891

## 10. Danksagung

Meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Martin Möckel möchte ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung, seine konstruktive Kritik und für die zahlreichen wertvollen Ratschläge und Interpretation der Ergebnisse herzlich danken.

Ganz besonderen Dank schulde ich meiner Familie, die mir während der Arbeit allzeit den Rücken gestärkt hat. Weiterhin gilt mein Dank meinen Eltern für ihre große Unterstützung.

Ebenso danke ich den vielen Ärztinnen und Ärzten der internistischen Notaufnahme sowie der kardiologischen Stationen des Rudolf-Virchow-Klinikums für die Mitbetreuung der Patienten.

Herrn Dr. med. C. Müller und Frau Fiolka aus dem klinischen Labor des Rudolf-Virchow-Klinikums danke ich für die Einführung in das Testsystem, dessen Verwendung und der Erklärung des entsprechendem Testablaufes.

Herrn Stefan Tydecks half mir, manche statistische Hürde zu nehmen. Auch dafür herzlichen Dank.

Zu besonderen Dank bin ich den Patienten für ihre freundliche Kooperation und ihr Einverständnis mit den Blutabnahmen verpflichtet.

## **11. Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

## Erklärung

„Ich, Daniel Weinrich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: Prospektive Analyse der Plasma BNP (B-type natriuretic peptide)-Konzentration während der Rekompensationstherapie bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz 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.“

Datum 01.06.2007

Unterschrift