

Deutsches Herzzentrum München der Technischen Universität München

Die prognostische Bedeutung von NT-proBNP  
- Vergleich von Patienten mit diastolischer und systolischer  
Herzinsuffizienz -

Stefanie Surwald

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin  
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. L. Goedel-Meinen
2. Univ.-Prof. Dr. M. Halle

Die Dissertation wurde am 18.12.2006 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2007 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Methodik	5
2.1	Studiendesign	5
2.2	Studienprotokoll	5
2.3	Zielvariablen	7
2.4	Statistische Testverfahren	7
3	BNP	8
3.1	Biochemischer Aufbau und Produktion	8
3.2	Rezeptorbindung und Elimination	9
3.3	Halbwertszeit	10
3.4	Funktion	10
3.5	Pathophysiologie	11
3.6	Messverfahren	12
3.7	Vorteile der Verwendung von NT-proBNP	12
4	Patientenkollektiv	13
5	Ergebnisse	15
5.1	Nachbeobachtungszeitraum	15
5.2	Vergleich der NT-proBNP-Werte bei Patienten mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz	15
5.3	Vergleich der NT-proBNP-Werte bei lebenden und verstorbenen Patienten	16
5.4	Vergleich der NT-proBNP-Werte bei Patienten ohne und mit kardiovaskulärem Ereignis	22
5.5	Analyse der Überlebenszeiten	28
5.5.1	Einteilung nach NT-proBNP-Spiegel $\leq 125\text{pg/ml}$	28
5.5.2	Einteilung in Quartile	31
5.6	Analyse der ereignisfreien Zeit	34
5.6.1	Ereignisfreie Zeit nach NT-proBNP-Spiegel $\leq 125\text{pg/ml}$	34
5.6.2	Einteilung in Quartile	37
5.7	Einfluss des Alters der Patienten auf den NT-proBNP-Wert	40
5.8	Einfluss des Geschlechts der Patienten auf den NT-proBNP-Wert	44
5.9	Multivariate Analyse	47

---

6	Diskussion	48
6.1	BNP	48
6.2	Vergleich der NT-proBNP-Werte bei Patienten mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz	50
6.3	Prognostischer Wert von NT-proBNP für die Gesamtmortalität	52
6.4	Analyse der Überlebensraten	55
6.5	Stellenwert von NT-proBNP bei kardiovaskulären Ereignissen (MACE)	56
6.6	Einfluss des Alters auf den NT-proBNP-Wert	59
6.7	Einfluss des Geschlechts auf den NT-proBNP-Wert	60
6.8	Multivariate Analyse – Aussagekraft von NT-proBNP	61
7	Limitationen	63
8	Zusammenfassung	64
9	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	66
9.1	Abbildungsverzeichnis	66
9.2	Tabellenverzeichnis	67
10	Abkürzungsverzeichnis	68
11	Literaturverzeichnis	69
12	Anhang	80

# 1 Einleitung

Mit mehr als 14 Millionen erkrankter Menschen in Europa zählt die Herzinsuffizienz zu den häufigsten internistischen Krankheiten. Die Prävalenz beträgt in Deutschland 0,4 - 2,0%, wobei die Erkrankungshäufigkeit mit zunehmender Lebensdauer stetig ansteigt. So erhöht sich das Risiko herzinsuffizient zu werden mit jeder Altersdekade; 2 - 5% der 65 - 75jährigen und ca. 10% der über 75jährigen sind davon betroffen (42).

Die Herzinsuffizienz wird definiert als „Funktionsstörung des Herzens mit herabgesetztem Herzzeitvolumen, in deren Folge nicht genügend Blut durch die Körperperipherie gepumpt wird, um die Durchblutung aller Organe zu gewährleisten und damit ihren metabolischen Bedarf zu decken“ (42).

Ursächlich findet man direkte Myokardschäden, Druckbelastung, Herzrhythmusstörungen, Volumenbelastung oder linksventrikuläre Füllungsbehinderungen (42). Man unterscheidet bei dieser Erkrankung zwischen einer systolischen und einer diastolischen Funktionsstörung. Bei der systolischen Form zeigt sich eine Kontraktionsschwäche des Myokards, bei der diastolischen Störung hingegen eine Behinderung der Ventrikelfüllung durch eine verminderte diastolische Dehnbarkeit (Compliance) und Relaxation des linken Ventrikels (26). Dabei kann es schwierig sein, eine diastolische Funktionsstörung zu diagnostizieren, da Anamnese und Untersuchungen zunächst meist kein so eindeutiges Ergebnis zeigen, wie bei einer systolischen Insuffizienz (71).

Dabei haben fast 40 - 50% der Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz diagnostiziert wird, eine normale systolische Funktion (34), die, angiographisch bestimmt, normalerweise in einem Referenzbereich von  $69 \pm 7\%$  liegt (26).

Das Auftreten einer Herzinsuffizienz ist mit einer erhöhten jährlichen Mortalitätsrate verbunden. Diese beträgt je nach Schweregrad der Erkrankung bei der systolischen Form 10 - 15%, bei der diastolischen Variante 5 - 8% (72).

Die Erkrankung bringt für die jeweilige Person oft eine starke Beeinträchtigung der Lebensqualität durch klinische Symptome wie verminderte Leistungsfähigkeit, Schwindel, Müdigkeit und Atemnot mit sich.

Therapeutisch wird hierbei versucht, die Progredienz der Herzinsuffizienz zu stoppen und die Funktion des kranken Organs wieder zu verbessern. Die medikamentöse Therapie umfasst vor allem Präparate, die eine Vor- und Nachlastsenkung, Vasodilatation, Volumenreduktion und eine Steigerung der Kontraktionskraft des Herzens bewirken sollen, um so das kardiale System zu entlasten.

Als ultima ratio gibt es für die Patienten mit therapierefraktärer Symptomatik und hohem Risiko eines kardialen Todes die Möglichkeit einer Herztransplantation (42).

Um möglichst früh zu erkennen, ob eine Insuffizienz des Herzens vorliegt, bzw. welches Stadium der Erkrankung vorliegt, wird seit längerem nach einfachen Diagnosemöglichkeiten gesucht, die eine Früherkennung sowie Prognosestellung erlauben.

Es könnte damit schon im Anfangsstadium mit einer adäquaten Therapie begonnen werden, um das Fortschreiten der Krankheit zu verzögern oder später eine eventuell unzureichende Medikation zu verbessern.

Das Peptid NT-proBNP wurde unter diesem Aspekt in den letzten Jahren zunehmend als Marker und prognostischer Parameter bei der Herzinsuffizienz untersucht (53).

Ziel unserer Studie war es nun herauszufinden, ob es einen Unterschied in der Höhe des NT-proBNP-Werts bei Patienten mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz gibt.

Durch die Nachbeobachtung der Patienten über mehrere Jahre sollte zudem die prognostische Bedeutung von NT-proBNP für die Mortalität und die kardiovaskuläre Ereignisrate herzinsuffizienter Patienten erfasst werden.

## 2 Methodik

### 2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurde die prognostische Bedeutung von NT-proBNP als diagnostischer Marker bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz untersucht und mit den Ergebnissen bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz verglichen.

Bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde NT-proBNP quantitativ in deren EDTA-Blutplasma, gewonnen zum Zeitpunkt einer Herzkatheteruntersuchung, gemessen. Zusätzlich wurden die Studienteilnehmer über eine mittlere Zeit von 35,5 Monaten nach Durchführung der Katheteruntersuchung telefonisch nachverfolgt.

Dies ermöglichte uns zu überprüfen, ob die Menge an sezerniertem NT-proBNP im Blut von Patienten mit Herzinsuffizienz eine Aussagekraft bezüglich deren Mortalität aufweist.

Zum anderen wurde untersucht, ob es bei den Patienten mit erhöhten Werten häufiger zu kardiovaskulären Ereignissen kam, als bei Patienten mit Werten, die im physiologischen Referenzbereich lagen.

### 2.2 Studienprotokoll

In die Studie aufgenommen wurden Patienten, bei denen im Zeitraum vom 31.08.1999 bis zum 26.02.2002 im Deutschen Herzzentrum München eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde. Alle Patienten mussten eine Herzinsuffizienz im Stadium III der New York Heart Association (NYHA) aufweisen. Grundlage für den Einschluss in die Studie war die schriftliche Einwilligung der Patienten zur Studienteilnahme und zur Blutabnahme.

Das aus venösem Vollblut gewonnene Blutplasma wurde mit EDTA versetzt und eingefroren. Die Patienten wurden anschließend in zwei Gruppen A und B unterteilt.

In Gruppe A eingeschlossen wurden 200 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz. Diese hatten eine linksventrikuläre Auswurffraktion von über 45% und zusätzlich entweder eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 6 Monate und augenblickliche Symptome einer Herzinsuffizienz der NYHA Klasse II-IV oder bestehende Symptome der Herzinsuffizienz der NYHA Klasse III-IV und mindestens einen der folgenden bestätigten Befunde, wie

- Thoraxröntgenbefund einer Lungenstauung innerhalb der letzten 6 Monate
- EKG-Befund einer mäßigen oder schweren linksventrikulären Hypertrophie (LVH)

- $SV_1 + RV_5$  oder  $RV_6 > 3,5$  mV (35 mm bei normalen Standard)
- $RaVL > 1,1$  mV (11 mm bei normalen Standard)
- $RaVL + SV_3 > 2,8$  mV bei Männern oder 2,0 mV bei Frauen (28 mm bzw. 20 mm bei normalen Standard)
- Linksschenkelblock im EKG
- LVH (Dicke der Hinterwand (PW) + Dicke des Ventrikelseptums (IVS)) / 2  $\geq 1,3$  cm oder Dicke der Hinterwand  $\geq 1,2$  cm
- Vergrößerter linker Vorhof (LA)  $\geq 4,6$  cm bei Männern oder 4,2 cm bei Frauen

Gruppe B bestand aus 200 Patienten, die an einer systolischen Herzinsuffizienz mit einer Auswurfraction von unter 40% erkrankt waren.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten beider Gruppen mit

- Symptomen, die aus einer anderen Grunderkrankung resultieren (z.B. Lungenerkrankung, schwere Anämie, usw.)
- Kurz zurückliegendem koronarem Ereignis oder Eingriff, wie
  - akutem Myokardinfarkt innerhalb der letzten 3 Monate
  - koronarer Revaskularisierung mittels perkutaner koronarer Intervention oder koronarer Bypassoperation innerhalb der letzten 3 Monate
- Instabiler oder unkontrollierter Myokardischämie und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris innerhalb der letzten 3 Monate
- Hämodynamisch relevanter Herzklappenerkrankung
- Vorheriger chirurgischer Korrektur einer Herzklappenerkrankung
- Lebensbedrohlicher oder unkontrollierter Arrhythmie, einschließlich symptomatischer oder anhaltender ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern oder -flattern mit einer Ruhekammerfrequenz  $> 120$
- Defibrillator, der in den letzten 3 Monaten angeschlagen hat
- Schlaganfall oder zerebrovaskulären operativen Eingriffen in den letzten 3 Monaten
- Hypertensiver Krise

Patienten, die in Folge der Herzkatheteruntersuchung eine Intervention wie eine perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA), eine Stent-Implantation oder eine Bypass-Operation benötigten, wurden daraufhin ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

Nach Überprüfung der genannten Ein- und Ausschlusskriterien verblieben in Gruppe A 150 und in Gruppe B 148 Patienten.

## Nachbeobachtung

Um nachzuvollziehen, wie die Entwicklung des Zustands und das Befinden der Patienten mit Herzinsuffizienz seit der Herzkatheteruntersuchung war, wurden die Patienten mittels eines Fragebogens telefonisch nachverfolgt. Dabei wurde nach aktuellem Befinden, Hauptbeschwerden, Medikation, Atemnot, neuen Erkrankungen, MACE und Krankenhausaufenthalten gefragt (siehe Anhang). Nicht alle Patienten waren hierbei zu einer ausführlichen Auskunft bereit oder befähigt.

## 2.3 Zielvariable

Als Studienendpunkte wurden die kardiale Mortalität der Patienten sowie ein Krankenhausaufenthalt aufgrund eines kardiovaskulären Ereignis, wie einem akuten Infarkt, einer stabilen Angina pectoris, einer ACVB-OP, einer PTCA, einem Apoplex, einer peripheren Embolie oder einer kardialen Dekompensation, definiert.

## 2.4 Statistische Testverfahren

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem Softwareprogrammen Excel und SPSS 10.0 („Statistical Package for Social Sciences“) für Windows.

Kontinuierliche Variablen wurden als Median und Spannweite ausgedrückt. Der zeitliche Verlauf bis zum Eintreten eines kardiovaskulären Ereignis oder bis zum Tod wurden durch Kaplan-Meier-Graphiken dargestellt und mit der Cox-Regression-Analyse untersucht.

Zur Beobachtung von Zusammenhängen zwischen den untersuchten Parametern wurde eine multivariate Analyse mit dem Proportional-Hazard-Modell (Cox) mit „forward-selection“ der einzelnen Parameter durchgeführt.

Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-Test für unverbundene Stichproben errechnet. Der Kruskal-Wallis-Test kam bei der Untersuchung von Unterschieden zwischen mehreren unabhängigen Gruppen zur Anwendung. Unterschiede zwischen Mittelwerten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Test geprüft. Als Signifikanzniveau wurde  $p < 0,05$  (5%) angenommen.

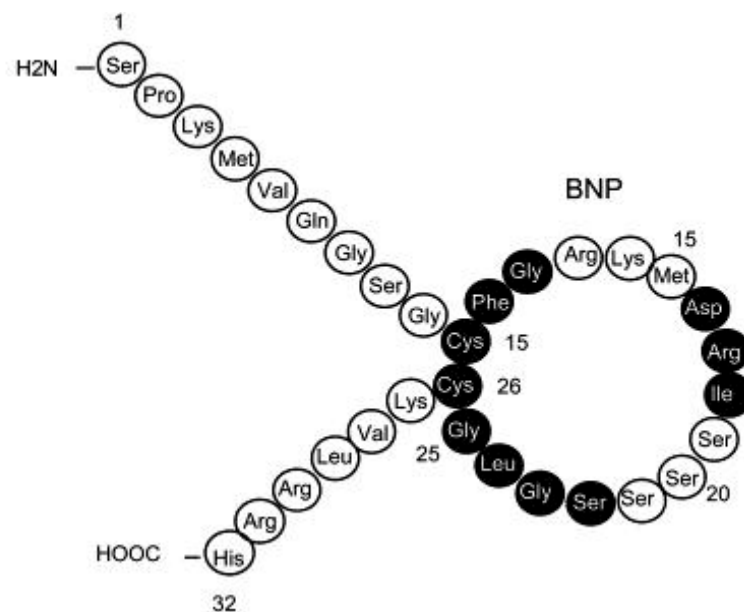


### 3 BNP

Das B-type natriuretische Peptid (BNP) gehört neben dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP), dem C-type natriuretischen Peptid (CNP) und dem Urodilatatin zur Familie der natriuretischen Peptide, die hinsichtlich ihrer Struktur und physiologischen Funktion verwandt sind. Diese Neurohormone regulieren über verschiedene Mechanismen den Salz- und Wasserhaushalt des Körpers (35).

#### 3.1 Biochemischer Aufbau und Produktion

Unter physiologischen Bedingungen wird BNP hauptsächlich in den kardialen Vorhöfen, den Herzkammern, den Herzohren und im Gehirn produziert. Wie die anderen Peptide der natriuretischen Familie besteht BNP aus einer 17-Aminosäuren-Ringstruktur mit zwei Disulfid-Brücken zwischen zwei Cystein-Resten, die essentiell für die physiologische Aktivität der Peptide ist (35).

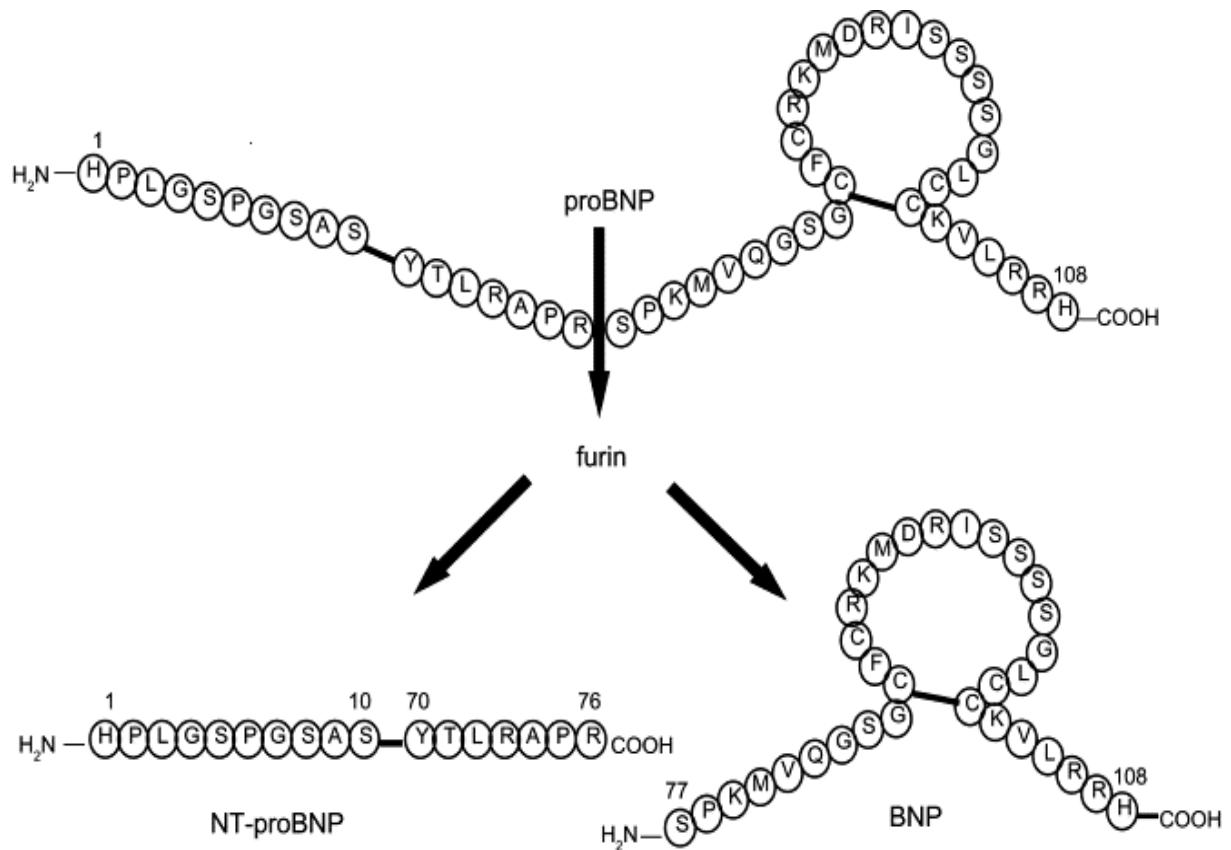


**Abbildung 1: Chemische Strukturformel von BNP (24)**

Nach adäquater Stimulation wird die mRNA von BNP in der Zelle transkribiert und translatiert, worauf die Produktion von präproBNP (134 Aminosäuren) erfolgt. Daraufhin wird das C-Signalpeptid (26 Aminosäuren) des präproBNP proteolytisch abgespalten und das verbleibende Vorläufermolekül proBNP (108 Aminosäuren) durch die Serinprotease Corin im Verhältnis 1:1 in das hormonell inaktive Protein NT-proBNP (76 Aminosäure; 1-76) und in

das physiologisch aktive BNP (32 Aminosäuren; 77-108) gespalten und ins Blut sezerniert (24). Der Genort von BNP wurde auf Chromosom 1 lokalisiert.

Die Expression des Peptids unterliegt der Regulation der Zink-Finger-Transkriptionsfaktoren GATA4 und GATA6 (35).



**Abbildung 2: Schematische Darstellung der enzymatischen Spaltung von proBNP in BNP und NT-proBNP (24)**

### 3.2 Rezeptorbindung und Elimination

Das aktive Peptid BNP gelangt über die Blutzirkulation zu den Rezeptorbindungsstellen NPR-A, NPR-B und NPR-C. NPR-A konnte im Endothel der großen Blutgefäße, NPR-B vor allem im Gehirn und NPR-C in den Nieren sowie im Gewebe kleiner und großer Gefäße lokalisiert werden. NPR-A und NPR-C binden mit der höchsten Affinität ANP, weniger CNP und BNP, während NPR-B mehr CNP, weniger ANP und BNP bindet. Für BNP konnte bis jetzt noch keine spezifische Bindungsstelle lokalisiert werden. Die einzelnen Rezeptoren werden unabhängig voneinander reguliert. Die membrangebundenen Proteine NPR-A und NPR-B gehören strukturell zur Familie der Guanylatcyclasen. Diese monomeren Transmembranproteine verbinden eine extrazelluläre, ligandenbindende und eine intrazelluläre Domäne. Intrazellulär kommt es nach Aktivierung durch Bindung des

natriuretischen Peptids zur Produktion des second messengers cyclo-Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP).

Dieser Botenstoff reguliert dann über weitere cGMP-abhängige Proteinkinasen und Phosphodiesterasen die Effekte der natriuretischen Peptide im Gewebe. In der Niere erfolgen die biologischen Effekte zusätzlich durch die direkte Interaktion von cGMP an Amilorid-sensitiven Ionenkanälen.

Die Signallöschung erfolgt über Dephosphorylierung am jeweiligen Rezeptor noch während der Ligand an den Rezeptor gebunden ist. Daraufhin wird der Ligand Rezeptor-vermittelt endozytiert, von Lysosomen aufgenommen und enzymatisch gespalten. Zusätzlich können die natriuretischen Peptide durch eine neutrale membrangebundene Endopeptidase (NEP 24.11) eliminiert werden, dessen aktive Seite auf der Zelloberfläche lokalisiert ist. Diese einen Zinkanteil enthaltende Endopeptidase spaltet die Ringstruktur der Peptide und inaktiviert sie auf diese Weise. Sie ist im ganzen Körper, vor allem aber in Nieren, Lunge, dem zentralen Nervensystem und in neutrophilen Granulozyten vorhanden (35). In besonders hoher Konzentration lässt sie sich in der Bürstensaummembran der proximalen Nierentubuli nachweisen (56).

### 3.3 Halbwertszeit

Aufgrund der geringeren Affinität von BNP zu den genannten Rezeptoren besitzt dieses Peptid die längste biologische in-vivo Halbwertszeit. Sie beträgt 20 Minuten und ist somit siebenmal höher als die von ANP. Die Halbwertszeit von NT-proBNP ist mit 60 – 120 Minuten vergleichsweise noch höher, da das Spaltungsprodukt nicht durch den hormonellen Einsatz verbraucht wird (53).

### 3.4 Funktion

Die natriuretischen Peptide spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes. Sie sind Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), indem sie die Renin-Synthese hemmen, die Wirkung von Angiotensin II verringern und die Aktivität des Angiotensin-Converting-Enzyms supprimieren. Dadurch kommt es zu einer erhöhten glomerulären Filtrationsrate und einer erhöhten Ausscheidung von Natrium. Somit wird das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen reduziert und der Blutdruck gesenkt. Zusätzlich wirkt BNP als Vasodilatator dem vasokonstriktorischen Effekt des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems entgegen. Im Hirnstamm und im peripheren Nervensystem

senken die natriuretischen Peptide die Aktivität des Sympathikus, im Hypothalamus vermindern sie die Sekretion von Arginin-Vasopressin und Corticotropin.

Der systemische und pulmonale Gefäßwiderstand sowie die Vor- und Nachlast des Herzens werden somit gesenkt. Dadurch kommt es zu einer Verbesserung der diastolischen Funktion des Herzens.

Im Gehirn haben die natriuretischen Peptide außerdem einen Einfluss auf die Hemmung von Durst und Salzappetit. BNP vermindert als antifibrotischer Faktor zusätzlich die Kollagen Synthese der Herz-Fibroblasten, was einer ventrikulären Hypertrophie entgegenwirkt (32).

### 3.5 Pathophysiologie

Durch die bei Herzinsuffizienz auftretenden geringeren Auswurfvolumina und dem dadurch sinkenden arteriellen Füllungsdruck kommt es zunächst zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) und des sympathischen Nervensystems, die durch Kompensationsmechanismen wie Vasokonstriktion, Salz -und Wasserretention und Tachykardie versuchen, diese Defizite auszugleichen. Auf Dauer führen diese Mechanismen zu einer zusätzlichen kardialen Belastung, die zu einer kompensatorischen Hypertrophie, Lungenstauung und Hypernatriämie führen kann. Um diesem Prozess entgegenzuwirken, reagiert der Körper mit der gesteigerten Produktion und Sezernierung der natriuretischen Peptide. Diese können die Progression der dadurch entstehenden Insuffizienz durch ihre Wirkungsweise verzögern (siehe Absatz „3.4 Funktion“) (32).

Stimuliert wird die Sekretion von ANP und BNP hierbei vor allem durch die erhöhte Vorhof- und Ventrikeldehnung und durch erhöhte Plasmakonzentrationen an Angiotensin II und Endothelin I. Im symptomlosen Anfangsstadium der Herzinsuffizienz kann so die Funktion des RAAS durch die natriuretischen Peptide vollständig unterdrückt werden. Kommt es bei zunehmender Belastung zur Progression der Insuffizienz, können die natriuretischen Peptide die Funktion des RAAS und des sympathischen Nervensystems auf Dauer nicht mehr ausreichend inhibieren, was zu vermehrter Symptomatik beim Patienten und zu einem Fortschreiten der Dysfunktion führt. Dies wird unter anderem wahrscheinlich durch eine Down-Regulation der Rezeptoren verursacht (35).

### 3.6 Messverfahren

Als Messeinrichtung zur Bestimmung des NT-proBNP-Gehalts des Blutplasmas diene das vollautomatische Analysegerät „Elecsys® proBNP“ des Herstellers Roche Diagnostics GmbH, Mannheim. Das Prinzip der etwa 18 Minuten dauernden Messung basiert auf einem Elektrochemilumineszenz-Sandwich-Immunoassay (ECLIA).

Dabei wird zunächst die Probe (20µl) mit zwei polyklonalen Antikörpern gegen Epitope in der N-terminalen und C-terminalen Region des NT-proBNP (Epitop 1: 1-21, Epitop 2: 39-51) inkubiert, wobei es zur Bildung eines Sandwichkomplexes kommt. Der Antikörper des Epitops 1 ist dabei biotinyliert, der am Epitop 2 Ruthenium-markiert. Anschließend wird durch Zugabe von Streptavidin-beschichteten Mikropartikeln der Sandwich-Komplex über den biotinylierten Antikörper an die Festphase der Mikropartikel gebunden. Nach Abtrennung der nicht gebundenen Anteile in einem Waschschrift wird der restliche Komplex in eine Messzelle überführt, wo er magnetisch an die Oberfläche einer Elektrode fixiert wird. Daraufhin kann die elektrisch induzierte Chemilumineszenz-Emission durch einen Photomultiplier detektiert werden.

Der Messbereich des Verfahrens liegt zwischen 5 pg/ml und 53000 pg/ml, die untere Nachweisgrenze wurde bei 3,4 pg/ml festgesetzt. Als Probenmaterial diene Blutplasma in EDTA-Plastikröhrchen, das zur Aufbewahrung bei -20° Celsius gelagert war.

Analytisch gibt es keine Kreuzreaktionen (< 0,001%) mit ANP, NT-proBNP und proBNP, keine Interferenzen und keinen High Dose Hook Effekt bis zu Konzentrationen von 373000 pg/ml. Mit Medikamenten konnten keine Interferenzen festgestellt werden (53).

### 3.7 Vorteile der Verwendung von NT-proBNP

NT-proBNP zeichnet sich im Vergleich zu BNP durch eine längere Plasma-Halbwertszeit und -stabilität aus (siehe oben). Das inaktive Hormon besitzt eine bessere Diskrimination der kardialen Stress-Situation bei ventrikulärer Dysfunktion, da sich ein kumulativer Effekt bei fehlendem Verbrauch einstellt, während das aktive BNP eher die momentane Situation widerspiegelt. Im Gegensatz zu NT-proBNP zeigt BNP außerdem eine Beeinflussbarkeit durch Therapeutika wie z.B. Neseritide, welches zu einer Erhöhung der BNP-Werte führt (53).

## 4 Patientenkollektiv

In die Studie eingeschlossen wurden 298 Patienten mit Herzinsuffizienz, die sich im Zeitraum vom 28.02.1999 bis zum 26.02.2002 einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen.

Die Patienten wurden über einen Zeitraum von  $35,5 \pm 10$  Monaten ab dem Zeitpunkt des Katheters telefonisch nachverfolgt. Die 86 Frauen und 212 Männer waren zum Zeitpunkt des Herzkatheters zwischen 30,5 und 87,4 Jahre alt. Das mittlere Alter lag bei  $67,3 \pm 10,7$  Jahren, der Median bei 69,2 Jahren.

Unterschieden wurden 150 Patienten mit diastolischer (Gruppe A) und 148 Patienten mit systolischer (Gruppe B) Herzinsuffizienz. Die mittlere Ejektionsfraktion (EF) in Gruppe A betrug  $62,0\% \pm 8,8\%$ , die der Patienten von Gruppe B lag bei  $30,0\% \pm 7,61\%$ .

Die durch den Kreatininwert repräsentierte Nierenfunktion war im Gesamtkollektiv durchwegs normal. Die Werte lagen im Mittel im Bereich von  $1,18 \text{ mg/dl} \pm 0,31 \text{ mg/dl}$ .

194 (62,1%) Patienten des Gesamtkollektivs litten an einer koronaren Herzerkrankung, davon 33 (17,1%) Patienten an eine koronaren 1-Gefäßerkrankung, 60 (30,9%) Patienten an einer koronaren 2-Gefäßerkrankung und 101 (52,0%) Patienten an einer koronaren 3-Gefäßerkrankung. 111 (37,2%) aller Patienten hatten in der Vergangenheit einen oder mehrere Myokardinfarkte erlitten. Bei 106 (35,6%) Patienten war mindestens einmal eine perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA) durchgeführt worden. 89 (29,9%) Patienten wurden bei diesem Eingriff ein oder mehrere Stents gesetzt. Einer Bypass-Operation hatten sich 66 (22,1%) Patienten unterzogen.

Durch kardiale Risikofaktoren wie Hypertonie, Diabetes mellitus, erhöhte Blutfettwerte (Hyperlipidämie), Adipositas und Nikotin belastet waren 289 (97,0%) Patienten.

Davon litten 266 (92,0%) Patienten unter einer Hypertonie und 77 (26,6%) Patienten an Diabetes mellitus. 164 (56,7%) Patienten hatten eine Hyperlipidämie, 112 (38,7%) Patienten waren adipös ( $\text{BMI} \geq 30$ ) und 112 (38,7%) waren Raucher.

Beide Gruppen wiesen keinen signifikanten Unterschied in Hinblick auf Alter, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie auf. Der Vergleich von Geschlecht, EF, KHK, Zustand nach Myokardinfarkt, Zustand nach Bypass-Operation, Hypertonie und Nikotinabusus in beiden Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Patientenkollektiv

Charakteristika:	Gesamtkollektiv	Gruppe A	Gruppe B	Signifikanz (p)
Patientenzahl	298	150 (50,3%)	148 (49,7%)	
männlich/weiblich	212 (72,8%) / 86 (27,2%)	92 (61,3%) / 58 (38,7%)	120 (81%) / 28 (19%)	0,00
Alter [Jahre]	69,2 [30,5 – 87,4] *	68,7 [35,3 – 85,9]*	69,9 [30,5 – 87,4]*	0,50
EF [%]	39,0 [10, 0 – 79,0]*	62 [45,0 – 79,0]*	30 [10,0 – 40,0]*	0,00
KHK	194 (62,1%)	81 (54, 0%)	100 (67,6%)	0,017
Koronare	33 (11,1%)	19 (12,7%)	14 (9,5%)	0,37
1- Gefäßerkrankung				
Koronare	60 (20,1%)	28 (18,7%)	32 (21,6%)	0,52
2-Gefäßerkrankung				
Koronare	101 (33,9%)	35 (32,3%)	66 (44,6%)	0,001
3-Gefäßerkrankung				
Z.n. Myokardinfarkt	111 (37,2%)	27 (18,0%)	84 (56,7%)	0,00
Z.n. Bypass- Operation	66 (22,1%)	26 (17,3%)	40 (27,0%)	0,007
Z.n. PTCA	68 (22,8%)	38 (25,3%)	30 (20,3%)	0,006
Z.n. Stent- Implantation	60 (20,1%)	37 (24,7%)	23 (15,5%)	0,22
Kardiovaskuläre	289 (97,0%)	150 (100%)	138 (93,2%)	0,430
Risikofaktoren:				
Hypertonie	226 (92,0%)	149 (99,3%)	117 (79,0%)	0,00
Adipositas	112 (38,7%)	46 (30,7%)	66 (44,6%)	0,054
Diabetes mellitus	77 (26,6%)	38 (25,3%)	38 (26,7%)	0,90
Hyperlipidämie	164 (56,7%)	80 (53,3%)	84 (56,7%)	0,87
Nikotinabusus	112 (38,7%)	48 (32,0%)	64 (43,3%)	0,046

\* Angabe von Median und Spannweite

Abkürzungen siehe Abkürzungsverzeichnis, S.68

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Nachbeobachtungszeitraum

Die mittlere Nachbeobachtungszeit der 150 Patienten, die Gruppe A bildeten, betrug  $35 \pm 11$  Monate. Gruppe B, die 148 Patienten repräsentierten, wurde über einen Zeitraum von  $36 \pm 9$  Monaten nachverfolgt.

### 5.2 Vergleich der NT-proBNP-Werte bei Patienten mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz

Bei 298 Patienten mit Herzinsuffizienz wurde der NT-proBNP-Wert bestimmt. Im Mittel betrug dieser Wert bei den 150 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)  $527,45 \text{ pg/ml} \pm 700,91 \text{ pg/ml}$ . Das Minimum lag bei  $12,72 \text{ pg/ml}$ , das Maximum bei  $3514,0 \text{ pg/ml}$ , der Median bei  $267,2 \text{ pg/ml}$ .

Der mittlere Wert an NT-proBNP bei den 148 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B) lag bei  $3008,58 \text{ pg/ml} \pm 4424,4 \text{ pg/ml}$ . Die Werte verteilen sich auf einen Bereich von  $36,25 \text{ pg/ml}$  bis zu  $33676,0 \text{ pg/ml}$  mit einem Median von  $1518,0 \text{ pg/ml}$ . Der Vergleich beider Gruppen ergab mit  $p < 0,0001$  einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 3).

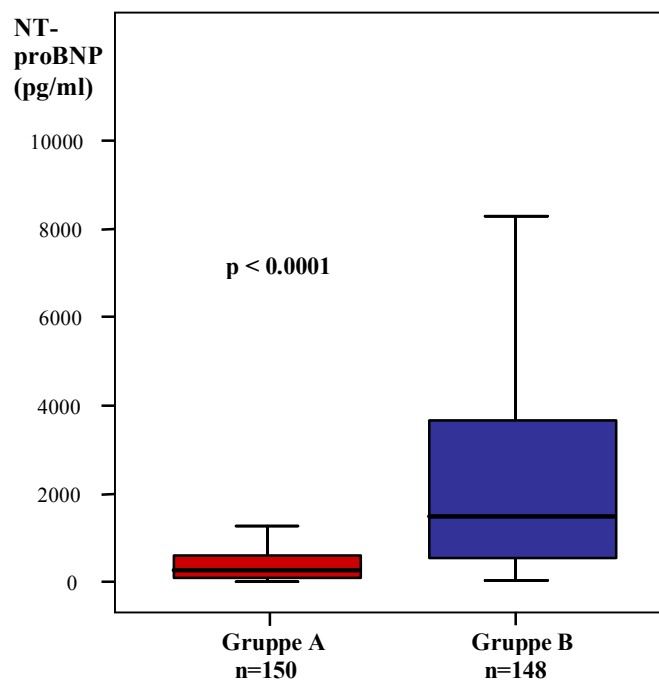


Abbildung 3: Vergleich der NT-proBNP-Werte bei Patienten mit systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz



### 5.3 Vergleich der NT-proBNP-Werte bei lebenden und verstorbenen Patienten

#### Gesamtkollektiv

Während des Zeitraums der Studie verstarben 37 (12,4%) der 298 Patienten des Gesamtkollektivs. Diese Ereignisse traten innerhalb eines mittleren Zeitraums von  $20 \pm 9,5$  Monaten nach Durchführung der Herzkatheteruntersuchung auf.

Im Vergleich ergab sich mit  $p < 0,0001$  ein signifikanter Unterschied bei lebenden und verstorbenen Patienten im Gesamtkollektiv.

Der mittlere NT-proBNP-Wert der lebenden Patienten unabhängig von diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz lag bei  $1294,21 \text{ pg/ml} \pm 2034,48 \text{ pg/ml}$ . Das Minimum lag bei  $12,72 \text{ pg/ml}$ , das Maximum bei  $17455,0 \text{ pg/ml}$ , der Median bei  $484,75 \text{ pg/ml}$ .

Im Vergleich dazu lag der Mittelwert der verstorbenen Patienten bei  $5063,97 \text{ pg/ml} \pm 7216,91 \text{ pg/ml}$ , das Minimum bei  $68,96 \text{ pg/ml}$ , das Maximum bei  $33676,0 \text{ pg/ml}$  und der Median bei  $2224,0 \text{ pg/ml}$  (siehe Abbildung 4).

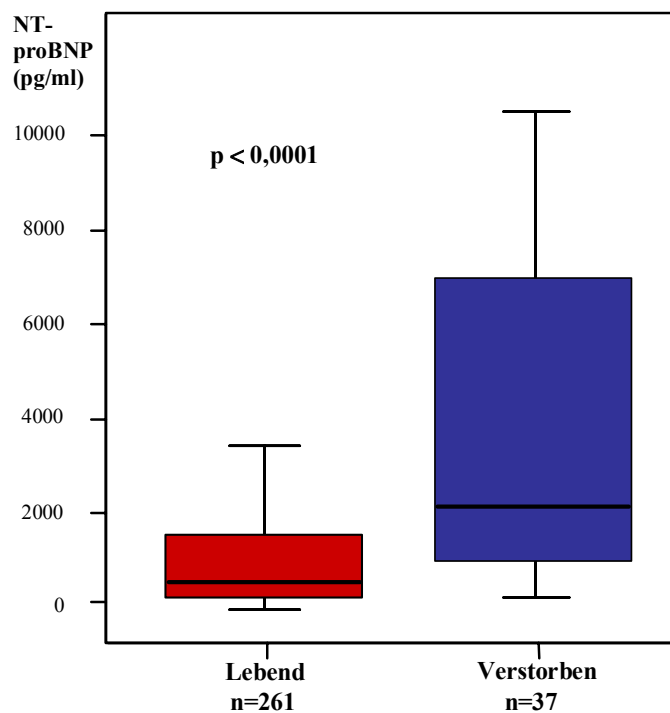


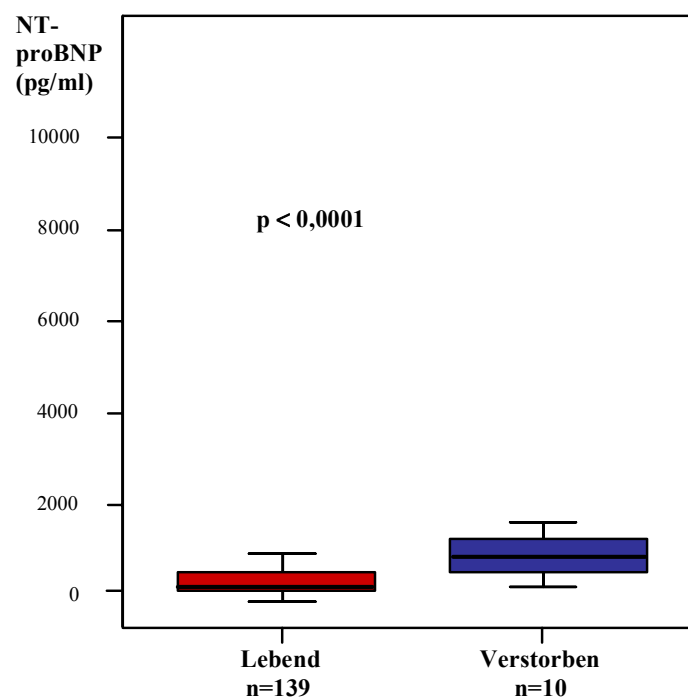
Abbildung 4: NT-proBNP-Werte bei lebenden und verstorbenen Patienten des Gesamtkollektivs

### Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)

Von 150 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz verstarben innerhalb der Nachverfolgungszeit von  $35 \pm 11$  Monaten 10 (6,7%) Patienten. 7 (70%) dieser Patienten waren männlich, 3 (30%) weiblich. Die mittlere Nachbeobachtungszeit errechnete sich bei einem Alter von  $74,8$  Jahren  $\pm 6,75$  Jahren mit  $16,7$  Monaten  $\pm 11,9$  Monaten. Die Todesursachen können der nachfolgenden Tabelle entnommen werden (siehe Tabelle 2).

In der Gruppe der lebenden Patienten ergab sich ein NT-proBNP-Mittelwert von  $490,39$  pg/ml  $\pm 702,13$  pg/ml. Bei einem Median von  $232,8$  pg/ml reichte die Spannweite der NT-proBNP-Werte von  $12,72$  pg/ml bis zu  $3514,0$  pg/ml. Die NT-proBNP-Werte der Patienten mit diastolischer Insuffizienz, die während der Studie verstorben waren, lagen im Mittel bei  $1042,55$  pg/ml  $\pm 451,35$  pg/ml. Sie erreichten einen maximalen Wert von  $1694,0$  pg/ml und lagen im Minimum bei  $350,3$  pg/ml. Der Median berechnete sich mit  $1039,0$  pg/ml.

Betrachtet man die NT-proBNP-Werte der lebenden und verstorbenen Patienten so zeigt sich im Vergleich mit  $p < 0,0001$  ein signifikanter Unterschied in Gruppe A (siehe Abbildung 5).



**Abbildung 5: NT-proBNP-Werte bei lebenden und verstorbenen Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz**

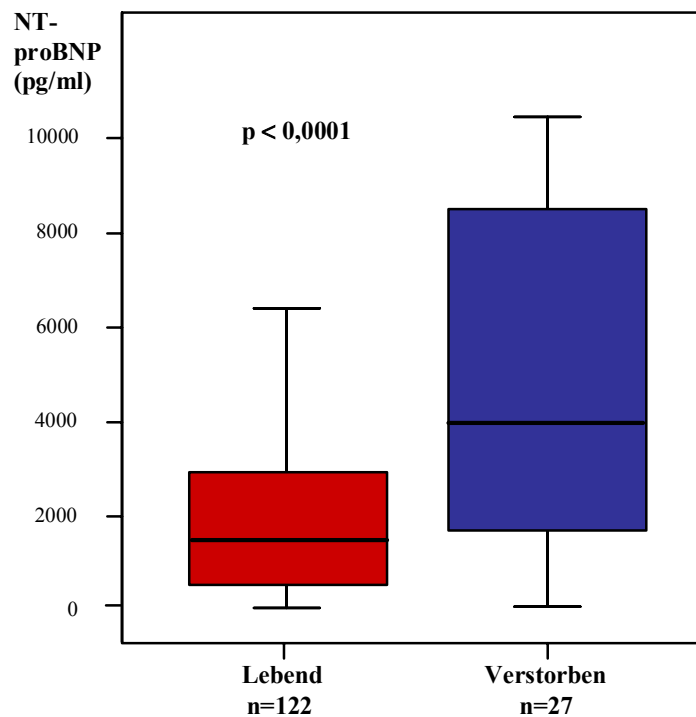
**Tabelle 2: Kollektiv der verstorbenen Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz**

<b>Herzkatheter- untersuchungs- nummer</b>	<b>Geschlecht männlich=1 weiblich=2</b>	<b>Alter zum Zeitpunkt des Herzkatheters</b>	<b>Nachverfolgungszeit vom Zeitpunkt des Herzkatheters bis zum Tod in Monaten</b>	<b>Ursache</b>
D2663/00	1	78,8	16,6	Alzheimer
D416/00	1	65,2	37,3	Multiorganversagen
D2172/00	1	72,5	17,9	Unbekannt
D4258/01	2	77,3	10,4	Hepatocelluläres Carcinom
D3211/99	2	76,5	30,1	Hepatocelluläres Carcinom
D3733/01	1	64,3	4,2	Marcumar-Blutung
D767/02	1	77,5	9,5	Postoperative Komplikationen
D3400/01	1	75,6	23,0	Unbekannt
D306/02	2	85,9	1,3	Herzversagen
D4206/01	1	60,0	13,2	Multiorganversagen

### Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)

Nach Ablauf der Nachverfolgungszeit von  $36 \pm 9$  Monaten waren 27 (18,2%) Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz verstorben. Es ergab sich eine mittlere Nachverfolgungszeit von  $19,3$  Monaten  $\pm 12,3$  Monaten. 24 (88,9%) der Patienten waren männlich, 3 (11,1%) weiblich. Im Mittel waren sie  $70,0$  Jahre  $\pm 9,3$  Jahre alt. Die Todesursachen können der nachfolgenden Tabelle entnommen werden (siehe Tabelle 3). Auch hier zeigte sich im Vergleich der lebenden und verstorbenen Patienten mit  $p < 0,0001$  ein signifikanter Unterschied.

Im Mittel lag der NT-proBNP-Wert der Überlebenden bei  $2217,56$  pg/ml  $\pm 2599,71$  pg/ml. Die Werte erstreckten sich über einen Bereich von  $36,25$  pg/ml bis zu  $17455,0$  pg/ml, der Median war  $1279,0$  pg/ml. Bei den Patienten, die verstorbenen waren, konnte der Mittelwert an NT-proBNP bei  $6553,38$  pg/ml  $\pm 7970,07$  pg/ml festgesetzt werden. Das Minimum lag bei  $68,96$  pg/ml, das Maximum bei  $33676,0$  pg/ml. Der Median errechnete sich mit  $3992,0$  pg/ml (siehe Abbildung 6).



**Abbildung 6: NT-proBNP-Werte bei lebenden und verstorbenen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz**

**Tabelle 3: Kollektiv der verstorbenen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz**

<b>Herzkatheter- untersuchungs- nummer</b>	<b>Geschlecht männlich = 1 weiblich = 2</b>	<b>Alter zum Zeitpunkt des Herzkatheters</b>	<b>Nachverfolgungszeit vom Zeitpunkt des Herzkatheters bis zum Tod in Monaten</b>	<b>Ursache</b>
D3399/01	2	75,7	7,3	Unbekannt
D2938/01	1	68,5	18,3	Herztod
D2800/01	1	57,8	2,3	Gehirnblutung
D4107/01	1	65,3	9,2	Unbekannt
D4304/01	1	68,6	1,7	Pneumonie
D3867/01	1	74,5	25,7	Multiorganversagen
D4220/01	1	70,8	20,0	Sepsis
D3646/01	1	79,9	28,1	Multiorganversagen
D4424/01	1	71,2	23,9	Unbekannt
D3357/99	1	73,9	19,4	Unbekannt
D3966/99	1	51,5	17,2	Herzinfarkt
D3199/99	1	84,0	12,4	Herzversagen
D3521/99	1	84,0	48,4	Unbekannt
D505/00	1	71,2	4,2	Unbekannt
D811/00	1	72,8	8,3	Plötzlicher Herztod
D3100/99	1	81,0	16,0	Herzversagen
D420/00	1	76,4	35,1	Nierenversagen
D2795/99	1	60,3	25,2	Herzstillstand
D3383/99	1	75,2	16,0	Herzstillstand
D2862/99	1	57,6	27,0	Herzversagen
D2756/99	1	69,2	41,1	Herzversagen
D453/00	1	80,0	24,8	Plötzlicher Herztod
D96/00	1	53,4	21,1	Plötzlicher Herztod
D427/00	1	72,9	35,9	Pneumonie
D3715/99	1	81,0	23,1	Herzinfarkt
D3203/99	1	48,2	38,9	Unbekannt
D4423/0	2	75,9	22,5	Demenz
D3399/01	2	75,7	7,3	Unbekannt
D2938/01	1	68,5	18,3	Herztod
D2800/01	1	57,8	2,3	Gehirnblutung

---

D4107/01	1	65,3	9,2	Unbekannt
D4304/01	1	68,6	1,7	Pneumonie
D3867/01	1	74,5	25,7	Multiorganversagen
D4220/01	1	70,8	20	Sepsis

## 5.4 Vergleich der NT-proBNP-Werte bei Patienten ohne und mit kardiovaskulärem Ereignis

### Gesamtkollektiv

Bei insgesamt 51 (17,1%) Patienten mit Herzinsuffizienz, davon bei 35 (11,7%) Patienten mit diastolischer und bei 16 (5,4%) Patienten mit systolischer Insuffizienz kam es während der Nachbeobachtung zu einem oder mehreren kardiovaskulären Ereignissen.

9 (17,6%) der 51 Patienten erlitten einen Herzinfarkt, 11 (21,6%) Patienten einen Schlaganfall, 3 (5,9%) Patienten eine periphere Embolie, 6 (11,8%) Patienten dekompensierten kardial und 19 (37,3%) Patienten litten unter einer stabilen Angina pectoris.

8 (15,7%) Patienten unterzogen sich einer Bypass-Operation und 16 (31,3%) Patienten einer perkutanen transluminalen coronaren Angioplastie (PTCA). Die NT-proBNP-Werte der Patienten ohne Ereignis erstrecken sich bei einem Mittelwert von 1324,7 pg/ml  $\pm$  1977,9 pg/ml und einem Median von 556,65 pg/ml zwischen 20,73 pg/ml und 17455,0 pg/ml. Das Minimum der Patienten, die ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, lag bei 12,72 pg/ml, das Maximum bei 10939,0 pg/ml. Im Mittel lagen die NT-proBNP-Werte bei 1119,68 pg/ml  $\pm$  2198,73 pg/ml, der Median war 249,2 pg/ml. Der Vergleich der beiden Gruppen ergab mit  $p = 0,006$  einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 7).

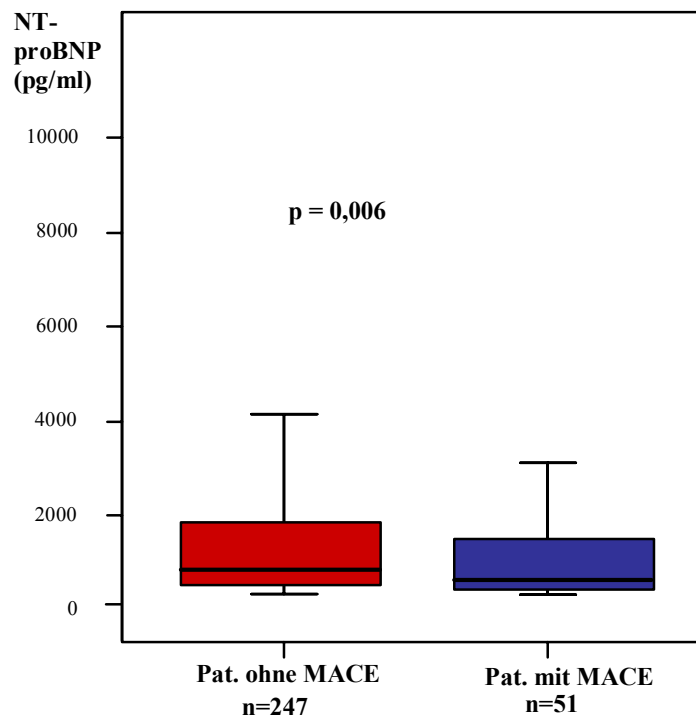


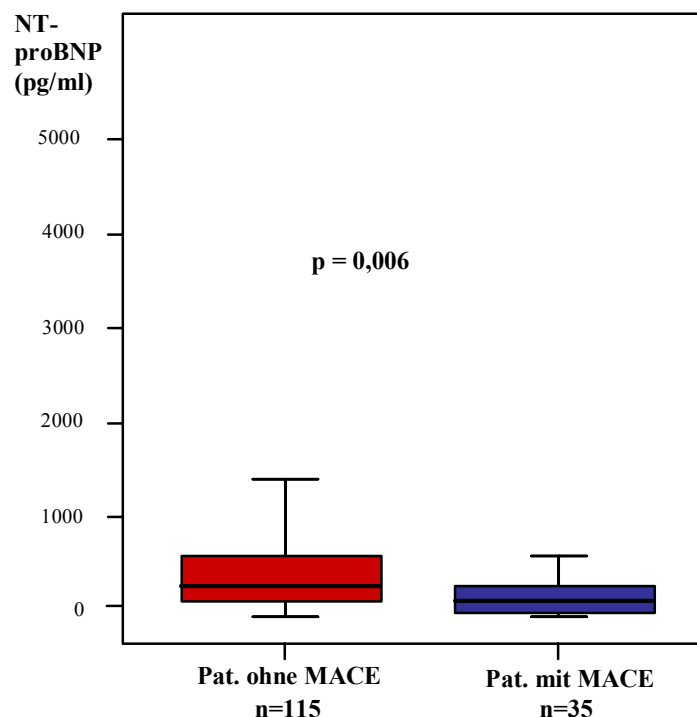
Abbildung 7: Vergleich der NT-proBNP-Werte von den Patienten des Gesamtkollektivs mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis (MACE)

### Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)

Bei 35 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz fanden sich im Rahmen der Nachverfolgungszeit ein oder mehrere Ereignisse. Im Mittel wurden diese Patienten 32,5 Monate  $\pm$  10,4 Monate nachverfolgt. Die 22 (62,9%) Männer und 13 (37,1%) Frauen waren zum Zeitpunkt des Herzkatheters 65,2 Jahre  $\pm$  14,51 Jahre alt.

8 (22,9%) der 35 Patienten erlitten einen Herzinfarkt, 5 (14,3%) Patienten einen Apoplex, bei 4 (11,4 %) Patienten kam es zu einer kardialen Dekompensation, 1 (6,5%) Patient hatte eine periphere Embolie und 16 (51,6%) Patienten litten unter stabiler Angina pectoris. Bypassoperiert wurden 7 (20,0%) Patienten, 12 (38,7%) Patienten wurden perkutan angiocoronar angioplastiert (siehe Tabelle 4).

Patienten ohne Ereignis zeigten bei einem Minimum von 20,73 pg/ml und einem Maximum von 3514,0 pg/ml einen mittleren Wert von 551,12 pg/ml  $\pm$  746,41 pg/ml und einen Median von 272,3 pg/ml. Der mittlere Wert an NT-proBNP lag bei den Patienten, bei denen eines der oben genannten Ereignisse eintrat bei 372,02 pg/ml  $\pm$  661,34 pg/ml. Dabei lag der kleinste Wert bei 12,72 pg/ml, der größte Wert bei 2788,0 pg/ml und der Median bei 112,0 pg/ml. Es zeigt sich im Vergleich mit  $p = 0,006$  ein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 8).



**Abbildung 8:** Vergleich der NT-proBNP-Werte der diastolischen Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis (MACE)



Tabelle 4: Patienten der Gruppe A mit kardiovaskulärem Ereignis (MACE)

Herzkatheter- untersuchungs- nummer	Geschlecht männlich = 1 weiblich = 2	Alter zum Zeitpunkt des Herzkatheters	Nachverfolgungszeit vom Zeitpunkt des Herzkatheters bis zum MACE in Monaten	MACE
D3684/01	1	62,1	24,2	Stabile Angina pectoris, PTCA
D1826/00	1	53,9	42,5	Apoplex
D3668/99	1	69,7	37,6	ACVB-OP
D3416/01	1	70,5	28,1	Infarkt, PTCA
D1887/00	1	58,1	42,5	Stabile Angina Pectoris, Apoplex
D2818/99	1	6,6	49,2	Stabile Angina pectoris
D3709/99	2	59,3	48,7	Stabile Angina pectoris, ACVB-OP, kardiale Dekompensation
D837/00	1	22,4	30,3	Periphere Embolie
D3292/01	1	68,7	24,3	Stabile Angina pectoris, Apoplex
D477/00	2	61,1	45,5	Stabile Angina pectoris
D3987/00	1	66,8	39,1	Kardiale Dekompensation
D91/02	2	67,0	21,0	Stabile Angina pectoris
D4809/01	2	75,0	26,1	PTCA
D623/00	1	68,1	37,1	ACVB-OP
D2843/01	2	71,7	26,5	Stabile Angina pectoris, Infarkt
D2771/99	1	59,7	48,7	PTCA
D2837/01	1	69,3	25,7	PTCA
D3725/00	1	64,9	36,5	Infarkt, ACVB-OP
D4497/01	1	72,4	22,9	PTCA
D76/00	1	62,4	46,1	ACVB-OP, PTCA
D2723/01	2	72,3	26,3	PTCA
D415/02	2	70,7	20,1	Stabile Angina pectoris
D2538/01	1	63,9	26,1	Infarkt, ACVB-OP
D235/02	1	60,8	20,3	Apoplex
D3008/99	2	62,0	47,5	Infarkt
D2944/00	2	78,2	30,3	Infarkt, stabile Angina pectoris, ACVB-OP, Apoplex, kardiale Dekompensation
D3613/99	2	76,1	47,3	Stabile Angina pectoris
D3639/01	2	76,8	24,6	Stabile Angina pectoris

---

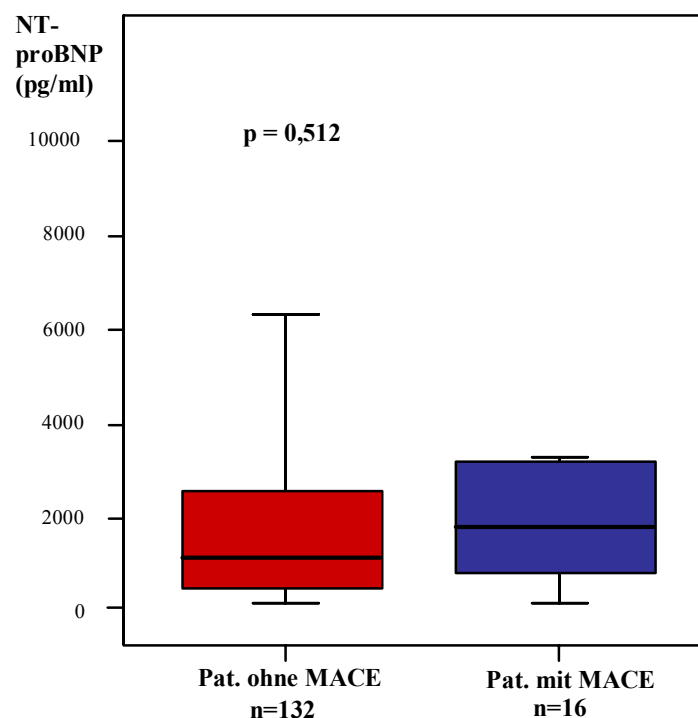
D3342/01	2	81,2	13,4	PTCA, stabile Angina pectoris
D4924/01	1	71,5	21,7	Infarkt, PTCA, kardiale Dekompensation
D3882/01	1	76,5	32,1	PTCA
D3292/01	1	68,7	24,3	Stabile Angina pectoris, Apoplex
D4924/01	1	71,5	21,7	Infarkt, PTCA, kardiale Dekompensation
D3979/00	2	76,0	35,5	Stabile Angina pectoris
D1190/00	2	65,7	42,7	Stabile Angina pectoris

### Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)

Von den 16 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, die während der Nachverfolgungszeit ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, kam es bei 5 (31,25%) Patienten zu einem Apoplex, 2 (12,5%) Patienten dekompensierten kardial, ein (6,25%) Patient hatte eine periphere Embolie und 3 (18,75%) Patienten stabile Angina pectoris. Ein (6,25%) Patient unterzog sich einer Bypass-Operation, 4 (25,0%) einer PTCA. 12 (75,0%) Patienten davon waren männlich, 4 (25,0%) weiblich. Im Mittel waren sie  $67,6 \pm 11,0$  Jahre alt. Es errechnete sich eine mittlere Nachbeobachtungszeit von  $39,5 \text{ Monaten} \pm 7,9 \text{ Monaten}$  (siehe Tabelle 5).

Das Minimum an NT-proBNP bei den Patienten, die keines der oben genannten Ereignisse erlitten, lag bei 36,25 pg/ml, das Maximum bei 17455 pg/ml. Der Mittelwert war  $2082,83 \text{ pg/ml} \pm 2462,89 \text{ pg/ml}$ , der Median 1227,51 pg/ml.

Bei den Patienten mit systolischer Insuffizienz, die ein Ereignis erlitten, konnte der Mittelwert bei  $2882,01 \text{ pg/ml} \pm 3379,74 \text{ pg/ml}$ , das Minimum bei 128,2 pg/ml und das Maximum bei 10939,0 pg/ml festgesetzt werden. Der mediane Wert betrug 1710,0 pg/ml. Mit  $p = 0,512$  erbrachte der Vergleich der beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9: Vergleich der NT-proBNP-Werte der systolischen Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis (MACE)**

**Tabelle 5: Patienten der Gruppe B mit kardiovaskulärem Ereignis (MACE)**

<b>Herzkatheter- untersuchungs- nummer</b>	<b>Geschlecht männlich = 1 weiblich = 2</b>	<b>Alter</b>	<b>Nachverfolgungszeit vom Zeitpunkt des Herzkatheters bis zum MACE in Monaten</b>	<b>MACE</b>
D3231/01	1	75,8	28,4	Apoplex
D4485/01	2	66,3	25,9	ACVB-OP
D4042/01	1	75,3	26,0	Apoplex
D50/00	2	70,5	41,3	PTCA
D3688/99	1	43,0	47,1	Stabile Angina pectoris
D545/00	1	65,8	44,8	Stabile Angina pectoris
D132/00	2	68,7	46,2	Stabile Angina pectoris
D2833/99	1	76,8	36,6	Kardiale Dekompensation
D807/00	1	73,1	41,8	Apoplex
D2917/99	1	69,9	38,5	Kardiale Dekompensation
D3129/99	1	68,1	38,5	PTCA
D533/00	1	41,8	46,5	PTCA
D2790/99	2	81,4	52,8	PTCA
D3024/99	1	69,6	36,5	Apoplex
D816/00	1	61,9	46,5	Apoplex
D3992/99	1	74,0	34,5	Periphere Embolie

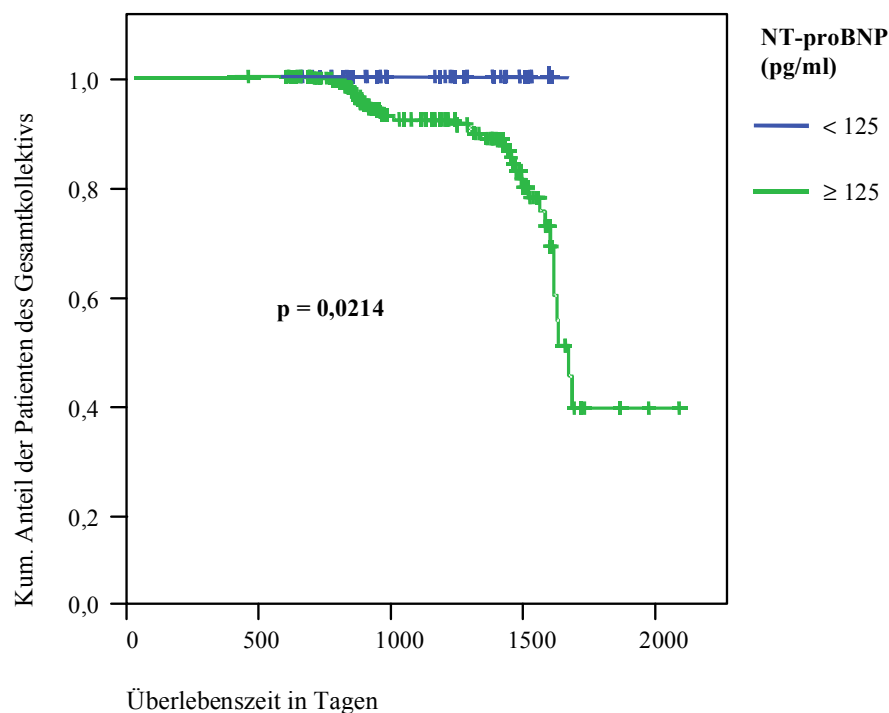
## 5.5 Analyse der Überlebenszeiten

### 5.5.1 Einteilung nach NTproBNP- Spiegel $\leq 125$ pg/ml

#### Gesamtkollektiv

Teilt man das Patientenkollektiv in zwei Gruppen, deren NT-proBNP-Werte unter oder über einem Cutoff-Wert von 125 pg/ml liegen, so fallen in die Gruppe mit niedrigeren Werten 54 (18,1%) Patienten. Von diesen überlebte 1 (1,9%) Patient die Nachverfolgungszeit nicht. Es ergab sich für diesen im Alter von 88 Jahren verstorbenen Patienten in der Gesamtgruppe eine Überlebenszeit von 49,6 Monaten nach Durchführung des Herzkatheters. Der NT-proBNP-Wert lag bei 68,96 pg/ml. Im Gegensatz dazu hatten 244 (81,9%) der 298 Patienten Werte über 125 pg/ml. In dieser Gruppe verstarben 36 (14,8%) Patienten, woraus sich eine mittlere Überlebenszeit von 51,7 Monaten errechnete.

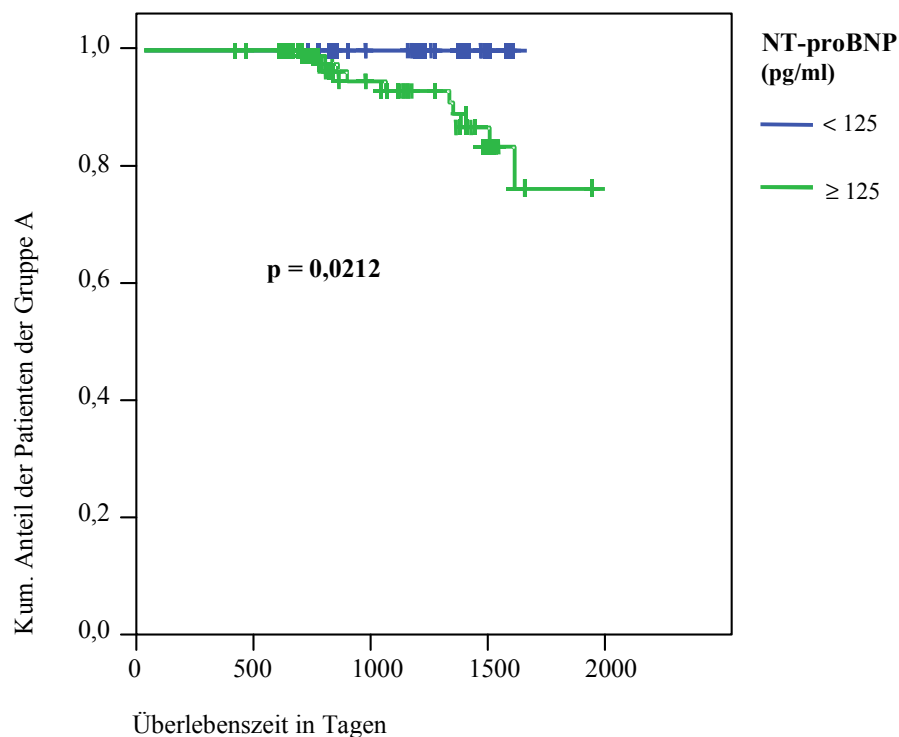
Mit  $p = 0,0214$  ergibt sich bei dieser Einteilung ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Abbildung 10).



**Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven des Gesamtkollektivs aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125 pg/ml**

### Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)

Von den 150 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz fielen 46 (30,7%) in die Gruppe der Personen, deren NT-proBNP-Spiegel unter 125 pg/ml lag. Keiner dieser Patienten verstarb während der Nachverfolgungszeit. Somit hatten alle 10 Patienten, die nicht überlebten einen NT-proBNP-Spiegel über 125pg/ml. In diese Gruppe fielen insgesamt 104 (69,3%) Patienten; er ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 54,9 Monaten. Der Vergleich der beiden Gruppen erbrachte im Log-Rank-Test mit  $p = 0,0212$  einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 11).

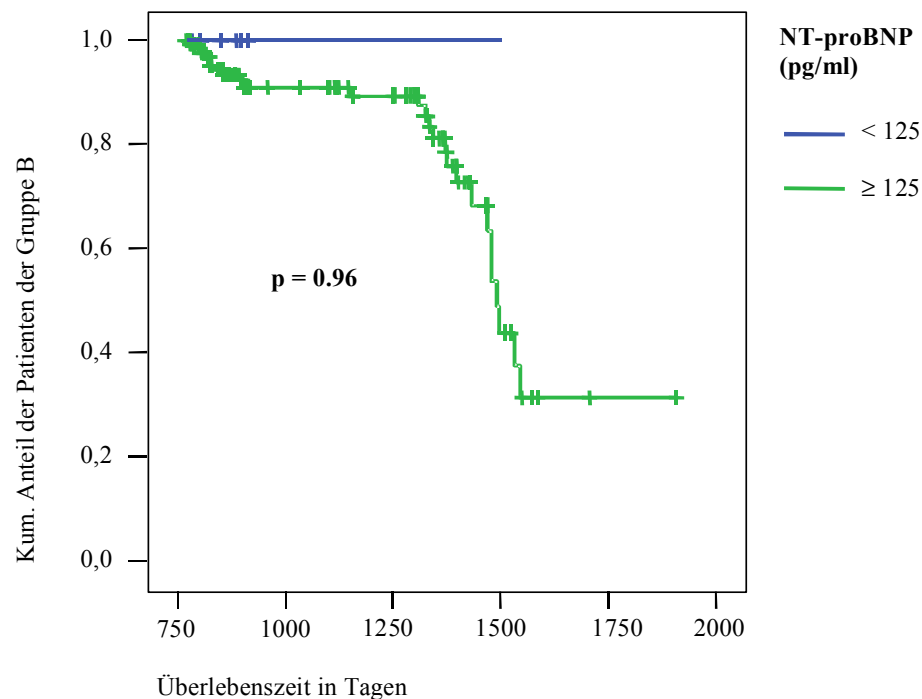


**Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit diastolischer Insuffizienz aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125 pg/ml**

### Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)

Bei der Aufteilung der 148 Patienten mit systolischer Dysfunktion in Patienten mit NTproBNP-Spiegeln unter und über 125 pg/ml fallen in die Gruppe, die niedrigere Werte hatte 8 (5,4%) Patienten, die restlichen 140 (94,6%) Patienten hatten höhere Werte. In der Gruppe mit einem NT-proBNP-Wert unter 125 pg/ml verstarb 1 (12,5%) Patient, dessen Überlebenszeit 49,9 Monate nach Durchführung des Herzkatheters betrug.

Bei der Gruppe mit höheren Werten lag die mittlere Überlebenszeit bei 51,2 Monaten. Hier überlebten 26 (17,6%) Patienten den Nachbeobachtungszeitraum nicht. Es ergab sich mit  $p = 0,96$  kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (siehe Abbildung 12).



**Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit systolischer Insuffizienz aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125 pg/ml**

### 5.5.2 Einteilung in Quartile

#### Gesamtkollektiv

Teilt man die 298 Patienten des Gesamtkollektivs nach der Höhe des NT-proBNP-Werts in Quartile, so ergibt sich für die 74 (24,8%) Patienten mit Werten unterhalb des 1. Quartils ( $< 187$  pg/ml) eine mittlere Überlebenszeit von 57,0 Monaten. In dieser Gruppe verstarben 2 (2,7%) Patienten. Für die 75 (25,2%) Patienten mit Werten innerhalb des 1. - 2. Quartils (187 - 602 pg/ml), bei denen ebenfalls 2 (2,7%) Patienten verstarben, ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 51,1 Monaten. Die 75 (25,2%) Patienten mit Werten zwischen dem 2. und 3. Quartil (603 - 1869 pg/ml) überlebten im Mittel 43,8 Monate, 14 (18,7%) Patienten verstarben. 18 (24,7%) der 73 (24,5%) Patienten mit NT-proBNP-Werten oberhalb des 3. Quartils ( $> 1869$  pg/ml) verstarben; für dieses Quartil ergab sich eine mittlerer Überlebenszeit von 50,6 Monaten.

Mit Hilfe des Log-Rank-Tests errechnete sich mit  $p < 0,0001$  ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 13).

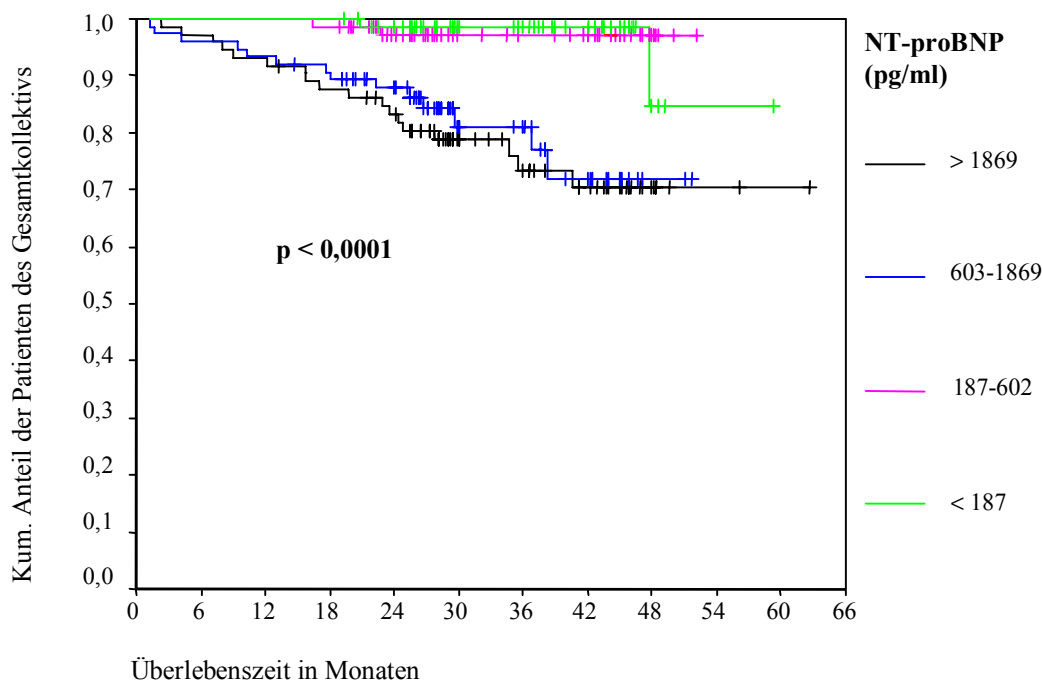


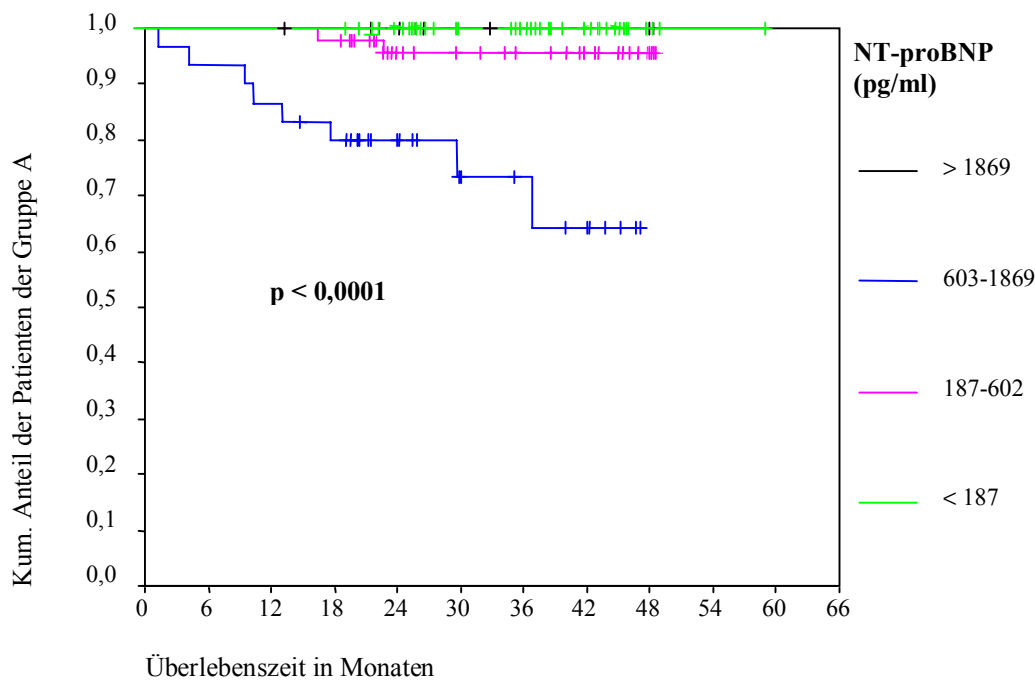
Abbildung 13: Vergleich der Überlebenszeiten aller Patienten aufgeteilt in NT-proBNP-Quartile



### Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)

In Gruppe A verstarben während der Nachverfolgungszeit 10 (6,7%) von 150 Patienten. Die Aufteilung von NT-proBNP in Quartile ergab für die 62 (41,3%) Patienten mit Werten unterhalb des 1. Quartils eine Überlebensrate von 100%. In der Gruppe der 49 (32,7%) Patienten, deren NT-proBNP-Werte innerhalb 1. - 2. Quartil lagen, starben 2 (4,1%) Patienten und es errechnete sich eine mittlere Überlebenszeit von 47,2 Monaten. Im Mittel 37,4 Monate überlebten die Studienteilnehmer mit Werten innerhalb des 2. - 3. Quartils, es starben 8 (26,7%) von 30 (20%) Patienten. 9 (6%) Patienten bildeten die Gruppe mit NT-proBNP-Werten oberhalb des 3. Quartils, wobei alle die Nachverfolgungszeit überlebten.

Der Vergleich der vier Gruppen ergab mit  $p < 0,0001$  einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 14).

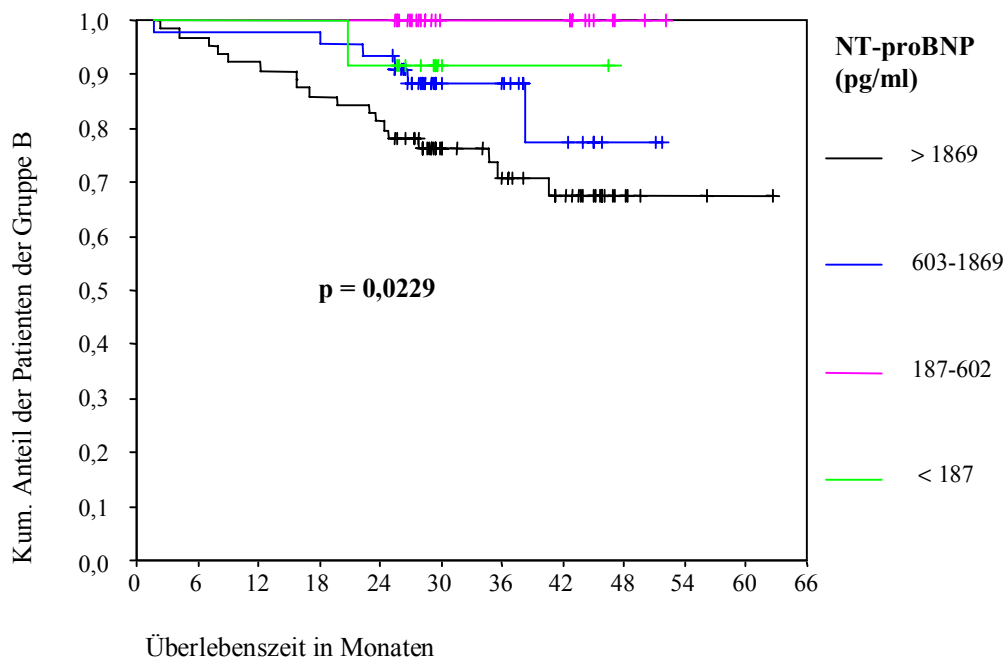


**Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)**

### Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)

27 der 148 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz verstarben. Dabei lagen die NT-proBNP-Werte von 12 (8,1%) Personen unterhalb des 1. Quartils. Im Mittel überlebten diese 45,5 Monate, wobei 2 (16,7%) Patienten verstarben. Die 26 (17,6%) Patienten mit Werten innerhalb des 1. - 2 Quartils überlebten alle. Für die 45 (30,4%) Studienteilnehmer mit Werten zwischen dem 2. und 3. Quartil ergab sich eine mittlere Überlebenszeit von 46,4 Monaten. In dieser Gruppe starben 6 (13,3%) Patienten. 18 (26,1%) von 64 (43,2%) Patienten mit einem NT-proBNP-Wert oberhalb des 3. Quartils überlebten nicht; für diese Gruppe errechnete sich eine mittlere Überlebenszeit von 49,3 Monaten.

Mit  $p = 0,0229$  ergab der Log Rank-Test beim Vergleich der vier Quartile einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 15).



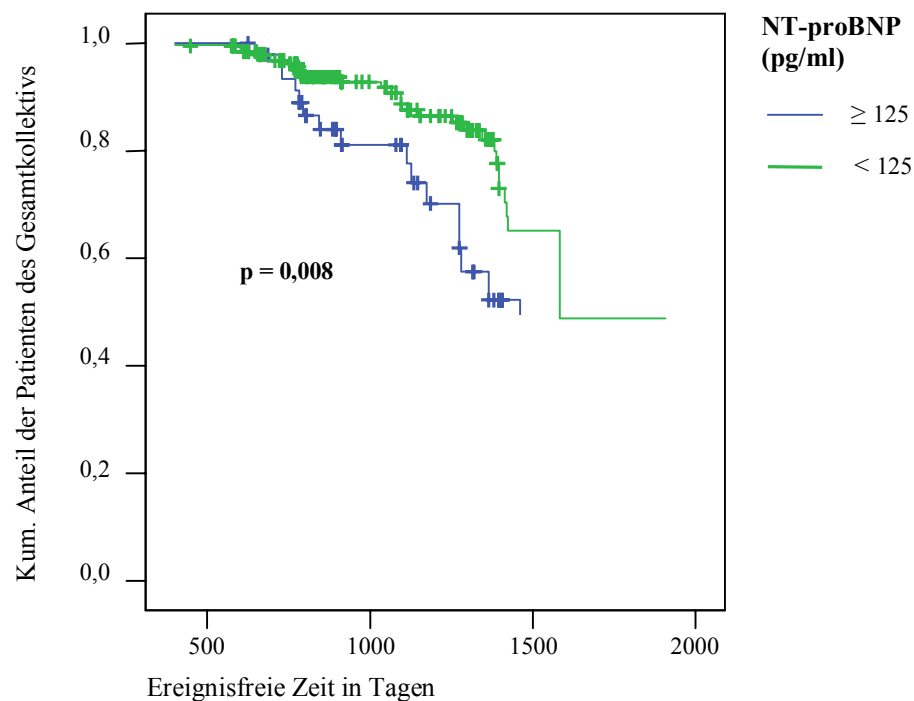
**Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)**

## 5.6 Analyse der ereignisfreien Zeit

### 5.6.1 Ereignisfreie Zeit nach NT-proBNP- Spiegel $\leq 125$ pg/ml

#### Gesamtkollektiv

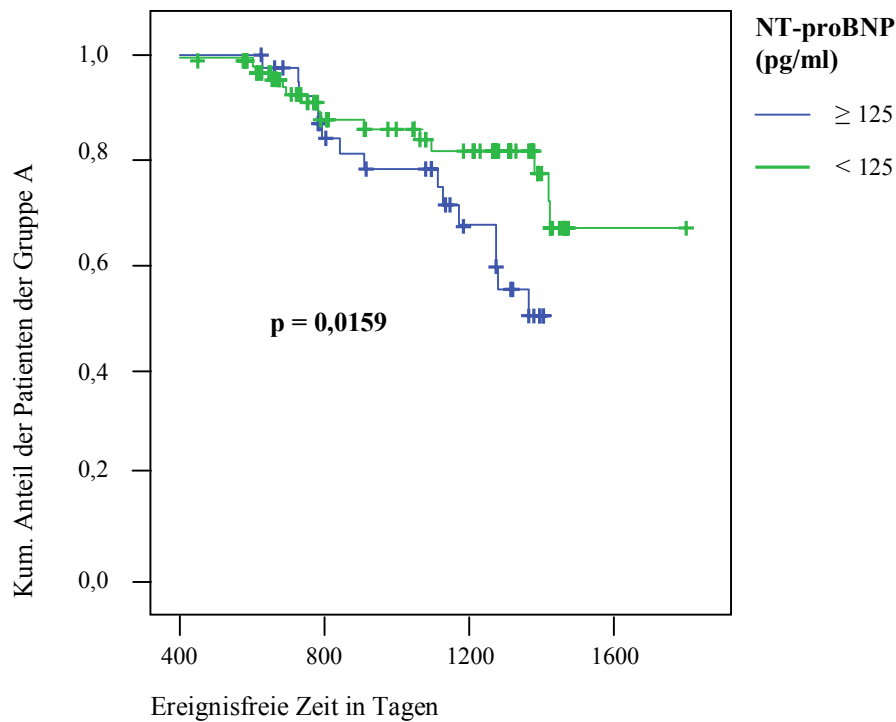
Von den 48 Patienten, deren NT-proBNP-Werte unter 125 pg/ml lagen, erlitten 18 (37,5%) ein kardiovaskuläres Ereignis. Die mittlere ereignisfreie Zeit dieser 48 Patienten betrug 42,4 Monate. Die 197 Patienten, die höhere Werte hatten, erlitten im Mittel 53,5 Monate kein kardiovaskuläres Ereignis. 29 (13,9%) Patienten dieser Gruppe erlebte ein solches Geschehen. Im Vergleich zeigt sich mit  $p = 0,008$  ein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 16).



**Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur ereignisfreien Zeit des Gesamtkollektivs aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125 pg/ml**

### Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)

Bei den 41 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, deren NTproBNP-Werte unter 125 pg/ml lagen, ergab sich bei einer Ereigniszahl von 18 (43,9%) eine ereignisfreie Zeit von 41,8 Monaten. Bei den Patienten mit Werten über 125 pg/ml gab es 15 (16,7%) akute kardiovaskuläre Erkrankungen; die mittlere ereignisfreie Zeit war 52,0 Monate. Es ergab sich beim Vergleich der beiden Gruppen mit  $p = 0,0159$  ein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 17).

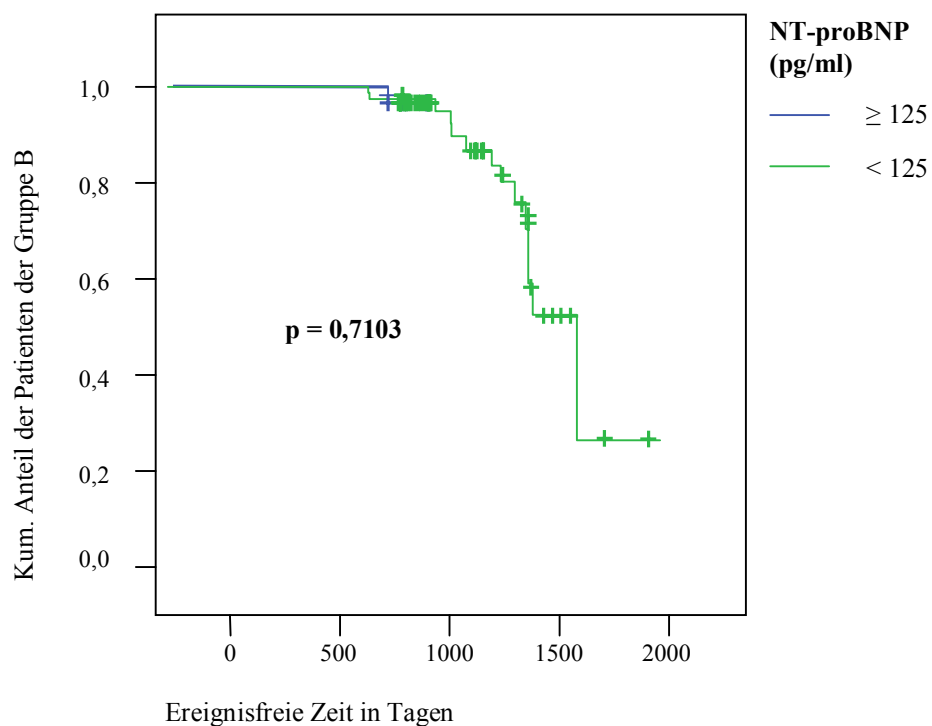


**Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur ereignisfreien Zeit der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125 pg/ml**

### Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)

Kein kardiovaskuläres Geschehen ereignete sich bei den 7 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, die einen NT-proBNP-Wert unter 125 pg/ml hatten. In der Gruppe der 107 Patienten mit höheren Levels erlitten 14 (13,1%) ein Ereignis, es ergab sich eine mittlere ereignisfreie Zeit von 53,4 Monaten.

Der Vergleich der beiden Gruppen erbrachte mit  $p = 0,7103$  keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 18).



**Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur ereignisfreien Zeit der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125 pg/ml**

### 5.6.2. Einteilung in Quartile

#### Gesamtkollektiv

Bei der Einteilung der NT-proBNP-Werte der Patienten des Gesamtkollektivs in Quartile ergab sich für die 67 (22,5%) Patienten, deren Werte unterhalb des 1. Quartils lagen, eine mittlere ereignisfreie Zeit von 14,8 Monaten. In dieser Gruppe erlitten 22 (32,8%) Patienten ein kardiovaskuläres Geschehen. Die mittlere ereignisfreie Zeit für die 68 (22,8%) Patienten, deren Werte zwischen dem 1. und 2. Quartil lagen war 49,6 Monate, wobei es 8 (11,8%) Ereignisse gab. NT-proBNP-Werte im Bereich des 2. - 3. Quartils hatten 58 (19,5%) Studienteilnehmer, von denen bei einer mittleren ereignisfreien Zeit von 46,9 Monaten 8 (13,8%) Patienten ein kardiovaskuläres Geschehen erlitten. Im Mittel 54,7 Monate waren die 52 (17,4%) Patienten mit Werten oberhalb des 3. Quartils ereignisfrei, es kam bei 9 (17,3%) von diesen Patienten zu einem Ereignis.

Der Vergleich der vier Gruppen ergab mit  $p = 0,0106$  einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 19).

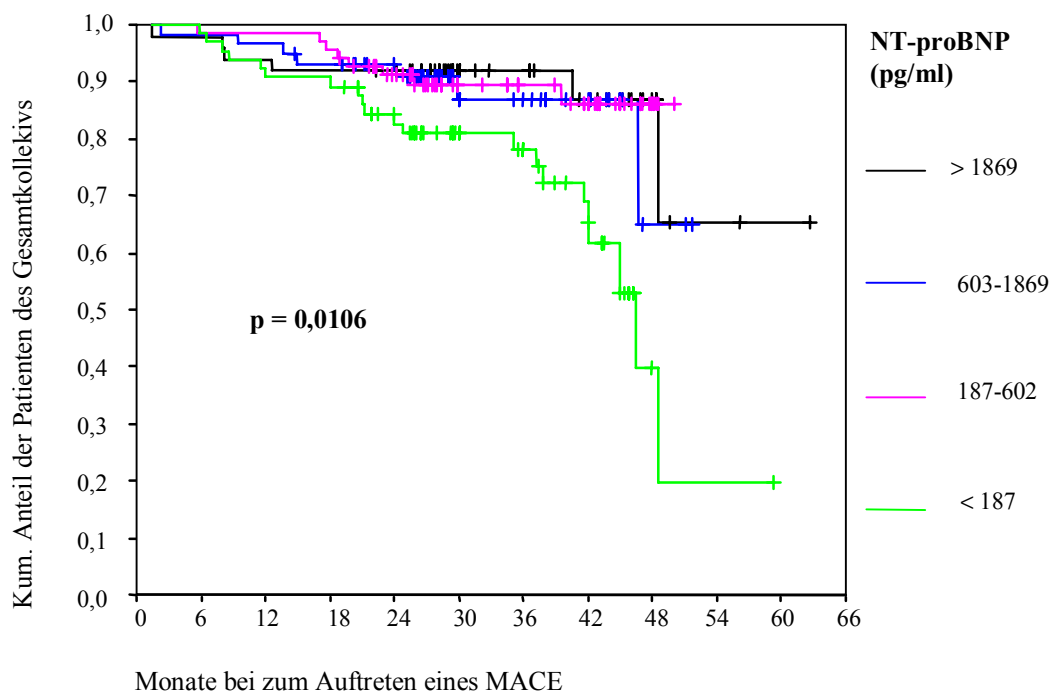


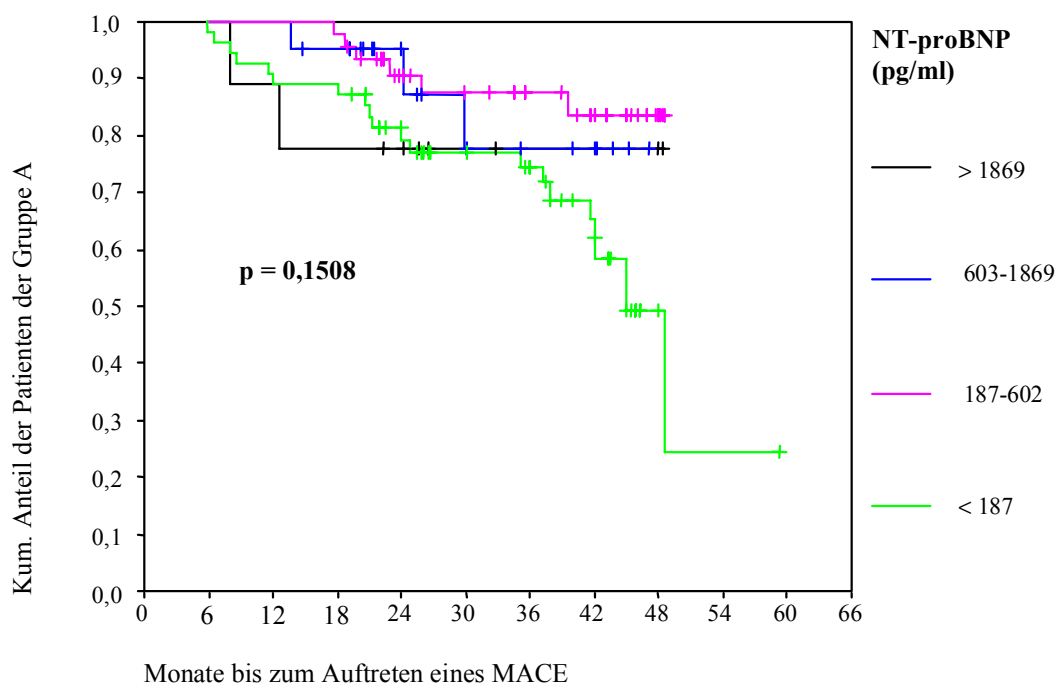
Abbildung 19: Auftreten von MACE bei allen Patienten aufgeteilt in Quartile

### Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)

57 (38,0%) der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz zeigten NT-proBNP-Werte unterhalb des 1. Quartils. Von diesen erlitten bei einer mittleren ereignisfreien Zeit von 44,0 Monaten 21 (36,8%) Patienten ein kardiovaskuläres Geschehen. Die 44 (29,3%) Patienten mit Werten innerhalb des 1. - 2. Quartils waren im Mittel 45,4 Monate ereignisfrei, in dieser Gruppe kam es bei 6 (13,6%) Patienten zu einem Ereignis.

Der Mittelwert für die ereignisfreie Zeit der 21 (14,0%) Patienten mit NT-proBNP-Werten zwischen dem 2. und 3. Quartil, bei denen sich 4 (19,0%) kardiovaskuläre Geschehen ereigneten, errechnete sich mit 44,4 Monaten. 9 (6,0%) Patienten hatten Levels oberhalb des 3. Quartils, wobei 2 (22,2%) Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis ereilte. Daraus ergab sich eine ereignisfreie Zeit von 42,0 Monaten.

Mit Hilfe des Log-Rank-Tests errechnete sich mit  $p = 0,1508$  kein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 20).



**Abbildung 20: Auftreten von MACE bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz**

### Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)

In Gruppe B zeigten 10 (6,7%) Patienten NT-proBNP-Werte unterhalb des 1. Quartils. Ein (10%) Patienten erlitt ein kardiovaskuläres Ereignis, woraus sich eine mittlere ereignisfreie Zeit von 47,7 Monaten errechnete. Werte zwischen dem 1. und 2. Quartil hatten 24 (16,2%) Patienten, hier lag die mittlere ereignisfreie Zeit bei 51,6 Monaten, wobei sich 2 (8,3%) kardiovaskuläre Geschehen ereigneten.

Der Mittelwert der ereignisfreien Zeit der 37 (25%) Patienten mit Werten zwischen dem 2. und 3. Quartil ergab 47,6 Monate, hier kam es zu 4 (10,8%) Ereignissen. Die 43 (29,1%) Patienten mit NT-proBNP-Spiegeln oberhalb des 3. Quartils waren im Mittel 55,4 Monate ereignisfrei. In dieser Gruppe erlitten 7 (16,3%) Patienten ein kardiovaskuläres Ereignis.

Der Vergleich der Gruppen ergab mit  $p = 0,7322$  keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 21).

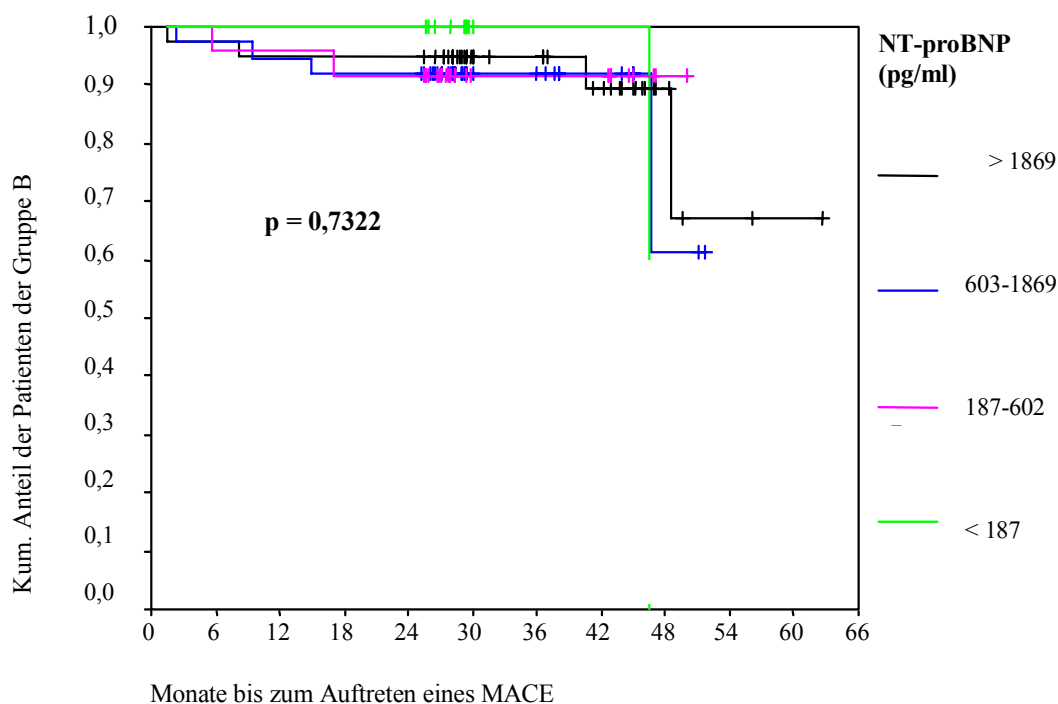


Abbildung 21: Auftreten von MACE bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz



## 5.7 Einfluss des Alters der Patienten auf den NT-proBNP-Wert

### Gesamtkollektiv

Um den Einfluss des Alters auf die Höhe des NT-proBNP-Werts eruieren zu können, wurde das Patientenkollektiv zunächst unabhängig davon, ob eine diastolische oder systolische Herzinsuffizienz vorlag, wie folgt in fünf Altersgruppen eingeteilt:

Gruppe 1: < 50 Jahre: 17 Patienten

Gruppe 2: 50 - 59,9 Jahre: 48 Patienten

Gruppe 3: 60 - 69,9 Jahre: 93 Patienten

Gruppe 4: 70 - 79,9 Jahre: 118 Patienten

Gruppe 5: > 80 Jahre: 22 Patienten

Im Kruskal-Wallis-Test ergab sich beim Vergleich der Kategorien mit  $p < 0,001$  ein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 22).

Maximum, Minimum, Mittelwert und Median wurden deskriptiv in der folgenden Tabelle dargestellt:

**Tabelle 6: NT-proBNP-Werte des Gesamtkollektivs in Alterskategorien**

Gruppe	Minimum (pg/ml)	Maximum (pg/ml)	Mittelwert (pg/ml) ± SA (pg/ml)	Median (pg/ml)
1	21,4	5574,0	1093,7 ± 1527,6	587,8
2	26,3	8721,0	885,2 ± 1797,1	237,1
3	12,72	7841	1194,7 ± 1755,5	440,8
4	38,7	33676,0	2345,7 ± 4039,1	1064,0
5	29891,0	69,0	3419,2 ± 6373,0	1441,5

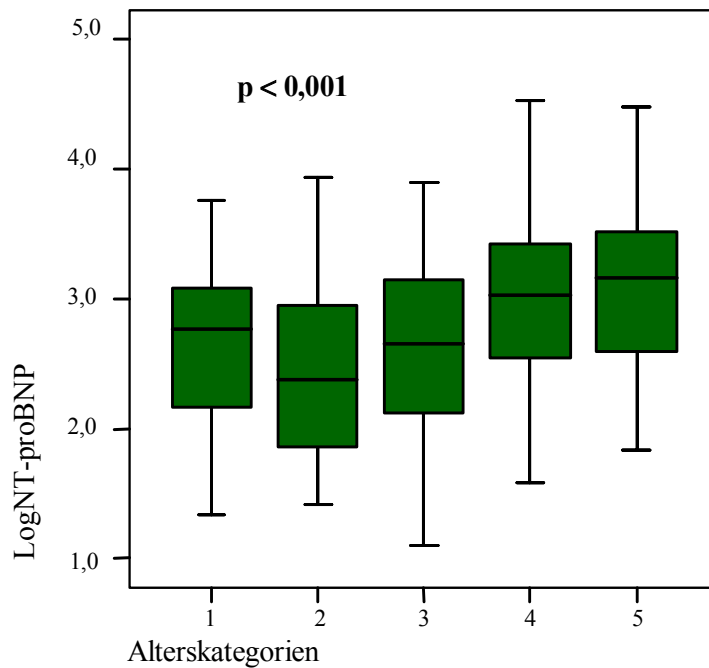


Abbildung 22: Vergleich der NT-proBNP-Werte der Alterskategorien des Gesamtkollektivs

### Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)

Die Anzahl der Patienten mit diastolischer Insuffizienz, eingeteilt in Altersgruppen, stellt sich wie folgt dar:

Gruppe 1: < 50 Jahre: 2 Patienten

Gruppe 2: 50 - 59,9 Jahre: 22 Patienten

Gruppe 3: 60 - 69,9 Jahre: 60 Patienten

Gruppe 4: 70 - 79,9 Jahre: 56 Patienten

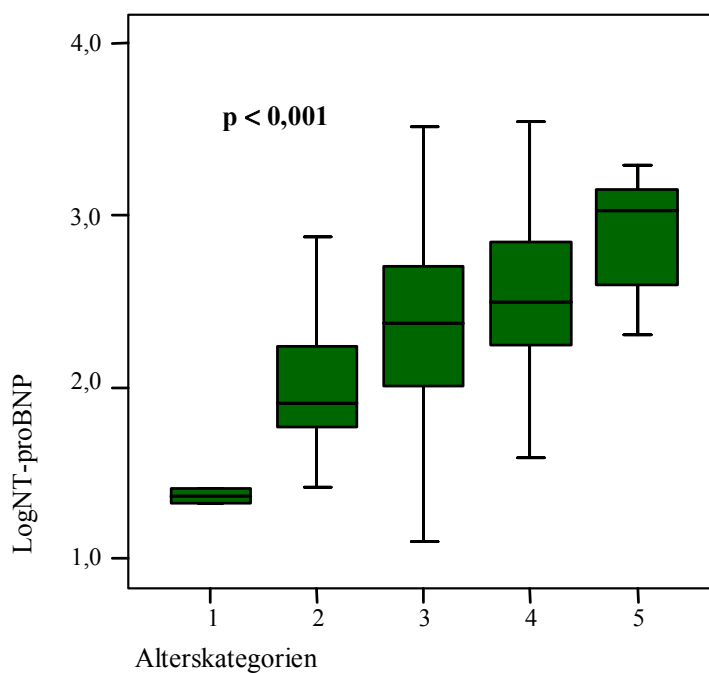
Gruppe 5: > 80 Jahre: 10 Patienten

Der Vergleich der 5 Alterskategorien ergab mit  $p < 0,001$  einen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 23).

Die statistische Auswertung erbrachte für Minimum, Maximum, Mittelwert und Median folgende Ergebnisse (siehe Tabelle 7):

**Tabelle 7: NT-proBNP-Werte der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz in Alterskategorien**

Gruppe	Minimum (pg/ml)	Maximum (pg/ml)	Mittelwert (pg/ml) ± SA (pg/ml)	Median (pg/ml)
1	21,4	25,5	23,4 ± 2,9	23,4
2	26,3	3179,0	308,7 ± 688,1	80,6
3	12,72	3230	451,9 ± 600,5	250,3
4	38,66	3514,0	626,5 ± 785,4	311,2
5	201,0	1927,0	989,1 ± 579,4	1067,8

**Abbildung 23: Vergleich der NT-proBNP-Werte der Alterskategorien der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz****Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)**

Folgende Einteilung ergab sich für die 148 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz:

Gruppe 1: < 50 Jahre: 13 Patienten

Gruppe 2: 50 - 59,9 Jahre: 26 Patienten

Gruppe 3: 60 - 69,9 Jahre: 33 Patienten

Gruppe 4: 70 - 79,9 Jahre: 62 Patienten

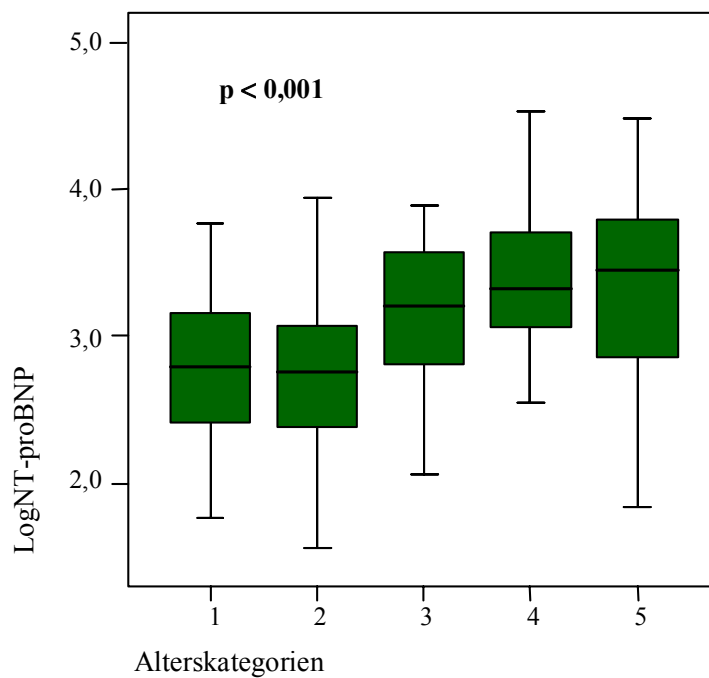
Gruppe 5: > 80 Jahre: 12 Patienten

Beim Vergleich der Alterskategorien bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz ergab sich mit  $p < 0,001$  ebenfalls ein signifikanter Unterschied (siehe Abbildung 24).

Auch hier wurden Minimum, Maximum, Mittelwert und Median in einer Tabelle deskriptiv dargestellt (siehe Tabelle 8):

**Tabelle 8: NT-proBNP-Werte der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz in Alterskategorien**

Gruppe	Minimum (pg/ml)	Maximum (pg/ml)	Mittelwert (pg/ml) ± SA (pg/ml)	Median (pg/ml)
1	58,2	5774,0	1236,4 ± 1575,2	615,3
2	36,25	8721,0	1373,0 ± 2265,8	578,0
3	116,8	7841,0	2545,2 ± 2297,9	1606,0
4	354,9	33676,0	3898,4 ± 5056,8	2067,5
5	68,96	29891,0	5444,2 ± 8211,0	2823,0



**Abbildung 24: Vergleich der NT-proBNP-Werte der Alterskategorien der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz**

## 5.8 Einfluss des Geschlechts auf den NT-proBNP-Wert

### Gesamtkollektiv

Der Mittelwert an NT-proBNP bei den 212 männlichen Studienteilnehmern lag bei  $1852,4 \pm 3165,1$  pg/ml, das Minimum bei 19,2 pg/ml und das Maximum bei 29891,0 pg/ml. Der Median war 715,8 pg/ml. Bei den 86 weiblichen Patienten konnte der mittlere Wert bei  $1528,9 \pm 3894,5$  pg/ml festgesetzt werden. Der kleinste Wert war 12,72 pg/ml, der größte 33676,0 pg/ml, der Median lag bei 451,4 pg/ml.

Beim Vergleich der NT-proBNP-Werte der beiden Geschlechter konnte mit  $p = 0,137$  kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe Abbildung 25).

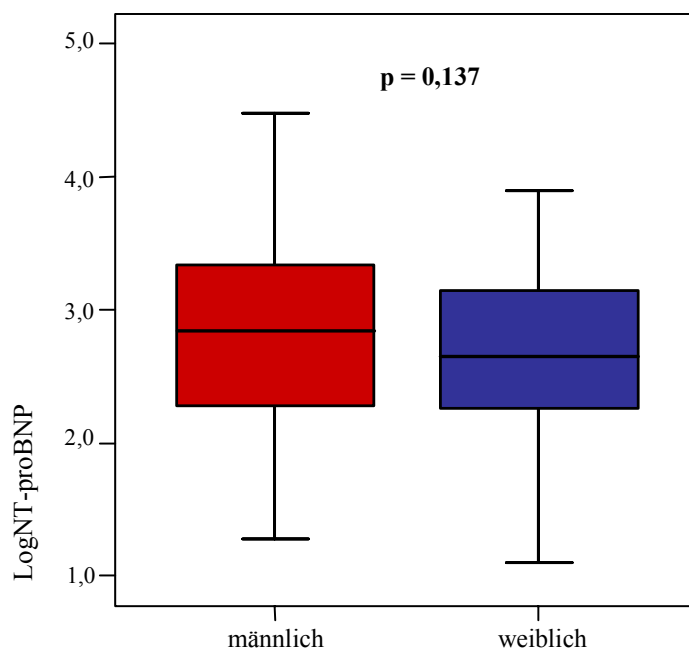
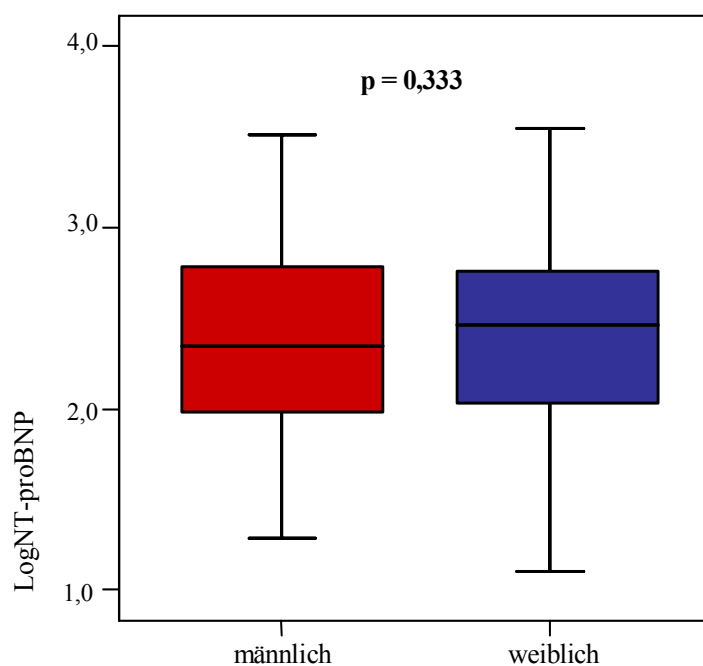


Abbildung 25: Vergleich der NT-proBNP-Werte von Männern und Frauen des Gesamtkollektivs

### Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)

Bei den 92 (61,3%) männlichen Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz lag der NT-proBNP im Mittel bei  $513,5 \text{ pg/ml} \pm 692,7 \text{ pg/ml}$ . Das Minimum lag bei  $19,21 \text{ pg/ml}$ , das Maximum bei  $3230,0 \text{ pg/ml}$  und der Median bei  $226,6 \text{ pg/ml}$ . Der Mittelwert der 58 (38,7%) weiblichen Studienteilnehmer errechnete sich bei  $546,4 \text{ pg/ml} \pm 713,8 \text{ pg/ml}$ , der Median bei  $275,2 \text{ pg/ml}$ . Der kleinste NT-proBNP-Spiegel lag bei  $12,72 \text{ pg/ml}$ , der größte bei  $3514,0 \text{ pg/ml}$ .

Der Mann-Whitney-Test ergab beim Vergleich der männlichen und weiblichen Patienten mit  $p = 0,333$  keinen signifikanten Unterschied (siehe Abbildung 26).

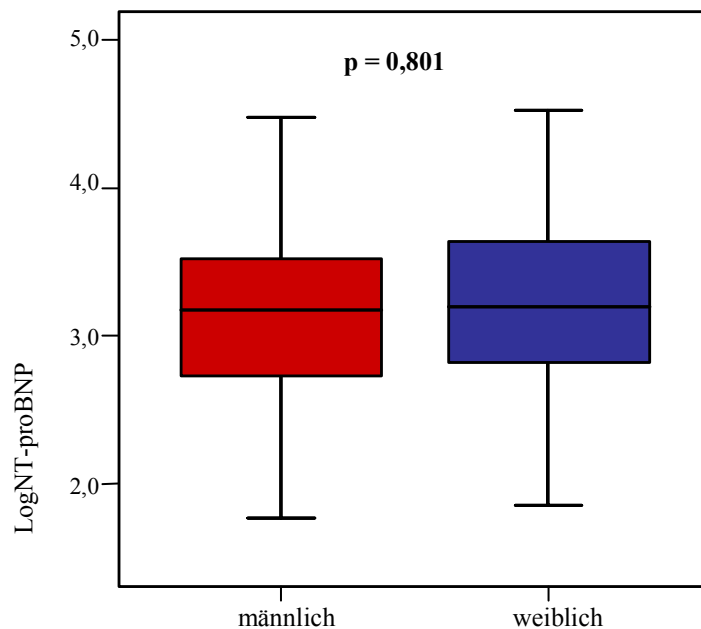


**Abbildung 26: Vergleich der NT-proBNP-Werte von Männern und Frauen mit diastolischer Herzinsuffizienz**

### Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)

120 (81,1%) der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz waren männlich. Es ergab sich bei einem Median von 1500,5 pg/ml ein Mittelwert von  $2879,0 \text{ pg/ml} \pm 3866,2 \text{ pg/ml}$ . Das Minimum der männlichen Patienten lag bei 36,25 pg/ml, das Maximum bei 29891,0 pg/ml. Der Mittelwert an NT-proBNP der 28 (18,9%) Frauen konnte bei  $2879,0 \text{ pg/ml} \pm 3866,2 \text{ pg/ml}$  festgesetzt werden. Es errechnete sich ein Minimum von 71,0 pg/ml, ein Maximum von 33676,0 pg/ml und ein Median von 1561,5 pg/ml.

Mit  $p = 0,801$  ergab der Vergleich der beiden Geschlechter keinen signifikanten Unterschied. (siehe Abbildung 27).



**Abbildung 27: Vergleich der NT-proBNP-Werte von Männern und Frauen mit systolischer Herzinsuffizienz**

## 5.9 Multivariate Analyse

Um den Einfluss der klinischen Variablen auf die Mortalität zu bestimmen, wurde eine multivariate Analyse mit dem Proportional-Hazard-Modell (Cox) mit „forward-selection“ durchgeführt.

Folgende Variablen wurden in die Analyse eingeschlossen:

- NT-proBNP
- Alter
- EF

### Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)

In der Gruppe der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz errechnete sich für die Parameter Alter ( $p = 0,254$ ) und EF ( $p = 0,939$ ) keine Signifikanz als prognostischer Faktor, jedoch für NT-proBNP mit  $p = 0,043$  (siehe Tabelle 9).

**Tabelle 9: Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)**

Prognostischer Faktor	RR	p
Alter	1.1 (0.96-1.17)	0.254
EF	0.99 (0.96-1.08)	0.939
NT-proBNP	4.68 (1.05-20.8)	0.043

### Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)

Die klinischen Variablen Alter ( $p = 0,82$ ) und EF ( $p = 0,118$ ) zeigten in der multivariaten Analyse bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz keinen Einfluss auf die Mortalität. Für NT-proBNP errechnete sich eine Signifikanz von  $p = 0,02$ ; damit kann es als prognostischer Faktor bezeichnet werden (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 10: Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)**

Prognostischer Faktor	RR	p
Alter	1.0 (0.97-1.04)	0.820
EF	0.97 (0.932-1.01)	0.118
NT-proBNP	1.64 (1.08-2.5)	0.020



## 6 Diskussion

### 6.1 BNP

Mit der Erforschung des Herzens als endokrines Organ wurde vor etwa 50 Jahren begonnen (24). 1981 kam es sodann zur Entdeckung des atrialen natriuretischen Peptides (ANP) durch de Bold und seine Kollegen. Sie injizierten Partikel von atrialem Gewebe in Ratten und konnten daraufhin eine produktive Natriurese beobachten (14). Die weitere Untersuchung der Familie der natriuretischen Peptide führte im Jahre 1988 zur Entdeckung des B-type natriuretischen Peptids (BNP) und des C-type natriuretischen Peptids (CNP) durch Matsuo und seine Forschungsgruppe (59). Beide Stoffe wurden aus dem Gehirn von Schweinen isoliert (30). In weiteren Studien konnte festgestellt werden, dass BNP wie ANP unter anderem in den kardialen Myozyten produziert wird (24, 14, 30).

Die Untersuchung der Funktion von BNP im Körper zeigte unter anderem eine Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate durch Antagonismus des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, eine periphere Vasodilatation und somit die Senkung der Vor- und Nachlast und des Blutdrucks als Resultat. BNP stellte sich so als ein Peptid dar, das eine wichtige Rolle bei der Regulation des Salz- und Wasserhaushalts im menschlichen Körper spielt (35).

Nachdem es in den letzten 20 Jahren zu einer zunehmenden Erforschung von BNP kam, konnte dieses Peptid auch als nützliches Werkzeug bei der Evaluation der Herzinsuffizienz identifiziert werden (11). Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit diesem Thema (18, 31, 37, 38, 44, 68, 70) und fanden unter anderem Zusammenhänge zwischen der Höhe des BNP-Wertes und ischämischen Herzerkrankungen, Herzmuskelschädigungen sowie systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz (11). Auch als prognostischer Marker bei Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, und für den plötzlichen Herztod konnte BNP eine relevante klinische Rolle zugeordnet werden (61). Cleland vertritt sogar die Meinung, dass die Messung der natriuretischen Peptide im klinischen Alltag vor allem in Bezug auf Risikostratifizierung und therapeutische Konsequenzen eine größere Bedeutung habe als die Messung von Cholesterin (11).

Gegenstand unserer Studien war das inaktive Spaltungsprodukt von proBNP, NT-proBNP. Biochemische Untersuchungen zeigten (53), dass auch dieses Spaltungsprodukt, das sich unter anderem durch eine höhere Stabilität auszeichnet, eine Aussagekraft hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen hat (38, 54).

Der kürzere Zeitraum der Erforschung von NT-proBNP im Gegensatz zu BNP bringt allerdings ein weniger breites Spektrum an Literatur und Forschungsarbeiten mit sich. Dies ist der Grund, warum in der vorliegenden Arbeit trotz der Untersuchung von NT-proBNP auch Literatur über BNP zur Diskussion hinzugezogen wurde. Beide Peptide entstehen im Verhältnis 1:1 bei der Spaltung der Vorläuferproteins proBNP (siehe Kapitel 3). Die Halbwertszeit von NT-proBNP ist durch die höhere Stabilität des inaktiven Peptids länger, was durch einen kumulativen Effekt aufgrund des fehlenden Verbrauchs zu erklären ist und höhere Spiegel an NT-proBNP mit sich bringt. Beide Stoffe zeigten jedoch in fast gleichem Maße in mehreren Studien ein prognostisches Potential und eine hohe Sensivität für eine Herzinsuffizienz (17, 19, 20, 23, 39, 47). Pfister et al. verglichen die Werte der beiden Peptide und konnten eine signifikante Korrelation zwischen ihnen nachweisen, wobei NT-proBNP um einen medianen Faktor von 7,9 höher war als BNP. In dieser Studie konnte kein relevanter klinischer Unterschied hinsichtlich der Aussagekraft zwischen BNP und NT-proBNP festgestellt werden (47).

Auch Hammerer-Lercher et al. konnten bei der Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit der beiden Stoffe im Vergleich keinen signifikanten Unterschied finden (23). Die Forschungsgruppe von Hunt demonstrierte einen vierfach höheren Spiegel von NT-proBNP im Vergleich zu BNP und konnte ebenfalls eine signifikante Beziehung feststellen (18). Auch wenn NT-proBNP vor allem im frühen Stadium einer Herzinsuffizienz als sensitiver und spezifischer beschrieben wird (19, 39), zeigte sich in der vorliegenden Literatur (17, 19, 20, 23, 39, 47), dass es ausser in Bezug auf die Höhe der Werte keinen signifikanten Unterschied zwischen BNP und NT-proBNP gibt. Es konnte keine Studie gefunden werden, die einen relevanten klinischen Unterschied nachweisen würde. So können Erkenntnisse, die in Studien über BNP gewonnen wurden, in die Diskussion einbezogen werden.

## 6.2 Vergleich der NT-proBNP-Werte bei Patienten mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz

In der vorliegenden Untersuchung ergab der Vergleich der NT-proBNP-Werte der Patienten mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz einen signifikanten Unterschied. Dabei zeigten sich bei den Patienten mit einer systolischen Erkrankung sowohl ein weitaus höherer Median als auch höhere Mittel- und Maximalwerte als bei Patienten mit diastolischer Insuffizienz.

Das Verhalten des natriuretischen Peptids bei systolischer Insuffizienz wurde mehrfach untersucht, wobei hier einheitliche Resultate zu erkennen sind. So konnten eine größere Anzahl an Studien zu diesem Thema zeigen, dass ein erhöhter NT-proBNP/BNP-Wert ein sensitiver Marker für eine systolische Funktionsstörung ist (18, 28, 31, 37, 38, 44, 68, 70).

Da die Erhöhung von NT-proBNP bei systolischer Herzinsuffizienz bei den meisten Patienten als erwiesen erscheint und somit eine Diagnose erleichtern könnte, stellt sich die Frage, ob sich auch bei Patienten mit diastolischer Insuffizienz ähnliche Resultate ergeben. In unserer Studiengruppe zeigte sich zwar, dass diese Gruppe im Vergleich zur systolischen Funktionsstörung weniger hohe Werte erreichte, diese aber trotzdem über dem gängigen Referenzbereich von  $< 125$  pg/ml lagen. Dies weist auf einen ähnlichen diagnostischen Stellenwert des B-type-natriuretischen Peptid bei einer diastolischen Funktionsstörung hin. In der Literatur sind hierzu kontroverse Meinungen zu finden, tendenziell scheint aber vor allem eine schwerere und symptomatische diastolische Herzinsuffizienz mit erhöhten NTproBNP/BNP-Werten assoziiert zu sein (1, 4, 13, 28, 29, 33, 34, 47, 67, 69).

Bestätigen konnten diese Vermutung Lubien et.al., die 119 Patienten mit diastolischer Funktionsstörung und 175 gesunde Patienten untersuchten. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die in der echokardiographischen Untersuchung diastolische Auffälligkeiten zeigten, erhöhte BNP-Werte aufwiesen. Dies zeigte sich sowohl bei Patienten ohne klinische Symptome, als auch bei denen mit Beschwerden, wobei bei symptomatischen Personen im Vergleich höhere Werte zu beobachten waren. Erwartungsgemäß zeigte sich beim Vergleich der Mittelwerte der gesunden Teilnehmer und der Patienten mit einer Funktionsstörung ebenfalls ein signifikanter Unterschied (34).

Auch Pfister et. al. kamen beim Vergleich von 67 Gesunden, 51 Patienten mit diastolischer und 32 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz zu ähnlichen Ergebnissen. Es konnten neben erhöhten Werten bei systolischer Störung auch bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz im Vergleich zur gesunden Studienpopulation ein signifikanter Anstieg des

B-natriuretischen Peptids festgestellt werden. Diese Forschungsgruppe weist dem Marker einen hohen negativ prädiktiven Wert bezüglich einer LV-Dysfunktion zu, allerdings wird hier die alleinige Verwendung des Peptids zur Diagnose einer Dysfunktion nicht empfohlen und auf weitere Untersuchungen verwiesen (47).

Signifikant höhere Werte an NT-proBNP wiesen ebenfalls die 81 Patienten mit systolischer Dysfunktion gegenüber den 80 Studienteilnehmern mit diastolischen Insuffizienz auf, die in einer Studie von Kirk et al. eingeschlossen waren. Die Patienten mit systolischer Funktionsstörung zeigten hierbei etwa dreimal höhere Werte. Beide Gruppen zeigten beim Vergleich mit 2069 Patienten ohne Herzinsuffizienz signifikant höhere Spiegel an NT-proBNP. Zur Diagnose einer Herzinsuffizienz wird NT-proBNP als aussagekräftig angesehen. Die Unterscheidung zwischen diastolischer und systolischer Dysfunktion scheint aber hier trotz signifikant unterschiedlicher NT-proBNP-Werte nicht zuverlässig zu sein und indiziert ebenfalls weitere diagnostische Analysen (29).

Weniger signifikante Ergebnisse findet man in einem Artikel von Dahlström und seinen Kollegen, die 510 Patienten mit diastolischer Relaxationsstörung (EF über 45%) einschlossen. Es konnte hier keine signifikante Erhöhung von NT-proBNP festgestellt werden. Dies führen die Autoren darauf zurück, dass die Patienten eher mildere Relaxationsstörungen hatten, und zu 79% der NYHA-Klasse I und II zugeordnet werden konnten. Insgesamt unterstützen die Ergebnisse die Vermutung, dass erst aus einer schwereren diastolischen Dysfunktion eine NT-proBNP-Erhöhung resultiert (13).

In der SWEDIC-Studie (Swedish Doppler echocardiographic study) mit 97 Patienten konnte ebenfalls keine generelle Erhöhung von NT-proBNP bei diastolischer Herzinsuffizienz festgestellt werden (4). Vor allem beim Vergleich von Personen mit einer milderen isolierten diastolischen Dysfunktion bzw. ohne Symptome und solchen mit normaler kardialen Funktion traf das zu. Hier waren die Werte nicht signifikant unterschiedlich. Zusammenfassend werden in diesem Artikel zur Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz eine weiterführende Diagnostik wie zum Beispiel eine Echokardiographie gefordert, da die alleinige Messung des NT-proBNP-Wertes vor allem bei Patienten mit diastolischen Relaxationsstörungen (1) und milderen Symptomen nicht als ausreichend erscheint (13).

Vergleicht man zusammenfassend die Ergebnisse der zu diesem Thema erschienenen Studien mit unseren Resultaten, finden sich mehr oder weniger große Unterschiede. Es zeigt sich, dass BNP/NT-proBNP bei Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz meist signifikant erhöht ist, was sich auch in unserer Studie bestätigte. Auch bei Studienteilnehmern mit

diastolische Dysfunktion konnten wir eine signifikante Erhöhung des Peptids feststellen, wenn auch diese Werte niedriger waren als bei der systolischen Insuffizienz.

Der Vergleich mit anderen Forschungsprojekten erbringt kein einheitliches Resultat, wohl zeigt sich aber ebenso hier, das BNP/NT-proBNP tendenziell auch bei dieser Form der Herzinsuffizienz erhöht ist. Inwieweit dies diagnostisch wegweisend sein könnte, muss wohl noch eingehender untersucht werden.

### 6.3 Prognostischer Wert von NT-proBNP für die Gesamtmortalität

Bei der Untersuchung der NT-proBNP-Werte des Gesamtkollektivs ergab der Vergleich der Patienten, die den Beobachtungszeitraum überlebten und der verstorbenen Patienten einen signifikanten Unterschied in der Höhe des Peptidspiegels. Patienten mit hohen Plasmakonzentrationen zeigten eine signifikant geringere Überlebensrate als Patienten mit niedrigeren Werten. Dies konnte sowohl beim Gesamtkollektiv als auch in den beiden Gruppen A und B beobachtet werden.

Auch hier ließ sich ein relativ großer Unterschied beim Vergleich der Höhe der NT-proBNP-Werte in den beiden Gruppen demonstrieren. Es zeigten sich in Gruppe A niedrigere Werte als in Gruppe B. Wir konnten jedoch für beide Formen der Herzinsuffizienz nachweisen, dass NT-proBNP eine hohe prädiktive Aussagekraft in Bezug auf die Mortalität der Patienten besitzt. Dies zeigt sich auch in verschiedenen Studien, die diese Aussage unterstützen (3, 21, 27, 45, 46, 51, 57, 30, 64). So beobachteten Rothenburger et al. bei Patienten mit einem NT-proBNP-Wert über 5000 pg/ml eine signifikant höhere Mortalität als bei Patienten mit Konzentrationen unter diesem Wert. Untersucht wurde ein Kollektiv von 550 Patienten mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz. Aufgefallen war hier, dass alle Verstorbenen der NYHA-Klasse III und IV angehörten. Die Patienten dieser Klassen wiesen höhere Werte auf als die der NYHA-Klasse I und II, was nach Angaben der Autoren mit der ausgedehnteren Schädigung des Herzmuskels bei einem höhergradigen Stadium der Herzinsuffizienz und einer folglich höheren Ereignisrate zu erklären ist (54).

Dies bestätigte sich auch bei Tapanainen et. al., die den prädiktiven Wert von BNP bei 521 Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten hatten, untersuchten. Hier zeigte das Peptid sowohl für die kardiale Mortalität, als auch für die Gesamtmortalität eine signifikante Aussagekraft. BNP konnte hier unabhängig von der Symptomatik und der Ejektionsfraktion einen plötzlichen Herztod vorhersagen (61).

Ishii et al. beobachteten in einer Studie mit 98 Patienten mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz eine Sterblichkeitsrate von 23,5% (23 Patienten, davon 21 kardiale Todesursache) innerhalb von 15 Monaten und konnten BNP ebenfalls als unabhängigen prognostischen Marker für die Mortalität festsetzen (27).

Kirk et. al. verglichen die Mortalitätsraten von 80 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, 81 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz und 2069 gesunden Personen. Innerhalb eines Jahres verstarben insgesamt 31,5% der Patienten mit Herzinsuffizienz, in der gesunden Studiengruppe waren es 17,6%. Patienten mit Herzinsuffizienz wiesen im Vergleich zu den Patienten der gesunden Studiengruppe einen signifikant erhöhten Spiegel an NT-proBNP auf. Unklar bleibt in dieser Studie, welche Mortalitätsraten die Patienten mit systolischer und diastolischer Insuffizienz im Einzelnen hatten (29).

### Diastolische Herzinsuffizienz

Bei der alleinigen Betrachtung der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A) konnten wir feststellen, dass die NT-proBNP-Werte der verstorbenen Patienten signifikant höher waren als die der Überlebenden. In dieser Gruppe starben 10 von 150 Patienten (6,7%). Hier kann noch kein Vergleich gezogen werden, da über die prognostische Wertigkeit von NT-proBNP allein bei der diastolischen Herzinsuffizienz noch keine aussagekräftige Literatur vorliegt. In den vorliegenden Artikeln waren zwar teilweise auch Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz eingeschlossen (29, 54), es wurden aber keine genauen Einzeldaten zu NT-proBNP und der Mortalität genannt. Es zeichnet sich aber bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs der Studien ab, dass auch bei Patienten mit diastolischer Störung ein erhöhter Wert an BNP/NT-proBNP mit einer größeren Sterblichkeitsrate assoziiert ist (27, 29, 54).

### Systolische Herzinsuffizienz

In der Gruppe der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz verstarben 18,2%, davon 10,8% an einer kardialen Todesursache. Die NT-proBNP-Werte dieser Patienten waren signifikant höher als die der Patienten, die am Ende der Nachverfolgungszeit noch lebten. Dies deutet auf eine hohe prädiktive Aussagekraft der NT-proBNP-Plasmakonzentration in Bezug auf die Mortalität des einzelnen Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz hin, was auch in verschiedenen Forschungsprojekten bestätigt werden konnte. In allen genannten Studien fiel eine signifikante Erhöhung von BNP/NT-proBNP bei später verstorbenen Personen auf (2, 3, 7, 9, 15, 18, 22, 25, 27, 43, 52, 60, 62, 64).

Hartmann und seine Kollegen untersuchten 1011 Männer und Frauen mit schwerer systolischer Funktionsstörung ( $EF < 25\%$ ) im Rahmen einer COPERNICUS-Substudie. Es verstarben innerhalb eines Jahres 78 (7,7%) dieser Patienten, wobei hier ein hoher Wert an NT-proBNP mit einer signifikant höheren Mortalitätsrate assoziiert war (25).

Berger et al. berichten bei einem Kollektiv von 452 Patienten über eine Sterblichkeitsrate von 19,7% innerhalb von 3 Jahren, wobei die 89 verstorbenen Personen signifikant höhere Werte an BNP aufwiesen, als die Überlebenden (3).

Unter einer 6-monatigen Nachbeobachtung von 182 Patienten, die aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, konnten Bettencourt und seine Mitarbeiter bei in diesem Zeitraum Verstorbenen eine signifikante Erhöhung von NT-proBNP feststellen. Das Peptid wurde beim gesamten Kollektiv zum Zeitpunkt der Hospitalisierung bestimmt. Innerhalb von 6 Monaten starben 28 Patienten (17,9%), dessen NT-proBNP-Werte signifikant höher waren als bei den Patienten, die den Nachbeobachtungszeitraum überlebten. Auffallend war, dass bei 25 (13,7%) der überlebenden Patienten NT-proBNP innerhalb der Nachbeobachtungszeit um 30% sank und sich für diese eine signifikant bessere Überlebenschance bzw. geringere Rehospitalisierungsrate ergab. Die schlechtere Prognose hatten demnach erwartungsgemäß die 131 Patienten, deren Werte sich nicht veränderten oder im Rahmen des Nachbeobachtungszeitraums anstiegen (7).

Auch Tsutamoto et al. sprechen über 5mal höhere Werte an BNP bei den 25 Verstorbenen ihres Kollektivs im Vergleich zu den Überlebenden (60 Patienten). Die Sterblichkeitsrate lag während eines Beobachtungszeitraums von 24 Monaten bei 29,4%. Auch hier wird BNP aufgrund einer hohen Sensitivität für eine kardiale Schädigung als ein aussagekräftiger prognostischer Marker für die Mortalitätsrate bei Personen mit linksventrikulärer Dysfunktion vorgeschlagen (62).

In einem späteren Projekt dieser Gruppe mit 290 Patienten, die eine systolische Funktionsstörung der NYHA Klasse I und II zeigten, lag die Sterblichkeitsrate während einer medianen Nachverfolgungszeit von 27,0 Monaten bei 8,3%. Auch hier war BNP ein unabhängiger Parameter für die Sterblichkeitsrate. Dies zeigt, dass BNP bereits bei Patienten ohne oder mit milderer Symptomatik einer systolischer Herzinsuffizienz einen prädiktiven Wert hinsichtlich der Mortalität aufweist (63).

Fisher et al. konnten ebenfalls in einer kleineren Studienpopulation von 87 Patienten mit systolischer Dysfunktion NT-proBNP als signifikanten prognostischen Marker hinsichtlich der Mortalität der Patienten darstellen. Es zeigte sich hier eine 1-Jahres-Mortalität von 32,2% (28 Patienten verstarben), wobei alle Patienten erhöhte NT-proBNP-Werte hatten (18).

## 6.4 Analyse der Überlebensraten

Die Überlegung, dass ein erhöhter Wert an BNP/NT-proBNP mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden sei, wirft die Frage nach einem Cutoff-Wert auf, ab dem man ein erhöhtes Mortalitätsrisiko erwarten könnte und somit den jeweiligen Patienten in noch gezielterem Maße behandeln und unter Beobachtung stellen müsste. So wählten wir zunächst eine Einteilung in zwei Gruppen, die jeweils einen NT-proBNP-Wert unter und über 125 pg/ml aufwiesen. Es zeigte sich, dass sowohl das Gesamtkollektiv als auch Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz einen signifikanten Unterschied in der Mortalitätsrate bei diesem Cutoff-Wert aufwiesen. Für die Patienten mit systolischer Dysfunktion, die Werte unter 125 pg/ml aufwiesen ergab sich eine kürzere mittlere Überlebenszeit als für die Patienten mit höheren Werten. Für dieses Ergebnis der Gruppe B errechnete sich im Log-Rank-Test allerdings kein signifikanter Unterschied. Dies könnte daran liegen, dass nur 8 von 148 Patienten überhaupt Werte unter 125 pg/ml aufwiesen und somit der Wert von 125 pg/ml zu niedrig gewählt sein dürfte. 26 Patienten, die die Nachbeobachtungszeit nicht überlebten, hatten Spiegel über 125 pg/ml; dies war jedoch auch bei den 114 Patienten der Fall, die überlebten. Nur ein verstorbener Patient hatte einen niedrigeren Spiegel.

In unserer Studie hatten nicht alle Patienten, die NT-proBNP-Werte unter einem Cutoff-Wert von 125pg/ml aufwiesen, im statistischen Vergleich eine längere Überlebenszeit. Dies war bei Betrachtung der Ergebnisse zur Mortalität überraschend, da sich dort im Gesamtkollektiv und in den Gruppen A und B eine signifikante Erhöhung von NT-proBNP bei verstorbenen Patienten gezeigt hatte. Ein Erklärung dafür liegt in der Nachverfolgungszeiten der Patienten: prozentual gesehen starben wie erwartet weniger Patienten in der Gruppe mit niedrigeren Werten, da die Patienten in dieser Gruppe jedoch zufällig nicht so lange nachverfolgt wurden, war die mittlere Überlebenszeit dennoch kürzer.

Bei Betrachtung anderer Studien wurden die Cutoff-Werte je nach Patientenkollektiv unterschiedlich festgesetzt (3, 18, 25, 62, 63). Tsutamoto et al. manifestierten bei Patienten mit minimal- oder asymptomatischer systolischer linksventrikulärer Insuffizienz einen Cutoff-Wert an BNP von 56 pg/ml und stellten hierbei fest, dass Patienten mit höheren Werten eine weitaus geringere Überlebensrate aufwiesen, als solche mit niedrigeren Werten. In einer weiteren Untersuchung dieser Forschungsgruppe, diesmal bei Patienten mit chronisch symptomatischer Dysfunktion, wurde ein Cutoff-Wert von BNP von 73 pg/ml genannt. Auch hier ergab die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse eine signifikant höhere Sterblichkeitsrate bei BNP-Konzentrationen über diesem Wert (62).



Berger et al. führten in ihrer Studie mit 337 an systolischer Herzinsuffizienz erkrankten Patienten eine Kaplan-Meier-Analyse durch und kamen bei einem Cutoff-BNP-Wert von 130 pg/ml zu einem ähnlich signifikanten Ergebnis. Nur einer (1%) von 110 Patienten mit einem Wert unter 130 pg/ml starb, während 43 (19%) von 227 Patienten mit höheren Werten verstarben (3).

Die Kaplan-Meier-Analyse der COPERNICUS-Substudie von Hartmann et al. ergab bei 1011 Patienten eine kumulative 1-Jahres-Mortalitätsrate von 13,4%. Als Cutoff-Wert von NT-proBNP wurde hier der Median von 1767 pg/ml gewählt, wobei die Sterblichkeitsrate bei einer Plasmakonzentration unter diesem Wert 7% und bei Werten über 1767 pg/ml 21,6% betrug (25). Bei der Betrachtung der Cutoff-Werte fallen je nach Studie mehr oder weniger große Unterschiede auf. Dies liegt vermutlich an den jeweiligen Studienpopulationen, die in verschiedenen Parametern wie zum Beispiel dem Schweregrad der Herzinsuffizienz sowie dem Alter und Geschlecht voneinander differieren.

Zusätzlich zur Einteilung in Gruppen mit NT-proBNP-Werten über oder unter 125 pg/ml führten wir eine Analyse der Überlebensraten unter der Verwendung von Kaplan-Meier-Kurven durch. Im Vergleich errechnete sich ein signifikanter Unterschied zwischen den in Quartile aufgeteilten NT-proBNP-Werten. Dies traf sowohl auf das Gesamtkollektiv als auch auf Studienteilnehmer mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz zu.

In vergleichbarer Weise wurde die Einteilung der NT-proBNP-Werte in Quartile von Gardner et al. vollzogen. Die 142 Teilnehmer seiner Studie konnten in über 85% der Fällen den NYHA-Klassen III und IV zugeordnet werden, wiesen also schwere Formen der systolischen Herzinsuffizienz auf. Hier konnte bei einer 1-Jahres-Gesamt-Mortalitätsrate von 16,7% ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Quartile errechnet werden. Die Patienten, deren Werte über der 75sten Perzentile lagen, hatten eine signifikant schlechtere Prognose als solche mit niedrigeren Werten. Dieses Ergebnis könnte nach Angabe des Autors auch zur Entscheidungsfindung für eine eventuellen Herztransplantation bei herzinsuffizienten Patienten beitragen (21).

## 6.5 Stellenwert von NT-proBNP bei kardiovaskulären Ereignissen (MACE)

Im Zeitraum der Nachverfolgung kam es bei 51 (17,1%) der 298 Patienten des Gesamtkollektivs zu einem kardiovaskulären Ereignis. Davon erlitten 35 (11,3%) Patienten der Gruppe A und 16 (5,4%) der Gruppe B ein solches Ereignis. Betrachtet man deren NT-proBNP-Werte, so fällt auf, dass sowohl Patienten des Gesamtkollektivs als auch Patienten

mit diastolischer Insuffizienz, die kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten, im Mittel signifikant höhere Werte hatten, als Patienten, die ein solches Ereignis erlebte. Dies bedeutet für unsere Studie, dass eine höhere Plasmakonzentration an NT-proBNP mit einem geringeren Auftreten kardiovaskulärer Geschehen assoziiert ist. Auch die Aufteilung der Studienteilnehmer des Gesamtkollektivs und der Gruppe A in Patienten mit NT-proBNP-Werten unter und über einem Cutoff von 125 pg/ml ergab für Patienten mit NT-proBNP-Spiegeln unter 125pg/ml eine signifikant kürzere ereignisfreie Zeit als für Patienten mit höheren Werten. Bei der Einteilung der Werte in Quartile errechnete sich für diese Gruppen zwar ebenso die kürzeste ereignisfreie Zeit für Patienten mit NT-proBNP-Werten unterhalb des 1. Quartils, betrachtet man aber die Patienten mit Spiegeln innerhalb der 2. - 4. Quartile so zeigt sich erwartungsgemäß ein allmählicher Anstieg der Ereignisrate mit Zunahme des NT-proBNP-Werts. Der Vergleich der vier Gruppen ergab jedoch keinen signifikanten Unterschied. Eine besonders hohe Ereignisrate fällt bei den Patienten mit diastolischer Insuffizienz mit Spiegeln unterhalb des 1. Quartils auf, hier ereignete sich bei 21 von 57 (26,8%) ein kardiovaskuläres Geschehen, während in den restlichen Quartilen nur 12 von 74 (16,2%) ein solches Ereignis hatten, also wirklich ein deutlich niedrigerer Prozentsatz an Ereignissen. Dieses Ergebnis für die Gruppe A führt dann auch zur erhöhten Rate bei den Patienten des Gesamtkollektivs mit Werten unterhalb des 1. Quartils. Die Interpretation dieser Ergebnisse stellt sich als schwierig dar, so hätte man sich für Patienten mit hohen NT-proBNP-Werten eigentlich auch die kürzeste ereignisfreie Zeit erwartet.

In der Gruppe der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz kam es bei 16 (10,8%) der 148 Patienten im Rahmen der Nachverfolgungszeit zu einem kardiovaskulären Ereignis. In dieser Gruppe fällt ein erhöhter NT-proBNP Wert im Vergleich zu ereignisfreien Personen auf, wobei der Unterschied nicht das Signifikanzniveau erreichte. Insgesamt war die Ereignisrate um die Hälfte geringer, als in der Gruppe der diastolischen Patienten. Vergleicht man die Mittelwerte und den Median der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz mit und ohne MACE, so zeigt sich, dass ein erhöhter NT-proBNP-Spiegel mit einer erhöhten Inzidenz für ein kardiovaskuläres Geschehen verbunden ist, was mit den Ergebnissen zur Mortalität (siehe 6.3) in Einklang steht. Bei der Betrachtung der Ergebnisse nach Einteilung in Gruppen mit NT-proBNP-Werten unter- und oberhalb von 125 pg/ml errechnete sich erwartungsgemäß für die Patienten mit Spiegeln über dem Cutoff die kürzeste ereignisfreie Zeit und die höchste Ereignisrate. Kein Patient der Gruppe A mit niedrigeren Werten hatte ein kardiovaskuläres Ereignis. Auch hier erbrachte allerdings der Vergleich der beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Die Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit systolischer

Insuffizienz ergab für die Patienten mit Werten zwischen der 2. und 4. Quartile einen Anstieg der Ereignisrate mit zunehmenden Spiegel an NT-proBNP. Die Studienteilnehmer mit Werten unterhalb des 1. Quartils hatten zufällig eine leicht höhere Ereignisrate als die des 2. - 3. Quartils. Der Vergleich der vier Gruppen erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Bei Betrachtung mit ähnlichen Untersuchungen anderer Forschungsprojekte zeigen sich im Vergleich zu unseren Resultaten andere Ergebnisse (7, 8, 25, 27, 41, 43, 62, 66, 72).

Ishii et al. verfolgten 98 Patienten mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von 451 Tagen nach und beobachteten eine kardiovaskuläre Ereignisrate von 38% (37 Patienten), davon in 21 Fällen (56,6%) mit Todesfolge. Diese Patienten hatten signifikant höhere BNP-Werte als ereignisfreie Personen. Die untersuchten Patienten waren in die Studie aufgenommen worden, nachdem sich ihre vorbestehende Herzinsuffizienz verschlechtert hatte und wiesen fast alle eine Insuffizienz der NYHA-Klassen III und IV auf. Dies könnte bedeuten, dass erst eine schwere Dysfunktion mit einem signifikanten Anstieg an BNP verbunden ist, und unsere Patienten insgesamt einen zu leichte Form der Insuffizienz aufwiesen, um eine signifikante Korrelation zwischen einem kardiovaskulären Ereignis und einem erhöhten BNP-Wert herstellen zu können.

Zusätzlich teilten Ishii und seine Kollegen die Studienpopulation in Gruppen mit BNP-Werten unter und über 440 pg/ml. Es zeigte sich hier, dass Patienten mit Werten über diesem Cutoff sowohl eine signifikant kürzere ereignisfreie Zeit als auch eine signifikant höhere Ereignisrate aufwiesen. BNP stellte sich in dieser Studie als zuverlässiger Marker zur Risikoeinschätzung der kardiovaskulären Ereignisrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz dar (27).

Bei der Untersuchung von 290 Patienten mit minimal – oder asymptomatischer Dysfunktion mit einer mittleren Ejektionsfraktion von 37% konnten Tsutamoto et al. bestätigen, dass hohe BNP-Werte mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate und einer signifikant kürzeren ereignisfreien Zeit assoziiert sind. BNP stellte hier schon im frühen Stadium der Herzinsuffizienz einen signifikanten prognostischen Marker für eine linksventrikuläre Dysfunktion und kardiale Schädigungen dar (63).

Hartmann et al. untersuchten 1011 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz. Auch hier ergab sich für Patienten mit höheren Spiegeln an NT-proBNP ein erhöhtes Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Es ereignete sich in dieser Studiengruppe innerhalb eines Jahres bei insgesamt 205 (20,3%) Patienten ein solches Geschehen (25).

Nielsen und seine Kollegen konnten in einer Studie mit 2224 kardial gesunden Männern und Frauen feststellen, dass sich NT-proBNP als ein signifikanter Prädiktor für kardiovaskuläre

Ereignisse darstellt. Das Kollektiv wurde über einen Zeitraum von 10 Monaten nachverfolgt, wobei 117 (5%) kardiale Geschehen beobachtet werden konnten. Patienten mit erhöhten NT-proBNP-Werten zeigten hierbei eine bis zu zehnfach höhere Ereignisrate als Personen mit niedrigeren Spiegeln (41). Es könnte also sein, dass erhöhte Werte an NT-proBNP auch bei Menschen ohne kardiale Grunderkrankung mit einer erhöhten Ereignisrate assoziiert sind.

## 6.6 Einfluss des Alters auf den NT-proBNP-Wert

In unserer Studiengruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Höhe der NT-proBNP-Werte bei den verschiedenen Alterskategorien. Dies zeigte sich sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in der diastolischen und in der systolischen Gruppe. So konnte in unserem Studienkollektiv ein Anstieg des Wertes mit zunehmendem Alter nachgewiesen werden. Ähnliche Ergebnisse finden sich in mehreren Veröffentlichungen (10, 12, 40, 49, 50, 55, 65).

Redfield und seine Mitarbeiter untersuchten die Beziehung zwischen Alter und BNP-Werten bei 767 gesunden Patienten über 44 Jahren, wobei BNP-Werte mit ansteigendem Alter korrelierten. Hier wurde die Vermutung ausgesprochen, dass altersabhängige Veränderungen der kardialen Struktur und Funktion, die mit den heute zur Verfügung stehenden Techniken nicht erfassbar sind, diese Erhöhung verursachen könnten. Redfield konnte außerdem bei einem kleineren Kollektiv mit 40 Patienten (32 Männer, 8 Frauen) zeigen, dass es auch bei Personen mit systolischer Dysfunktion ( $EF \leq 40\%$ ) zu einem Anstieg von BNP mit zunehmenden Alter kommt. Dies unterstützt das Ergebnis unserer Studie, in der bei der Betrachtung der Patienten mit systolischer Insuffizienz ein signifikanter Unterschied von NT-proBNP in den verschiedenen Alterskategorien auffiel (50).

Raymond et al. konnten in einem Forschungsprojekt mit 672 Patienten das Alter als eine wichtige unabhängige Variable darstellen. Hierbei wurde festgestellt, dass sich der NT-proBNP-Wert der Teilnehmer je Altersdekade fast verdoppelte. Dies zeigte sich unabhängig vom jeweiligen Krankheitsstatus (49). In einer Subpopulation der Framingham-Studie, die 911 kardiovaskulär gesunde Patienten umfasste, zeigte sich ein 1,4-facher Anstieg von BNP pro Dekade. Als Erklärungsansatz wurde hierbei unter anderem die steigende Prävalenz an subklinisch kardialen Erkrankungen im höheren Alter genannt (65).

Ähnliche Überlegungen taten auch Clerico et. al., die sich den Anstieg von BNP in ihrer Studienpopulation von 216 Personen zwischen 20 und 77 Jahren unter anderem durch die Veränderung des kardiovaskulären Systems mit zunehmenden Alter erklärten. In dieser

Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die keine fassbaren kardiovaskulären Erkrankungen hatten. Beim Prozess des Älterwerdens treten Veränderungen im Herz-Kreislauf-System ein, die sich zwar in dieser Gruppe klinisch nicht manifestierten, aber trotzdem zu einer in der Echokardiographie kaum erkennbaren Dilatation oder Hypertrophie der Vorhöfe oder Ventrikel führen können, was wiederum einen Anstieg von BNP erklären würde (12).

Zudem konnten mehrere klinische Studien belegen (10, 40, 50, 55), dass der Abbau von BNP im Körper durch die Niere mit steigendem Lebensalter reduziert ist. Zu höheren Werten könnte es außerdem durch eine verminderte nicht-renale Eliminierung kommen (65).

Diese Ergebnisse suggerieren, dass das Alter bei der Interpretation der NT-proBNP und BNP-Werte des einzelnen Patienten in der klinischen Praxis mit in die Beurteilung eingeschlossen werden sollte. Die vorliegende Literatur konzentriert sich auf die Untersuchung gesunder Kollektive, es lagen bis dato keine Studien vor, die sich explizit mit der Beziehung zwischen NT-proBNP und dem Alter bei Patienten mit diastolischer oder systolischer Herzinsuffizienz beschäftigten. Es ist jedoch stark zu vermuten, dass sich dieses Verhältnis auch bei kardial insuffizienten Patienten beibehält, es also auch bei diesen zu einem Anstieg von BNP/NT-proBNP bei zunehmenden Alter kommt.

## 6.7 Einfluss des Geschlechts auf den NT-proBNP-Wert

Der Vergleich der männlichen und weiblichen Patienten in unserer Studiengruppe ergab keinen signifikanten Unterschied in der Plasmakonzentration der NT-proBNP-Werte. Dies ergab sich sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in den Gruppen der diastolischen und systolischen Patienten. Bei Betrachtung der veröffentlichten Studien, die den Zusammenhang zwischen Geschlecht und BNP-Wert untersuchten, fallen im Vergleich dazu teils widersprüchliche Ergebnisse auf (12, 49, 50, 65).

Clerico et. al. fanden bei ihren Untersuchungen mit 216 Patienten einen signifikanten Unterschied zwischen gesunden Männern und Frauen. Dabei waren die durchschnittlichen Werte an BNP bei den weiblichen Studienteilnehmern höher als bei den männlichen Teilnehmern. Als Erklärungsversuch für dieses Ergebnis wird der Einfluss von weiblichen Geschlechtshormonen auf die Sekretion von BNP genannt. Der Zusammenhang scheint prinzipiell sinnvoll, wird hier allerdings noch skeptisch betrachtet, da bei menstruierenden Frauen die Sexualhormonproduktion hoch ist, diese aber mit zunehmenden Alter und vor allem nach der Menopause abnimmt, und deshalb der BNP-Spiegel sinken müsste. Eine

dennoch höhere Plasmakonzentration an BNP nach der Menopause könnte deshalb durch eine zusätzliche Zunahme der interventrikulären und ventrikulären Wanddicke erklärt werden (12). Auch Wang und seine Mitarbeiter konnten in der Framingham Studie mit 911 gesunden Personen einen erhöhten BNP-Wert bei Frauen feststellen. Diese erwähnen ebenfalls einen stimulativen Effekt von Sexualhormonen auf die Genexpression von BNP, sowie eine denkbare extrakardiale Quelle an BNP im weiblichen Körper. Diskutiert wird ausserdem eine BNP-Erhöhung aufgrund einer niedrigeren Produktion von Renin bei Frauen (64).

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Redfield et. al. die die Ursache der in der 767 gesunde Personen einschließenden Studienpopulation vorkommenden stark erhöhten BNP-Werte bei Frauen ebenfalls in deren Östrogen-Status sahen. Vor allem Frauen, die eine Hormonersatztherapie machten, hatten hierbei höhere Werte. Dies könnte unter anderem an einem Zusammenhang zwischen Hormonstatus und geschlechtsabhängigen Unterschieden von Endothelin und der Angiotensin-Converting-Enzym-Aktivität liegen. Die bei Frauen höheren BNP-Werte waren im Übrigen unabhängig von anderen Faktoren wie Blutdruck, renaler Funktion oder kardialer Struktur (50).

Warum diese Ergebnisse nicht mit denen unserer Studienpopulation korrelieren, bleibt unklar. Eine Ursache könnte sein, dass die vorliegenden Studien vor allem gesunde Kollektive untersuchten. Alle Teilnehmer unserer Untersuchungen litten an einer kardiovaskulären Erkrankung. Es wurde in mehreren Studien nachgewiesen, dass Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zu einer Erhöhung von NT-proBNP führen. Auch in einem durch die Forschungsgruppe von Tschöpe et. al. durchgeführten Projekt, bei dem 68 Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz teilnahmen, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Teilnehmern. Es könnte also sein, dass sich bei einer etwaigen Erhöhung von BNP/NT-proBNP bei Herzinsuffizienz die unterschiedlichen Werte bei Männern und Frauen nicht mehr so klar darstellen und durch die verschiedenen anderen Parameter hinsichtlich der Spiegelhöhung schwer herauszuarbeiten sind.

## 6.8 Multivariate Analyse – Aussagekraft von NT-proBNP

Die Untersuchung des Einfluss der klinischen Variablen Alter, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und NT-proBNP-Werte der Patienten mit diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz auf die Mortalität mit der multivariaten Analyse zeigte, dass in unserem Kollektiv nur der Parameter NT-proBNP als unabhängiger signifikanter prädiktiver Faktor zu

bezeichnen ist. Sowohl Alter als auch Geschlecht hatten in unserem Forschungsprojekt keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität der Patienten.

Die zu diesem Thema veröffentlichten Studien kommen hinsichtlich des Einflusses auf Alter und Geschlecht zu unterschiedlichen Ergebnissen (25, 27, 37, 62, 63, 66). Alle vorliegenden Forschungsergebnisse wiesen jedoch, übereinstimmend mit unserem Ergebnis, nach, dass BNP/NT-proBNP signifikant unabhängige Marker für die Mortalität sind (16, 25, 27, 62, 63). Tsutsamoto und seine Kollegen stellten in einem Projekt mit 290 Patienten mit minimal- oder asymptomatischer Herzinsuffizienz als auch bei 85 Patienten mit symptomatischer Insuffizienz bei der Untersuchung von Alter und Geschlecht ein nicht signifikantes Ergebnis fest (62,63). BNP stellte sich jedoch als signifikanter Marker bei der Einschätzung von Mortalität und Morbidität dar. In einem weiteren Forschungsprojekt dieser Gruppe mit 1633 Patienten korrelierte ebenso der NT-proBNP-Wert, aber auch die Auswurfraction mit der Gesamtmortalität (16).

Auch in den Untersuchungen von Ishii et al. ergab sich keine signifikante Korrelation bei der Untersuchung von Alter und Geschlecht, während sich BNP als ein unabhängiger Marker für ein tödliches Ereignis darstellte (27).

Hartmann et al. konnten nach Durchführung einer multivariaten Analyse die prognostische Rolle von NT-proBNP als unabhängiger Marker bestätigen, hier zeigte sich jedoch im Gegensatz zu unserem Ergebnis zusätzlich eine Signifikanz bei Betrachtung des Alters (25).

In einer Studie von Wang und seinen Mitarbeitern zeigte sich in der multivariaten Analyse ein signifikanter prädiktiver Wert von BNP bei der Mortalität und kardiovaskulären Ereignisrate von 3346 gesunden Probanden (66). BNP könnte also auch schon bei kardial unauffälligen Patienten ein Stellenwert bei der Risikostratifizierung zukommen.

## 7 Limitationen

Die im Vergleich zu einigen ähnlichen Studien eher geringe Anzahl der Studienteilnehmer gehört sicher zu den limitierenden Faktoren unseres Projekts. Da in der Gruppe der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz vergleichsweise sehr wenige Patienten verstarben, konnten einige statistische Berechnungen nicht sinnvoll durchgeführt werden, oder aber es zeigten sich Unterschiede, die aufgrund der kleinen Zahlen das Signifikanzniveau nicht erreichten.

Es konnte ausserdem aufgrund der äußeren Umstände, wie der familiären und hausärztlichen Situation, nicht immer der genaue Zeitpunkt des Versterbens beziehungsweise die exakte Todesursache eruiert werden, was sich auf die statistische Auswertung der Nachbeobachtungszeit auswirkt und somit einen Fehlerbeitrag geleistet haben könnte. Genauso stellte es sich als teilweise schwierig dar, den genauen Zeitpunkt des kardiovaskulären Ereignisses festzustellen. Zusätzlich ist zum Beispiel eine Angina pectoris nicht unbedingt ein einmaliges Ereignis, was eine genaue Festsetzung einer Nachbeobachtungszeit bei diesen Patienten erschwerte.



## 8 Zusammenfassung

Ziel der Studie war es, die prognostische Bedeutung von NT-proBNP bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz zu untersuchen, und diese Ergebnisse mit den Werten von Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz zu vergleichen. Eine Einteilung der Gruppen in 150 Patienten mit diastolischer (Gruppe A) und 150 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B) ermöglichte den Vergleich der beiden Formen der kardialen Funktionsstörung. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien konnte bei insgesamt 298 Patienten NT-proBNP im Blutplasma bestimmt werden. Das Kollektiv wurde über im Mittel 36 Monate telefonisch nachverfolgt.

Die NT-proBNP-Werte waren in beiden Gruppen signifikant erhöht, wobei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz signifikant höhere Werte aufwiesen als Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz.

Innerhalb der Nachbeobachtungszeit verstarben 37 (12,4%) Patienten, 10 (3,6%) davon hatten eine diastolische Funktionsstörung, 27 (9,1%) eine systolischer Insuffizienz. Verstorbene Patienten hatten signifikant höhere NT-proBNP-Werte als Patienten, die den Nachbeobachtungszeitraum überlebten. Auch hier wiesen Patienten der Gruppe B höhere Werte auf als die der Gruppe A.

Die Aufteilung in Werte unter und über 125 pg/ml erbrachte für das Gesamtkollektiv und Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, die höhere NT-proBNP-Spiegel aufwiesen eine signifikant höhere Mortalität. Dies zeigte sich für Patienten mit systolischer Insuffizienz jedoch nicht. Bei Aufspaltung der NT-proBNP-Werte in Quartile ergab sich bei der Betrachtung aller Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Mortalität.

Bei 51 (17,1%) der Patienten ereignete sich im Rahmen der Nachverfolgungszeit ein kardiovaskuläres Geschehen. Von diesen litten 35 (11,7%) Patienten an einer diastolischen Funktionsstörung und 16 (5,4%) an einer systolischen Insuffizienz.

Die NT-proBNP-Werte der Patienten des Gesamtkollektivs und die der Gruppe A, welche ein kardiovaskuläres Geschehen erlitten, waren niedriger als die der Patienten ohne ein solches Ereignis. Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz, die ein solches Ereignis erlebte, hatten jedoch höhere NT-proBNP-Werte als Patienten ohne Ereignis. Es ergab sich im Vergleich nur für das Gesamtkollektiv und Gruppe A ein Unterschied, der dem Signifikanzniveau entsprach.

Das Gesamtkollektiv und die Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz, die ein kardiovaskuläres Ereignis erlebte, unterschieden sich nach Einteilung der NT-proBNP-Werte unter und über 125pg/ml signifikant, während bei den Patienten mit systolischer Dysfunktion kein signifikanter Unterschied errechnet werden konnte. Die auch hier durchgeführte Einteilung der NT-proBNP-Werte in Quartile ergab nur für das Gesamtkollektiv einen signifikanten Unterschied.

Zusätzlich wurde der Einfluss von Alter und Geschlecht auf den NT-proBNP-Wert untersucht. Hier ergab die Einteilung in fünf Alterskategorien im Vergleich einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Höhe des NT-proBNP-Spiegels. Die Betrachtung des Parameters Geschlecht hingegen zeigte, dass sich die NT-proBNP-Werte bei Männern und Frauen nicht signifikant unterschieden. Zu diesem Ergebnis finden sich in der Literatur widersprüchliche Ergebnisse, was an den unterschiedlichen Patientenkollektiven liegen könnte.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass NT-proBNP sowohl bei Patienten mit systolischer als auch mit diastolischer Herzinsuffizienz eine prognostische Bedeutung hinsichtlich der Mortalität und der kardiovaskulären Ereignisrate aufweist. So könnte NT-proBNP einen wichtigen Beitrag bei der Prognosestellung und der medikamentösen Weiterbehandlung der Patienten leisten. Patienten, deren Werte erhöht sind, haben auch in der Literatur ein höheres Mortalitätsrisiko und bedürfen einer optimalen Behandlung.

## 9 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Chemische Strukturformel von BNP

Abbildung 2: Schematische Darstellung der enzymatischen Spaltung von proBNP in BNP und NT-proBNP

Abbildung 3: Vergleich der NT-proBNP-Werte bei Patienten mit systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz

Abbildung 4: NT-proBNP-Werte bei lebenden und verstorbenen Patienten des Gesamtkollektivs

Abbildung 5: NT-proBNP-Werte bei lebenden und verstorbenen Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz

Abbildung 6: NT-proBNP-Werte bei lebenden und verstorbenen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz

Abbildung 7: Vergleich der NT-proBNP-Werte von den Patienten des Gesamtkollektivs mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

Abbildung 8: Vergleich der NT-proBNP-Werte der diastolischen Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

Abbildung 9: Vergleich der NT-proBNP-Werte der systolischen Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Überlebenskurven des Gesamtkollektivs aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125 pg/ml

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit diastolischer Insuffizienz aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125 pg/ml

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit systolischer Insuffizienz aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125 pg/ml

Abbildung 13: Vergleich der Überlebenszeiten aller Patienten aufgeteilt in NT-proBNP-Quartile

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz (Gruppe A)

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz (Gruppe B)

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur ereignisfreien Zeit des Gesamtkollektivs aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125pg/ml

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur ereignisfreien Zeit der Patienten mit diastolischer

Herzinsuffizienz aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125pg/ml

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zur ereignisfreien Zeit der Patienten mit systolischer

Herzinsuffizienz aufgeteilt in NT-proBNP-Werte unter und über 125pg/ml

Abbildung 19: Auftreten von MACE bei allen Patienten aufgeteilt in Quartile

Abbildung 20: Auftreten von MACE bei Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz

Abbildung 21: Auftreten von MACE bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz

Abbildung 22: Vergleich der NT-proBNP-Werte der Alterskategorien des Gesamtkollektivs

Abbildung 23: Vergleich der NT-proBNP-Werte der Alterskategorien der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz

Abbildung 24: Vergleich der NT-proBNP-Werte der Alterskategorien der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz

Abbildung 25: Vergleich der NT-proBNP-Werte von Männern und Frauen des Gesamtkollektivs

Abbildung 26: Vergleich der NT-proBNP-Werte von Männern und Frauen mit diastolischer Herzinsuffizienz

Abbildung 27: Vergleich der NT-proBNP-Werte von Männern und Frauen mit systolischer Herzinsuffizienz

## 9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv

Tabelle 2: Kollektiv der verstorbenen Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz

Tabelle 3: Kollektiv der verstorbenen Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz

Tabelle 4: Patienten der Gruppe A mit kardiovaskulärem Ereignis

Tabelle 5: Patienten der Gruppe B mit kardiovaskulärem Ereignis

Tabelle 6: NT-proBNP-Werte des Gesamtkollektivs in Alterskategorien

Tabelle 7: NT-proBNP-Werte der Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz in Alterskategorien

Tabelle 8: NT-proBNP-Werte der Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz in Alterskategorien

## 10 Abkürzungsverzeichnis

ACVB-OP	Aortocoronare Venenbypass-Operation
ANP	atriales natriuretisches Peptid
BNP	brain natriuretisches Peptid
cGMP	cyclo-Guanosinmonophosphat
CNP	C-type-natriuretisches Peptid
dl	Deziliter
EDTA	Ethylene Diamine Tetra-Acetate (Äthylendiamintetraessigsäure)
EF	Ejektions-Fraktion
EKG	Elektrokardiogramm
GTP	Guanosintriphosphat
KHK	Koronare Herzerkrankung
Kum.	Kumulativ
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
MACE	Major Adverse Cardiac Events
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mRNA	messenger-Ribonucleinacid
NEP	neutrale Endopeptidase
NRP	natriuretischer Peptidrezeptor
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
Pg	Pikogramm
PTCA	perkutane transluminale coronare Angioplastie
RAAS	Renin-Angiotension-Aldosteron-System
S.	Seite
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
usw.	und so weiter
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach

## 11 Literaturverzeichnis

1. Alehagen, U., Eriksson, H., Nylander, E., Dahlström, U.  
Heart failure in the elderly: characteristics of a Swedish primary health care population  
Heart Drug 2 (2002) 211-220
2. Arakawa, N., Nakamura, M., Aoki, H., Hiramori, K.  
Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction  
J Am Coll Cardiol 27 (1996) 1656-1661
3. Berger, R., Huelsman, M., Strecker, K., Bojic, A., Moser, P., Stanek, B., Pacher, R.  
B-Type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure  
Circulation 105 (2002) 2395-2397
4. Bergstrom, A., Andersson, B., Edner, M., Nylander, E., Persson, H., Dahlström, U.  
Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler echocardiographic study (SWEDIC)  
Eur Heart J Fail 6 (2004) 453-461
5. Bettencourt, P., Ferreira, A., Dias, P., Pimenta, J., Frioies, F., Martins, L., Cerquerira-Gomes, M.  
Predictors of prognosis in mild to moderate heart failure  
J Card Fail 6 (2000) 306-313
6. Bettencourt, P., Ferreira, S., Azevedo, A., Ferreira, A.  
Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure  
Am J Med 113 (2002) 215-219
7. Bettencourt, P., Azevado, A., Pimenta, J., Friões, F., Ferreira, S., Ferreira, A.  
N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients  
Circulation 110 (2004) 1-6

8. Bruch, C., Rothenburger, M., Gotzmann, M., Sindermann, J., Scheld, H.H., Breithardt, G., Wichter, T.  
Risk stratification in chronic heart failure: independent and incremental prognostic value of echocardiography and brain natriuretic peptide and its N-terminal fragment  
*J Am Soc Echocardiogr* 19 (2006) 522-528
9. Cheng, V.L., Krishnaswamy, P., Kazanegra, R.  
A rapid bedside test for B-type natriuretic peptide predicts treatment outcomes in patients admitted with decompensated heart failure  
*J Am Coll Cardiol* 37 (2001) 386-389
10. Clark, B.A., Elahi, D., Shannon, R.P., Wei, J.Y., Epstein, F.H.  
Influence of age and dose on the end-organ response to atrial natriuretic peptide in humans  
*Am J Hypertens* 4 (1991) 500-507
11. Cleland, J.C.F., Goode, K.  
Natriuretic peptides for heart failure. Fashionable? Useful? Necessary?  
*Eur J Heart Fail* 6 (2004) 253-255
12. Clerico, A., Del Ry, S., Maffei, S., Prontera, C., Emdin, M., Gianessi, D.  
The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: Effects of age and sex  
*Clin Chem Lab Med* 40(4) (2002) 371-377
13. Dahlström, U.  
Can natriuretic peptides be used for the diagnosis of diastolic heart failure?  
*Eur J Heart Failure* 6 (2004) 281-287
14. de Bold, A.J., Borenstein, H.B., Veress, A.T., Sonnenberg, H.  
A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats  
*Life Sci* 28 (1981) 89-94
15. de Lemos, J.A., Morrow, D.A., Bentley, J.H., Omland, T., Sabatine, M.S, McCabe, C.H., Hall, C., Cannon, C.P., Braunwald, E.  
The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes  
*N Engl J Med* 345 (2001) 1014-1021

16. Eber, T., Weber, T., Auer, J., Wimmer, E., Seier, J., Aspöck, G., Strobl, M., Prenninger, M.  
N-terminales BNP ist ein unabhängiger Prädiktor für erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität  
70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (2004) P137
17. El Mahmoud, R., Alibay, Y., Brun-Ney, D., Boulard, J.C., Duborg, O., Puy, H., Jondeau, G.  
Type B natriuretic peptide (BNP) versus n-terminal type B natriuretic propeptide in the diagnosis of cardiac failure in the elderly over 75 population  
Arch Mal Coeur Vaiss 99 (2006) 201-207
18. Fisher, C., Berry, C., Blue, L., Morton, J.J., McMurray, C.  
N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure  
Heart 89 (2003) 879-881
19. Fonseca, C., Sarmiento, P.M., Minez, A., Goncalves, E., Covas, R., Dias, A.R., Pina, M.J., Ceia, F.  
Comparative value of BNP and NT-proBNP in diagnosis of heart failure  
Rev Port Cardiol 23 (2004) 979-91
20. Galvani, M., Ferrini, D., Ottani, F.  
Natriuretic peptides for risk stratification of patients with acute coronary syndromes  
Eur J of Heart Failure 6 (2004) 327-333
21. Gardner, R.S., Özalp, F., Murday, A.J., Robb, S.D., McDonagh, T.A.  
N-terminal pro-brain natriuretic peptide  
Eur Heart J 24 (2003) 1735-1743
22. Gwechenberger, M., Hülsmann, M., Berger, R., Graf, S., Springer, C., Stanek, B., Pacher, R.  
Interleukin-6 and B-type natriuretic peptide are independent predictors for worsening of heart failure in patients with progressive congestive heart failure  
J Heart Lung Transplant 23 (2004) 839-844



- 
23. Hammerer-Lercher, A., Neubauer, E., Müller, S., Pachinger, O., Puschendorf, B., Mair, J.  
Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminale pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction  
*Clinica Chimica Acta* 310 (2001) 193-197
24. Hall, C.  
Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP  
*Eur J Heart Fail* 6 (2004) 257-260
25. Hartmann, F., Packer M., Coats, A.J.S., Fowler, M.B., Krum, H., Mohacsi, P., Rouleau, J.L., Tendera, M., Castaigne, A., Anker, S.D., Amann-Zalan, I., Hoersch, S., Katus, H.A.  
Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure  
*Circulation* 110 (2004)1780-1786
26. Herold, G.  
Herzinsuffizienz [I50.9]  
In: „Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung – 2005“  
Herold, G. (Hrsg.), Dr. Gerd Herold Verlag, Köln, 2005, Auflage 2005, 171-173
27. Ishii, J., Nomura, M., Nakamura, Y., Naruse, H., Mori, Y., Ishikawa, T., Toshikazu, A., Kurokawa, H., Kondo, T., Nagamura, Y., Ezaki, K., Hishida, H.  
Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure  
*Am J Cardiol* 89 (2002) 691-695
28. Iwanaga, Y., Nishi, I., Furuichi, S., Oguchi, T., Sase, K., Kihara, Y., Goto, Y., Nonogi, H.  
B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure  
*J Am Coll Cardiol* 47 (2006) 749-751

29. Kirk, V., Bay, M., Krogsgaard, K., Herzog, T.M., Boesgaard, S., Hassager, C., Nielsen, O.W., Aldershvile, J., Nielsen, H.  
N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF)  
*Eur J Heart Fail* 6 (2004) 335-341
30. Koller, L.J., Goeddel, D.V.  
Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors  
*Circulation* 4 (1992) 1081-1088
31. Krishnaswamy, P., Lubien, E., Clopton, P., Koon, J., Kazanegra, R., Wanner, E., Gardetto, N., Garcia, A., DeMaria, A., Maisel, A.S.  
Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction  
*Am J Med* 111 (2001) 274-279
32. Levin, E.R., Gardner, D.G., Samson, W.K.  
Natriuretic peptides  
*NEJM* 5 (1998) 321-328
33. Lim, T.K., Ashrafian, H., Dwivedi, G., Collinson, P.O., Senior, R.  
Increased left atrial volume index is an independent predictor of raised serum natriuretic peptide in patients with suspected heart failure but normal left ventricular ejection fraction: Implication for diagnosis of diastolic heart failure  
*Eur J Heart Fail* 8 (2005) 38-45
34. Lubien, E., DeMaria, A., Krishnaswamy, P., Clopton, P., Koon, J., Kazanegra, R., Gardetto, N., Wanner, E., Maisel, A.S.  
Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction  
*Circulation* 105 (2002) 595-601
35. 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* 39 (2001) 571-588

36. Maisel, A.S., McCord, J., Nowak, R.M., Hollander, E., Wu, A.H., Duc, P.  
Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study  
*J Am Coll Cardiol* 41 (2003) 2010-2017
37. McDonagh, T.A., Robb, S.D., Murdoch, D.R., Morton, J.J., Ford, I., Morrison, C.E., Tunstall-Pedoe, H., McMurray, H.J., Dargie, H.J.  
Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction  
*Lancet* 351 (1998) 9-13
38. McDonagh, T.A., Holmer, S., Raymond, I., Luchner, A., Hildebrandt, P., Dargie, H.J.  
NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies  
*Eur J Heart Failure* 6 (2004) 269-273
39. Mueller, T., Gegenhuber, A., Poelz, W., Haltmayer, M.  
Biochemical diagnosis of impaired left ventricular ejection fraction – comparison of the diagnosis accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP)  
*Clin Chem Lab Med* 42 (2004) 159-163
40. Naruse, M., Takeyama, Y., Tanabe, A., Hiroshige, J., Naruse, K., Yoshimoto, T., Tanaka, M., Katagiri, T., Demura, H.  
Atrial and brain natriuretic peptides in cardiovascular disease  
*Hypertension* 23;suppl I (1994) I231-I234
41. Nielsen, O.W., Kirk, V., Bay, M., Boesgaard S., Nielsen H.  
Value of N-terminal pro brain natriuretic peptide in the elderly: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure study (CHHF)  
*Eur J Heart Fail* 6 (2004) 275-279
42. Nienaber, C.  
Herzinsuffizienz  
In: „Innere Medizin“  
Bob, A., Bob, K., (Hrsg.), Hippokrates Verlag im Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1999, 96-97

43. Omland, T., Aakvaag, A., Bonarjee, V.V., Caidahl, K., Lei, R.T., Nilsen, D.W., Sundsfjord, J.A., Dickstein, K.  
Plasma brain-natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide  
*Circulation* 93 (1996) 1963-1969
44. Osa, J., Quesada, A., Arnau, M.A., Osa, A., Hervas, I., Almenar, L., Mateo, A., Algarra, F.  
Brain natriuretic peptide. Diagnostic value in heart failure  
*Rev Esp Cardiol* 55 (2002) 7-15
45. Packer, M., Coats, A.J., Fowler, M.B., Roecker, E.B., Katus, H.A., Krum, H., Mohacsi, P., Rouleau, J.L., Tendera, M., Schultz, M.K., DeMets, D.L.  
Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure  
*N Engl J Med* 344 (2001) 1651-1658
46. Packer, M., Fowler, M.B., Roecker, E.B., Katus, H.A., Krum, H., Mohacsi, P., Rouleau, J.L., Tendera, M., Staiger, C., Holcslaw, T., DeMets, D.L., Amann-Zalan, I.  
Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study  
*Circulation* 106 (2002) 2194-2199
47. Pfister, R., Scholz, M., Wielckens, K., Erdmann, E., Schneider, C.A.  
Stellenwert der natriuretischen Peptide NT-pro-BNP und BNP für die Beurteilung der linksventrikulären Größe und Funktion – Eine prospektive Untersuchung an 150 Patienten  
*Dtsch Med Wochenschr* 127 (2002) 2605-2609
48. Pfister, R., Scholz, M., Wielckens, K., Erdmann, E., Schneider, C.A.  
Use of NT-proBNP in routine testing and comparison to BNP  
*Eur J Heart failure* 6 (2004) 289-293

- 
49. Raymond, I., Groenning, B.A., Hildebrandt P.R., Nilsson, J.C., Baumann, M., Trawinski, J., Pedersen, F.  
The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population  
Heart 89 (2003) 745-751
50. Redfield, M.M., Rodenhoeffer, R.O., Jacobsen, S.J., Mahoney, D.W., Bailey, K.R., Burnett, J.L.  
Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender  
JACC 40 (2002) 976-982
51. Richards, A.M., Nicholls, M.G., Yandle T.G., Frampton, C., Espiner, E.A., Turner, J.G., Buttimore, R.C., Lainchbury, J.G., Elliott, J.M., Ikram, H., Crozier, I.G., Smyth, D.W.v.  
Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction  
Circulation 97 (1998) 1921-1929
52. Richards, A.M., Doughty, R., Nicholls, M.G., MacMahon, S., Sharpe, N., Murphy, J., Espiner, E.A., Frampton, C., Yandle, T.G.; Australia-New Zealand Heart Failure Group  
Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischaemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group  
J Am Coll Cardiol 37 (2001) 1781-1787
53. Roche Diagnostics GmbH  
Elecsys ®proBNP – Ein Laborparameter für die Diagnose und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz  
Broschüre Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, 2002
54. Rothenburger, M., Wichter, T., Schmid, C., Stypmann, J., Tjan, T.D.T., Berendes, E., Etz, C., Pioux, A., Löher, A., Wenzelburger, F., Drees, G., Hoffmeier, A., Breithardt, G., Scheld, H.H.  
Aminoterminal pro type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure  
J Heart Lung Transplant (2004) 1189-1197

55. Sayama H., Nakamura, Y., Saito, N., Kinoshita, M.  
Why is the concentration of plasma brain natriuretic peptide in elderly inpatients greater than normal?  
Coron Artery Dis 10 (1999) 537-540
56. Seymour, A.A., Abboa-Ottei, B.E., Smith, P.L., Mathers, P.D., Asaad, M.M., Rogers, W.L.  
Potential of natriuretic peptides by neutral endopeptidase inhibitors  
Clin Exp Pharmacol Physiol 22 (1995) 63-69
57. Squire, I.B., O'Brien, R.J., Demme, B., Davies, J.E., Leong, L.  
N-terminal pro-atrial natriuretic peptide (N-ANP) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (N-BNP) in the prediction of death and heart failure in unselected patients following acute myocardial infarction  
Clinical Science 107 (2004) 309-316
58. Stanek, B., Frey, B., Huelsmann, M., Berger, R., Sturm, B., Strametz-Juranek, J., Bergler-Klein, J., Moser, P., Bojic, A., Hartter, E., Pacher, R.  
Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during  $\beta$ -blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction  
J Am Coll Cardiol 38 (2001) 436-442
59. Sudoh, T., Kangawa, K., Minamino, N., Matsuo, H.  
A new natriuretic peptide in porcine brain  
Nature 332 (1988) 78-81
60. Talwar, S., Squire, I.B., Downie, P.F., McCullough, A.M., Campton, M.C., Davies, J.E., Barnett, D.B.  
Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction: correlation with left ventricular systolic dysfunction  
Eur Heart J 21 (2000) 1514-1521
61. Tapanainen, J.M., Lindgren, K.S., Mäkikallio, T.H., Vuolteenaho, O., Leppäluoto, J., Huikuri, H.V.  
Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era  
J Am Coll Cardiol 43 (2004) 757-763

62. Tsutamoto, T., Wada, A., Maeda, K., Hisanaga, T., Maeda, Y., Fukai, D., Ohnishi, M., Sugimoto, Y., Kinoshita, M.  
Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure  
*Circulation* 96 (1997) 509-516
63. Tsutamoto, T., Wada, A., Maeda, K., Hisanaga, T., Mabuchi, N., Hayashi, M., Ohnishi, M., Sawaki, M., Fujii, M., Horie, H, Sugimoto, Y., Kinoshita, M.  
Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction  
*Eur Heart J* 20 (1999) 1799-1807
64. Wallen, T., Landahl, S., Hedner T., Nakao, K., Saito, Y.  
Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly  
*Heart* 77 (1997) 264-267
65. Wang, T.J., Larson, M.G., Levy, D., Leip, E.P., Benjamin E.J., Wilson, W.F., Sutherland, P., Omland T., Vasan, R.S.  
Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults  
*Am J Cardiol* 90 (2002): 254-258
66. Wang, T.J., Larson, M.G., Levy, D., Benjamin, E.J., Leip, E.P., Omland, T., Wolf, A.W., Vasan, R.S.  
Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death  
*N Engl J Med* 350 (2004) 655-662
67. Wei, T., Zeng, C., Chen, L., Chen, Q., Zhao, R., Lu, G., Lu, C., Wang, L.  
Systolic and diastolic heart failure are associated with different plasma levels of B-type natriuretic peptide  
*Int J Clin Pract* 59 (2005) 891-894
68. Yoshimura, M., Yasue, H., Okumura, K., Ogawa, H., Jougasaki, M., Mukoyama, M., Nakao, K., Imura, H. (siehe Tsutamoto, *Circ*)  
Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure  
*Circulation* 87 (1993) 464-469

- 
69. Yu, C.M., Sanderson, J.M., Shum, I.O., Chan, S., Yeung, L.Y., Hung, Y.T.  
Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Higher ANP and BNP levels are associated with restrictive filling pattern  
Eur Heart J 17;11 (1996) 1694-1702
70. Yusef, S., Pferrer, M.A., Swedberg, K., Granger, C.B., Held, P., McMurray, J.J.  
Effects of Candesartan in patients with chronic heart failure and preserved ventricular ejection fraction: The CHARM preserved trial  
Lancet 362 (2003) 777-781
71. Zarco, P.  
Chronologie der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz  
The European Cardiologist – Journal by Fax 44 (2003)
72. Zile, M.R., Brutsaert D.L.  
New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: Causal management mechanism and treatment  
Circulation 105 (2002): 1503-1508
73. Zugck, C., Haunstetter, A., Kruger, C., Kell, R., Schellberg, D., Kubler, W., Haass, M.  
Impact of beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure  
J Am Coll Cardiol 39 (2002) 1615-1622



## 12 Anhang

### 12.1 Fragebogen zur telefonischen Nachverfolgung der Patienten

# BNP – diastolische und systolische Herzinsuffizienz

## Patienten-Nachverfolgung

Patienten Hk-Nr: \_\_\_\_\_

Datum (Hk): \_\_\_\_\_

Initialen: \_\_\_\_\_ Geb.datum: \_\_\_\_\_ Datum (Tel): \_\_\_\_\_

Nachbeobachtungszeit in Tagen: \_\_\_\_\_

---

  
Größe: \_\_\_\_\_

Gewicht (Hk): \_\_\_\_\_

Gewicht (Tel): \_\_\_\_\_

EF (Hk): \_\_\_\_\_  

---

\_\_\_\_ SYSTOLISCHE  
HERZINSUFFIZIENZ\_\_\_\_ DIASTOLISCHE  
HERZINSUFFIZIENZ

Weitere Diagnosen:

---

---

---

---

---

---

BDI schicken ja / nein

Patienten Hk-Nr: \_\_\_\_\_

Initialen: \_\_\_\_\_

---

Subjektives Befinden: sehr gut/gut/zufriedenstellend/schlecht/sehr schlecht

Im Vergleich zum \_\_\_\_\_(Hk)  
besser/schlechter/gleich

Derzeitige Hauptbeschwerden: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Aktuelle Medikation:

(wenn möglich, mit  
Dosierung)

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

NYHA-Klasse: \_\_\_\_\_

Anzahl Stockwerke: \_\_\_\_\_

Paroxysmale nächtliche Dyspnoe: ja / nein

Knöchelödeme: ja / nein

Atemnot:

\_\_\_\_\_ keine

\_\_\_\_\_ bei größerer Belastung (Anzahl der Stockwerke \_\_\_\_\_)

\_\_\_\_\_ bei schnellem Gehen in der Ebene

\_\_\_\_\_ unabhängig von Belastung

Patienten Hk-Nr: \_\_\_\_\_

Initialen: \_\_\_\_\_

Weitere, neue Erkrankungen: \_\_\_\_\_

MACE seit Hk:

Akuter Infarkt:	ja / nein	Apoplex:	ja / nein
Instabile AP:	ja / nein	periphere Embolie:	ja / nein
ACVB-OP:	ja / nein	Kardiale Dekompensation:	ja / nein
PTCA:	ja / nein		

Krankenhausaufenthalte seit \_\_\_\_\_ (Hk):

1. von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Grund: \_\_\_\_\_

2. von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Grund: \_\_\_\_\_

3. von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_ Grund: \_\_\_\_\_

Weitere: \_\_\_\_\_

Herztransplantation: ja / nein wenn ja, wann: \_\_\_\_\_

Tod am \_\_\_\_\_

Todesursache: \_\_\_\_\_

Plötzlicher Herztod: ja / nein \_\_\_ beobachtet \_\_\_ unbeobachtet

Name und Unterschrift des Untersuchers: \_\_\_\_\_

## **Danksagung**

Mein herzlichster Dank ergeht an

...Frau Prof. Dr. L. Goedel-Meinen, leitende Ärztin am Deutschen Herzzentrum München, für die Bereitstellung des Themas und ihre freundliche Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit.

...Frau Dr. M. Hofmann, Mitarbeiterin von Frau Prof. Dr. L. Goedel-Meinen, für die ausgezeichnete Betreuung und Ihre intensive und lehrreiche Beratung während der Entwicklung der Arbeit.