

Aus dem  
Institut für klinische Chemie und  
Laboratoriumsmedizin

der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Bedeutung von aminoterminalen B-Typ Natriuretischen Peptid in der diagnostischen  
Erstklärung und im Management von Notfallaufnahme Patienten mit akutem  
Koronarsyndrom

Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin

der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
vorgelegt von

Alexandra Gottstein  
aus Frankfurt am Main

Mainz, 2016

Wissenschaftlicher

Vorstand: Univ.- Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Datum der Promotion: 22.03.2016

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1. Ziele der Dissertation.....	11
<b>2. Literaturdiskussion</b> .....	<b>12</b>
2.1. Formen der Herzinsuffizienz.....	12
2.2. Klinisches Erscheinungsbild.....	16
2.3. Diagnose der Herzinsuffizienz.....	18
2.3.1. Klinik.....	18
2.3.2. Bildgebende nichtinvasive Diagnostik.....	21
2.3.3. Bildgebende invasive Diagnostik.....	21
2.3.4. Labordiagnostik.....	22
2.3.5. Weitere Biomarker der Herzinsuffizienz.....	31
<b>3. Material und Methoden</b> .....	<b>38</b>
3.1. PROMPT-Studiendesign.....	38
3.1.1. Patienten.....	39
3.1.2. Randomisierung.....	40
3.1.3. Datengewinn und Dokumentation.....	40
3.1.4. Labordiagnostik.....	41
3.1.5. Follow-Up.....	43

3.2. Statistische Auswertung.....	44
3.3. Kostenberechnung... ..	44
<b>4. Ergebnisse.....</b>	<b>45</b>
4.1. Allgemeine Betrachtungen.....	45
4.1.1. Altersgruppenverteilung.....	45
4.1.2. Verteilung der NT-proBNP-Werte.....	46
4.1.3. Altersabhängigkeit.....	51
4.1.4. Geschlechterspezifische Unterschiede.....	52
4.1.5. Gewicht.....	52
4.1.6. Vorerkrankungen.....	55
4.1.7. Akute Beschwerden.....	58
4.1.8. Klinische Untersuchungsergebnisse.....	58
4.1.9. Laboruntersuchungen.....	59
4.1.10. Medikation bei Aufnahme.....	60
4.1.11. Medikation in der Notaufnahme.....	62
4.1.12. Aufnahmeverhalten.....	64
4.2. Einfluss der Verblindung des NT-proBNP.....	66
4.2.1. Medikation in der Notfallaufnahme.....	66
4.2.2. Angeordnete Diagnostik.....	66
4.2.3. Aufnahmeverhalten.....	67
4.3. Änderung der Aufnahmediagnose.....	69
4.4. Mortalität.....	70
4.5. Verweildauer.....	71

4.6. Kosten.....	72
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>73</b>
5.1. Allgemeine Betrachtungen.....	73
5.1.1. Geschlechterbezogene Unterschiede.....	73
5.1.2. NT-proBNP-Werte bei Übergewichtigen Patienten.....	75
5.1.3. Altersabhängigkeit.....	77
5.1.4. Niereninsuffizienz.....	77
5.1.5. Hämodialyse.....	79
5.1.6. NT-proBNP bei Vorhofflimmern.....	80
5.1.7. NT-proBNP bei Herzklappenfehlern.....	81
5.1.8. Diabetes und NT-proBNP.....	82
5.1.9. Antidiabetika und NT-proBNP.....	84
5.2. NT-proBNP in der Notaufnahme.....	85
5.2.1. Entscheidung zur stationären Aufnahme.....	85
5.2.2. Aufnahmeverhalten und Verweildauer.....	86
5.2.3. Kosteneffektivität.....	87
5.3. Patienten im klinischen Alltag.....	88
5.4. Ambulanter Bereich.....	88
5.5. Intensivmedizinisches Setting.....	89
5.6. Therapeutische Optionen.....	90
5.6.1. Allgemeines.....	91
5.6.2. Studienlage.....	92
5.6.3. Ausblick.....	94

5.7. Interpretation der NT-pro-BNP-Werte.....	94
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>96</b>
<b>7. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>98</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>115</b>
<b>9. Lebenslauf.....</b>	<b>116</b>

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>
------------------------------

µL	Microliter
ACS	Acute Coronary Syndrome
ADM	Adrenomedullin
AHA	American Heart Association
ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AS	Aminosäure
AVP	Argininvasopressin
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Typ Natriuretisches Peptid
cGMP	Zyklisches Guanosin-3'5'-monophosphat
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computertomographie
CT-proET-1	C-Terminales pro Endothelin – 1

CVVHDF	Continuous Venovenous Hemodialysis and Filtration
DCM	Dilatative Cardiomyopathy
EKG	Elektrokardiogramm
ECS	European Society of Cardiology
ET-1	Endothelin – 1
FDA	Food And Drug Administration
Gal-3	Galecin – 3
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
eGFR	Effektive glomeruläre Filtrationsrate
ICU	Intensive Care Unit
kDa	Kilodalton
LVEF	Left Ventricular Ejection Fractin
LVEDP	Left Ventricular End Diastolic Pressure
mmol/L	Millimol pro Liter
MR-proADM	Mid-regional pro Adrenomedullin
MRT	Magnetresonanztomographie
NEP	Neutrale Endopeptidase
NPR – A	Natriuretic Peptide Receptor A
NPR – B	Natriuretic Peptide Receptor B
NPR – C	Natriuretic Peptide Receptor C
NT-proBNP	N-Terminales B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PAP	Pulmonal Arterial Pressure

PCWP	Post Capillary Wedge Pressure
pg/mL	Picogramm pro Milliliter
ROC	Receiver-Operator-Curves
TTE	Transthorakale Echokardiographie
TEE	Transösophageale Echokardiographie
vs	Versus

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: BNP-Molekül im Natriuretic Receptor C Komplex.....	23
Abbildung 2: Sekretionsweg des B-type natriuretic peptide.....	24
Abbildung 3: Verteilung der NT-proBNP-Werte (gesamt).....	48
Abbildung 4: Verteilung der NT-proBNP-Werte in der ACS-Gruppe.....	48
Abbildung 5: Verteilung der NT-proBNP-Werte in der Nicht-ACS-Gruppe.....	49
Abbildung 6: NT-proBNP-Werte im Vergleich ACS vs. Kein-ACS.....	50
Abbildung 7: Altersgruppen und NT-proBNP-Gruppen (gesamt).....	51
Abbildung 8: Altersgruppen und NT-proBNP-Gruppen (ACS).....	52
Abbildung 9a: BMI-Gruppen (gesamt).....	54
Abbildung 9b: BMI-Gruppen (ACS).....	54
Abbildung 10a: NT-proBNP bei Arrhythmien (gesamt).....	57
Abbildung 10b: NT-proBNP bei Arrhythmien (ACS-Gruppe.....	57
Abbildung 11a: Stationäre Aufnahme (gesamt).....	65
Abbildung 11b: Aufnahme (ACS-Gruppe).....	65

Abbildung 12: NT-proBNP und stationäre Aufnahme.....	67
Abbildung 13a: NT-proBNP als Prädiktor für die stationäre Aufnahme (gesamt).....	68
Abbildung 13b: NT-proBNP als Prädiktor für die stationäre Aufnahme (ACS).....	68
Abbildung 14: Verblindung und Aufnahmeverhalte.....	69
Abbildung 15: Gesamtüberleben.....	70
Abbildung 16: Kosten und Höhe des NT-proBNP-Wertes.....	72

<b>Tabellenverzeichnis</b>
----------------------------

Tabelle 1: Framingham-Kriterien.....	19
Tabelle 2: NYHA-Stadieneinteilung.....	20
Tabelle 3: ABCD-Stadien der Herzinsuffizienz .....	20
Tabelle 4: Ausgewählte Biomarker für Herzinsuffizienz.....	32
Tabelle 5: Altersgruppenverteilung.....	46
Tabelle 6: NT-proBNP in Gruppen.....	46
Tabelle 7: NT-proBNP-Werte im Vergleich.....	50
Tabelle 8: Verteilung des BMI in Gruppen.....	53
Tabelle 9: NT-proBNP und Vorerkrankungen.....	56
Tabelle 10: NT-proBNP und Vorerkrankungen.....	58
Tabelle 11: NT-proBNP und klinische Untersuchungsergebnisse.....	59
Tabelle 12: NT-proBNP und Aufnahmelabor.....	60
Tabelle 13: NT-proBNP und Vormedikation.....	62
Tabelle 14: NT-proBNP und Medikation in der Notaufnahme.....	64

## 1. Einleitung

### Herzinsuffizienz

Der Begriff „Herzinsuffizienz“ bezeichnet die Unfähigkeit des Herzens, das vom Organismus benötigte Herzzeitvolumen zu fördern. Die WHO definiert die Herzinsuffizienz als Verminderung der körperlichen Belastbarkeit aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung. Sie ist ein klinisches Symptom unterschiedlicher Ätiologie und kann durch ein vermindertes diastolisches Füllungsvermögen bzw. eine verminderte systolische Auswurfleistung bedingt sein. Ursächlich liegt eine veränderte kardiale Struktur und/oder Funktion zugrunde. Die Herzinsuffizienz bezeichnet einen variablen Symptomkomplex, häufig bestehend aus Luftnot, Kreislaufstauung, Schwäche und Abgeschlagenheit. Sie stellt sich als eines der zentralen Probleme des öffentlichen Gesundheitswesens dar.

Die Herzinsuffizienz kann nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. Man unterscheidet im Allgemeinen

- systolische von diastolischer
- akute von der chronischen
- Links- von Rechtsherzinsuffizienz
- high-output von der low-output-Herzinsuffizienz
- Vorwärtsversagen von Rückwärtsversagen

Im klinischen Alltag ist es zur besseren Therapieplanung und Überwachung sinnvoll, die Befunde den verschiedenen Stadien des Krankheitsverlaufes zuzuordnen. Dazu sind von Expertengruppen unterschiedliche Beurteilungssysteme erarbeitet worden. Die beiden wichtigsten sind hierbei die Einteilung nach subjektiven Beschwerden durch die New York Heart Association (NYHA) sowie die „ABCD-Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz“ der American Heart Association (AHA). Die Diagnose Herzinsuffizienz ist primär eine klinische, die durch apparative Verfahren gestützt

wird. Zur objektiveren Beurteilbarkeit der Untersuchungsbefunde wurden die Framingham-Kriterien (Ho et al. 1993) formuliert. Zur Untermauerung der Diagnose ist die Durchführung eines Elektrokardiogramms, eines Echokardiogramms, ein Röntgenbild des Thorax in zwei Ebenen und gegebenenfalls ein Kardio-MRT durchzuführen. Die laborchemische Analyse einer Blutprobe des betreffenden Patienten ist ebenfalls notwendig. Zum Ausschluss kausal behandelbarer Erkrankungen beziehungsweise zur besseren Klassifizierung des Stadiums der Herzinsuffizienz ist neben einem Differenzialblutbild, der Bestimmung von Entzündungs- und Retentionsparameter sowie der Transaminasen auch die Ermittlung der Schilddrüsenfunktion wichtig. Der wichtigste Laborparameter im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik ist das brain natriuretic peptide (BNP) beziehungsweise sein biologisch inaktives aminotermiales Ende, das NT-ProBNP. Bei BNP handelt es sich um ein Hormon aus der Gruppe der natriuretischen Peptide; dazu gehören außerdem das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das CNP. ANP und BNP wirken natriuretisch, diuretisch und antagonistisch zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Somit beeinflussen sie den Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt des Organismus maßgeblich. Trigger für die Sekretion und Biosynthese, die vornehmlich in den Kardiomyozyten stattfindet, ist die erhöhte Wandspannung der Herzkammerwände, wie sie beispielsweise bei linksventrikulären Funktionsstörungen vorkommt. Dabei werden BNP und NT-proBNP vermehrt in die Blutbahn abgegeben und können dort gemessen werden. Die Bedeutung dieses Parameters für die Diagnose der Linksherzinsuffizienz, des Therapiemonitorings und die Prognosebeurteilung wurde bereits in Studien gezeigt. Im Rahmen der multizentrischen PROMPT-Studie sollte nun die Bedeutung der NT-proBNP-Bestimmung im klinischen Alltag einer internistischen Notaufnahme untersucht werden.

## **1.1. Ziele der Dissertation**

Im Rahmen dieser Arbeit sollen die Studiendaten des Studienzentrums Mainz näher untersucht werden.

Einerseits werden die beobachteten Eigenschaften des NT-proBNPs in Bezug auf Geschlecht, Alter, BMI, Krankengeschichte und Medikation differenziert betrachtet und diskutiert werden. Zum anderen soll der Einfluss der Kenntnis der NT-proBNP-Werte auf die klinischen Entscheidungen der behandelnden Mediziner in Bezug auf Aufnahmeverhalten, angeordnete Untersuchungen, Therapieverläufe und Liegezeiten beleuchtet werden. Außerdem soll die Frage nach einer möglichen Kosteneffektivität beantwortet werden. Abschließend soll ein Ausblick auf mögliche therapeutische Optionen gegeben werden.

## **2. Literaturdiskussion**

### **2.1. Formen der Herzinsuffizienz**

Die Herzinsuffizienz kann nach verschiedenen Kriterien eingeteilt werden. Dabei wird die systolische von der diastolischen, die akute von der chronischen, die high-output von der low-output Herzinsuffizienz unterschieden. Daneben kann ein Vorwärtsversagen von einem Rückwärtsversagen abgegrenzt werden (Braunwald et al. 2005 und Herold 2014).

#### **Systolische und diastolische Herzinsuffizienz**

##### **A. Systolische Ventrikelfunktionsstörung**

Bei der systolischen Herzinsuffizienz liegt pathophysiologisch eine Kontraktionsstörung des Myokards zugrunde. Die regelhafte Kontraktion und effektive Pumpleistung sind dabei beeinträchtigt. Innerhalb dieser Gruppe kann man außerdem zwischen zwei verschiedenen Formen unterscheiden: die unmittelbare

Kontraktionsschwäche von der massiven Erhöhung der Wandspannung und die daraus erwachsende Ventrikelfunktionsstörung.

Das klinische Erscheinungsbild resultiert im Wesentlichen aus dem verminderten Herzzeitvolumen: Schwäche, verminderte körperliche Belastbarkeit und andere Symptome der Hypoperfusion. Ätiologisch liegen hierbei meist eine koronare Herzkrankheit (ca.70%), Kardiomyopathien (15%), Myokarditiden, Vitien oder arterielle bzw. pulmonale Hypertonie zugrunde.

## B. Diastolische Ventrikelfunktionsstörung

Die diastolische Herzinsuffizienz entsteht durch mangelhafte Relaxation und unzureichende Füllung des Ventrikels während der Diastole bei erhaltener systolischer Pumpfunktion.

Man unterscheidet weiterhin vier Stadien:

1. Abnorme Relaxation
2. Pseudonormalisierung
3. Reversible Restriktion
4. Irreversible Restriktion

Ätiologisch liegt häufig eine lange bestehende arterielle Hypertonie zugrunde. Außerdem kommen eine konstriktive Perikarditis, eine restriktive Kardiomyopathie oder eine Perikardtamponade als Ursache in Frage.

## **Zeitlicher Verlauf**

### A. Akute Herzinsuffizienz

Als akute Herzinsuffizienz bezeichnet man die drastische Abnahme des Herzzeitvolumens im Verlauf von Stunden bis Tagen, bei Patienten, die zuvor keine kardiale Dysfunktion aufwiesen. Ursächlich kann ein myokardiales Pumpversagen, beispielsweise bei akutem Koronarsyndrom (ACS), Myokardinfarkt, hypertensiver Krise oder bei einer Myokarditis, vorliegen. Des Weiteren kommen akut auftretende Insuffizienz- oder Shuntvitien wie der Ventrikelseptumdefekt bei akutem Myokardinfarkt, ein Papillarmuskelabriss oder die Klappenzerstörung bei bakterieller Endokarditis in Frage. Ebenso kann eine mechanische Behinderung die Ventrikelfüllung stören, zum Beispiel im Rahmen einer Perikardtamponade. Außerdem können sowohl tachykarde als auch bradykarde Herzrhythmusstörungen eine insuffiziente Herzleistung zur Folge haben.

## B. Chronische Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz bezeichnet die Entwicklung einer Herzinsuffizienz über Monate bis Jahre. Im Weiteren unterscheidet man die kompensierte von der dekompensierten Insuffizienz.

### **Unterscheidung nach der betroffenen Kammer**

Hierbei ist jeweils der rechte bzw. der linke Ventrikel hämodynamisch überbelastet.

Eine Linksherzinsuffizienz kann durch eine hämodynamische Überlastung der linken Herzkammer durch eine Aortenklappeninsuffizienz oder durch die direkte Schädigung der Myozyten nach einem Myokardinfarkt verursacht sein. Unmittelbare Folge ist eine Überwässerung der Lungenstrombahn, woraus wiederum eine deutliche Luftnot häufig schon im Liegen (Orthopnoe) resultiert.

Die Rechtsherzinsuffizienz betrifft primär die rechte Herzkammer und kann beispielsweise durch sekundäre pulmonale Hypertonie als Folge rezidivierender

Thrombembolien in der Lungenstrombahn auftreten. Dadurch kommt es zu einem Rückstau von Blut in den großen Kreislauf, womit dieses Krankheitsbild unter anderem zu peripheren Ödemen und deutlicher Venenzeichnung führt.

Sind beide Kammern betroffen spricht man von einer *globalen Herzinsuffizienz*. Diese präsentiert sich auch mit einer Kombination der oben genannten klinischen Symptome

## **Hyper- und Hypozirkulatorisches Herzversagen**

### **A. High-Output-Failure**

Dieses Krankheitsbild ist definiert als mangelhafte Sauerstoffversorgung in der Peripherie bei erhöhtem Herzzeitvolumen. Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ist hierbei niedrig-normal oder vermindert ( $< 3,5\text{ml/dl}$ ) Bei diesen Patienten ist der periphere Widerstand deutlich verringert. Ursächlich sind häufig eine deutliche Anämie, Hyperthyreose, arteriovenöse Fisteln und Schwangerschaft.

### **B. Low-Output-Failure**

Dieses Krankheitsbild zeichnet sich durch ein deutlich vermindertes Herzzeitvolumen aus. Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz ist hierbei vergrößert ( $> 5,0\text{ ml/dl}$ )

Zugrunde liegen häufig eine lange bestehende Hypertonie, bei koronarer Herzkrankheit, dilatativer Kardiomyopathie, Herzklappenschäden und Perikarderkrankungen.

## **Unterscheidung nach Richtung des Versagens**

### A. Vorwärtsversagen

Durch die insuffiziente Auswurfleistung des Herzens in den großen Kreislauf kommt es zu einer verminderten Perfusion der Organe „stromabwärts“, unter anderem natürlich auch der Niere. Daraus folgt eine deutlich erhöhte Salz- und Wasserrückresorption durch die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.

### B. Rückwärtsversagen

Bei insuffizienter Herzfunktion kann sich der Ventrikel weder richtig entleeren, noch normal füllen. „Flussaufwärts“, also im zugehörigen Atrium und dem nachgeschalteten Venensystem liegt alsbald ein erhöhter intravasaler Druck. Dieser wiederum führt zu einer gesteigerten Transsudation von Flüssigkeit in den pulmonalen und interstitiellen Raum.

## **2.2. Klinisches Erscheinungsbild der Herzinsuffizienz**

Man unterscheidet hierbei nach Symptomen, die vornehmlich durch eine Funktionsstörung des linken respektive des rechten Ventrikels verursacht werden.

Ist vor allem die linke Herzkammer betroffen zeigen die Patienten meist eine (Tachy-) Dyspnoe, anfangs unter Belastung, später auch in Ruhe. Dies kann sich bis zur so genannten Orthopnoe, also Luftnot in aufrecht sitzender Position unter Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, steigern. Ursächlich für diese Luftnot im Liegen ist eine

Umverteilung der eingelagerten Flüssigkeit aus den unteren Extremitäten in den Thoraxraum. Rasches Aufsetzen und Einsatz der Atemhilfsmuskulatur kann dem Betroffenen Linderung verschaffen. Abzugrenzen davon sind die paroxysmalen nächtlichen Dyspnoe-Anfälle, die sich nicht durch aufrechtes Sitzen beenden lassen. Ursächlich wird eine teilweise Depression des Atemzentrums während des Schlafens vermutet. Kommt ein sekundärer Atemwegsspasmus hinzu, so spricht man von so genanntem Asthma Kardiale. Charakteristischer Weise ist beim Patienten nächtliches Pfeifen und Giemen zu hören. Die Maximalvariante des Asthma Kardiale ist das kardiale Lungenödem. Dabei erhöht sich der pulmonalkapilläre Druck so massiv, dass es zu alveolären Ödemen mit folgender extremer Luftnot, Zyanose, deutlichen Rasselgeräuschen über dem Thorax und blutig tingiertem, schaumigen Auswurf kommt. Dieser Symptomkomplex ist Folge der Rückwärtsversagens des linken Ventrikels. Allgemeinere Symptome wie Leistungsminderung und Schwächegefühl sowie zerebrale Funktionsstörungen können dem Vorwärtsversagen des linken Herzens zugeordnet werden.

Steht die Schädigung des rechten Ventrikels im Vordergrund so leiten sich die Symptome im Wesentlichen vom Rückwärtsversagen des Herzens in den großen Kreislauf ab. Sichtbare Venenstauung an Hals oder Zungengrund, deutliche Gewichtszunahme und Ödeme an Füßen, prätibial und präsakral; anfangs Abends, später auch permanent. Die schwere, generalisierte Form dieser kardialen Ödeme wird als Anasarka bezeichnet. Staut sich das Blut in die Leber zurück resultiert eine vergrößerte, druckschmerzhaft Stauungsleber. In schweren Fällen kann ein Ikterus, ein Anstieg der Transaminasen, deutlich erweiterte Lebergefäße und letztendlich zu einer Stauungszirrhose mit Aszites auftreten. Betroffen sind häufig auch Magen (Stauungsgastritis) und Niere (Stauungsniere mit meist deutlicher Proteinurie).

Gemeinsame Symptome bei Rechtsherzinsuffizienz schließen regelmäßiges und mehrmaliges nächtliches Wasserlassen (Nykturie), eine Sympathikusüberaktivierung mit Tachykardie und feucht-kalter Haut sowie eine deutliche Herzvergrößerung ein. Außerdem können beidseits Pleuraergüsse auftreten, rechtsseitig meist deutlicher ausgeprägt als links. Zusätzlich kann gelegentlich eine kardiale Kachexie beobachtet

werden. Zu den möglichen Ursachen zählen unter anderem der gesteigerte Stoffwechselumsatz durch das hypertrophe Herz und den verstärkten Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, Appetitlosigkeit durch allgemeines Unwohlsein, gestörte intestinale Resorption und selten durch ein enteropathisches Proteinverlustsyndrom bei schwerer Rechtsherzinsuffizienz.

## **2.3. Diagnose der Herzinsuffizienz**

### **2.3.1. Klinik**

Diagnose der kongestiven Herzinsuffizienz kann durch eine Kombination der oben genannten klinischen Befunde gestellt werden.

Nützlich sind an dieser Stelle die Framingham-Kriterien (Ho et al.1993). Zur Diagnosestellung müssen zwei Hauptkriterien beziehungsweise ein Haupt- und zwei Nebenkriterien erfüllt sein (Tabelle 1: Framingham-Kriterien).

Im klinischen Alltag ist es zur besseren Therapieplanung und Überwachung sinnvoll, die Befunde den verschiedenen Stadien des Krankheitsverlaufes zuzuordnen. Dazu sind von einigen Expertengruppen diverse Beurteilungssysteme erarbeitet worden.

Die beiden wichtigsten sind hierbei die Einteilung nach subjektiven Beschwerden durch die New York Heart Association (NYHA) sowie die „ABCD-Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz“ der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC) nach Hunt SA et al. (2001) (Tabelle 2:NYHA Stadieneinteilung, Tabelle 3: ABCD-Stadieneinteilung))

Tabelle 1: Framingham-Kriterien

<i>Kriterien</i>	<i>Befunde</i>
Hauptkriterien	<p>Paroxysmale nächtliche Dyspnoe</p> <p>Halsvenenstauung</p> <p>Rasselgeräusche</p> <p>Kardiomegalie</p> <p>Akutes Lungenödem</p> <p>Dritter Herzton</p> <p>Erhöhter Venendruck (&gt; 16 cm H<sup>2</sup>O)</p> <p>Positiver hepatojugulärer Reflux</p>
Nebenkriterien	<p>Extremitätenödeme</p> <p>Nächtlicher Husten</p> <p>Belastungsdyspnoe</p> <p>Hepatomegalie</p> <p>Pleuraerguss</p> <p>Reduktion der Vitalkapazität um ein Drittel der Norm</p> <p>Tachykardie (&gt;120 schläge/Minute)</p>
Haupt- und Nebenkriterium	Gewichtsverlust > 4,5 kg in fünf Behandlungstagen

Tabelle 2: NYHA – Stadieneinteilung

<b>NYHA – Stadien</b>	<b>Subjektive Beschwerden</b>
<b>I</b>	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
<b>II</b>	Beschwerden bei schwerer körperlicher Belastung
<b>III</b>	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung
<b>IV</b>	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 3: ABCD-Stadien der Herzinsuffizienz nach Hunt SA et al. 2001

<b>Gruppe</b>	<b>Merkmale</b>
<b>A</b>	Keine Symptome einer Herzinsuffizienz, aber Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz: Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Einnahme potentiell kardiotoxischer Medikamente, Alkoholabusus, rheumatisches Fieber in der Eigenanamnese, Kardiomyopathie in der Familienanamnese
<b>B</b>	Keine Symptome einer Herzinsuffizienz, aber Zeichen einer strukturellen Herzschädigung: Linksventrikuläre Hypertrophie und/oder Dilatation, Hypokontraktilität, Infarktfolgen
<b>C</b>	Strukturelle Herzschädigung in Verbindung mit Symptomen einer Herzinsuffizienz
<b>D</b>	Terminale Herzinsuffizienz

### **2.3.2. Bildgebende nichtinvasive Diagnostik**

Die Elektrokardiographie (EKG) liefert erste orientierende Hinweise auf eine gestörte Herzfunktion. Beobachtet werden häufig Sinustachykardien und Linksschenkelblöcke; auch Rhythmusstörungen wie zum Beispiel ein Vorhofflimmern oder Ventrikelhypertrophiezeichen sind häufige Befunde.

Die Echokardiographie ist ein wichtiges und objektives diagnostisches Mittel zur Beurteilung der Herzgröße, Form, Pumpleistung und Bewegungsabläufe beider Atrien und Ventrikel.

Hilfreich ist auch eine Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen. Hierbei können ebenfalls die Herzgröße und Konfiguration beurteilt werden. Zusätzlich können Lunge und intrathorakale Gefäße beurteilt werden. Weiterhin können ein Kardio-MRT oder -CT zur eingehenderen Beurteilung der Herzfunktionen durchgeführt werden.

Die Diagnose der Herzinsuffizienz ist primär ein klinischer Befund, der häufig mit einer Herzvergrößerung einhergeht. Bei hinweisenden Symptomen und normaler Herzgröße sollte die Diagnose kritisch hinterfragt, jedoch niemals ausgeschlossen werden.

### **2.3.3. Bildgebende invasive Diagnostik**

Die Herzkatheteruntersuchung wird nur in Ausnahmefällen bei speziellen Fragestellungen, zum Beispiel zum Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung, eingesetzt.

#### 2.3.4. Labordiagnostik

Zum Ausschluss kausal behandelbarer Erkrankungen beziehungsweise zur besseren Klassifizierung des Stadiums der Herzinsuffizienz ist neben einem Differenzialblutbild, der Bestimmung von Entzündungs- und Retentionsparametern sowie der Transaminasen auch die Ermittlung der Schilddrüsenfunktion notwendig.

Der wichtigste Parameter im Rahmen der Herzinsuffizienzdiagnostik ist das brain natriuretic peptide (BNP) beziehungsweise sein N-terminales Ende, das NT-ProBNP.

#### **Brain Derived Natriuretic Peptide (BNP)**

BNP ist ein 32-Aminosäuren (AS) langes Peptid und gehört zur Familie der natriuretischen Peptide. Zu dieser Gruppe gehören außerdem das atriale natriuretische Peptid (ANP) und das C-Typ natriuretische Peptid (CNP). Von einigen Autoren wird Urodilatin als viertes natriuretisches Peptid aufgeführt (Kone 2001). Alle Vertreter enthalten als Basis eine 17-Aminosäuren umfassende, durch Disulfidbrücken verbundene Ringstruktur. Bekannt sind außerdem drei verschiedene Rezeptor-Subtypen: der Natriuretic Peptide Receptor (NPR)-A oder Guanylatcyclase (GC)-A und NPR-B oder GC-B und NPR-C (Itoh 1997) (Abbildung 1). Die natriuretischen Peptide wirken über verschiedene Mechanismen endokrin, parakrin und autokrin auf den menschlichen Organismus (Kone 2001).

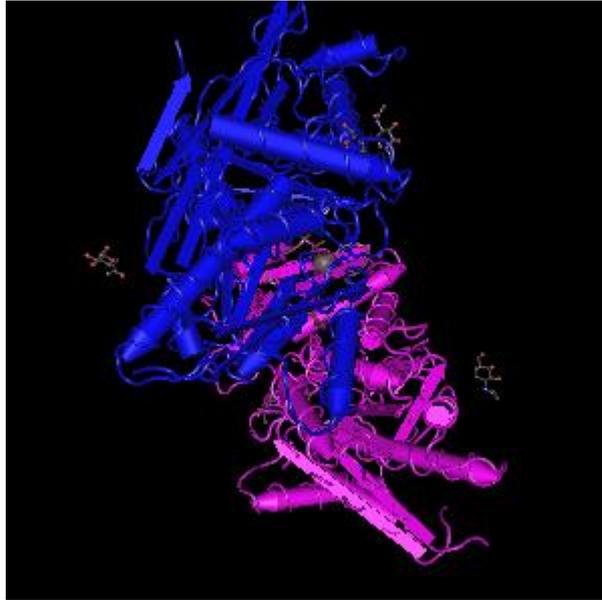


Abbildung 1: BNP-Molekül im Natriuretic Receptor C Komplex (He et al. 2006)

BNP ist der für die kardiologische Diagnostik wichtigste Vertreter dieser Gruppe. Das Peptid wurde erstmals 1988 von Sudoh et al. aus dem Gehirn von Schweinen isoliert, weshalb es „brain“ in seinem Namen trägt. Im Herzen wurden allerdings später höhere Konzentrationen festgestellt. 1991 beschreiben Mukoyama et al. BNP als ein hauptsächlich von den Kardiomyozyten beider Ventrikel sezerniertes natriuretisches Peptid. Synthesestimuli ist ein erhöhter myokardialer Wandstress bzw. die starke Dehnung der Myozyten. Die de novo Synthese beginnt bei schneller Genexpression (Nakagawa et al. 1995) in der Herzmuskelzelle mit der Bildung des Precursor-Peptids, dem PräproBNP (134 Aminosäuren). Schon intrazellulär wird ein Signalpeptid abgespalten, das ProBNP entsteht (108 Aminosäuren). Während der Exkretion aus der Zelle wird das biologisch inaktive N-terminale Ende des Peptids abgespalten und als NT-proBNP (AS 1 bis 76) zusammen mit dem biologisch aktiven BNP (AS 77 bis 108) äquimolar in die Blutbahn abgegeben (Nakao 1991 und Hunt PJ 1997).

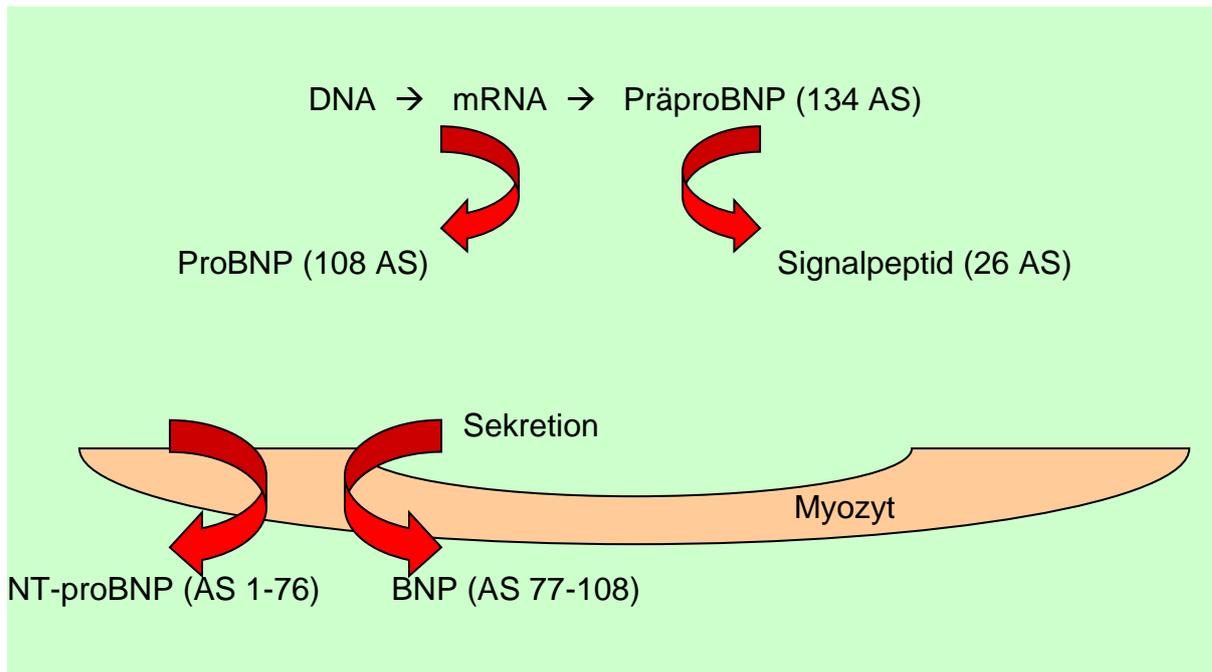


Abbildung 2: Sekretionsweg des B-type natriuretische peptide

BNP wirkt über membranständige Guanylatcyclase-Rezeptoren für natriuretische Peptide - den natriuretische peptide Rezeptor A (NPR-A) und NPR-B - vor allem an den glatten Muskelzellen der Gefäße. Es erhöht dort die intrazelluläre Konzentration von zyklischem Guanosin-3'5'-monophosphat (cGMP), was zu einer Relaxation der peripheren und koronaren Gefäßwände sowie der Kardiomyozyten führt (Zellner et al. 1999). Außerdem wirkt das Peptid auf die Niere, wo es vor allem eine starke natriuretische Wirkung durch direkte Hemmung des Natrium-Transportes im proximalen Tubulus erreicht (Totsune et al. 1994, LaVilla et al 1995). Zusätzlich besitzt BNP einen ausgeprägten diuretischen Effekt, welchen es durch die dilatative Wirkung an den efferenten Gefäßen der Glomeruli vermittelt; die glomeruläre Filtrationsrate steigt (Costello-Boerrigter et al. 2010).

Außerdem supprimiert BNP die Sekretion von Noradrenalin und Endothelin-1 durch direkte Wirkung auf die Nebennieren. Somit wird der Sympathikus(über-)aktivierung entgegengewirkt; darüber wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System herunterreguliert (Bhardwaj and Januzzi Jr. 2009). Außerdem verbessert es die

diastolische Relaxation und wirkt der myokardialen Fibrose entgegen (Potter et al 2009).

Die Plasmahalbwertszeit liegt für BNP bei circa 12 - 22 Minuten, für NT-proBNP beträgt sie dagegen circa 60 - 120 Minuten (Clerico et al 2007). Dies ist unter anderem auf den unterschiedlichen Eliminationsmechanismus zurückzuführen. Die Elimination von BNP erfolgt passiv renal sowie rezeptor- und enzymvermittelt durch die Bindung an den NPR-C und hydrolytische Spaltung durch eine neutrale Endopeptidase. NT-proBNP hingegen wird ausschließlich renal und passiv eliminiert (Daniels et al. 2007).

Für die weiteren Betrachtungen ist es wichtig festzuhalten, dass die diagnostische Genauigkeit und die klinische Relevanz der beiden Biomarker für das Assessment akuter und chronischer Herzinsuffizienz als gleichwertig anzusehen ist (Clerico 2007).

Die im Blut gemessenen Konzentrationen sind interindividuell sehr unterschiedlich. Wichtige Einflussgrößen sind das Geschlecht, das Gewicht (Taylor et al. 2006), die Nierenfunktion und das Alter der Patienten (deFilippi et al. 2010, Balion et al 2008, Maisel et al. 2010).

Bei Frauen liegen die BNP bzw. NT-proBNP-Werte meist über denen ihrer männlichen Altersgenossen. Einige Autoren führen den Einfluss der höheren Östrogenkonzentration als mögliche Ursache an (Christiane E. Angermann, Georg Ertl 2004).

Das Gewicht spielt ebenfalls eine wichtige Rolle. Bei adipösen Patienten (Body-Mass-Index (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup>) können die BNP-Level bis zu 40 % niedriger sein als bei schlanken Personen selben Alters und Geschlechts. Begründet wird dies damit, dass Fettgewebe eine eigene BNP-Bindungsstelle besitzt (Maisel 2008, Collins 2014). Taylor et al. (2006) diskutierten ebenfalls eine höhere Clearance der

natriuretischen Peptide aufgrund der erhöhten NPR-C-Dichte in Fettgeweben. Da die rezeptorvermittelte Degradation nur für das BNP nicht aber für die des NT-proBNPs eine Rolle spielt scheint diese Hypothese als Erklärung nicht ausreichend. Die Arbeitsgruppe stellt die Vermutung an, dass die Sekretion der natriuretischen Peptide bei adipösen Patienten insgesamt vermindert ist. Aus diesem Grund empfehlen sie eine Anpassung der Grenzwerte für Patienten mit einem BMI über 30 kg/m<sup>2</sup> um den diagnostischen Nutzen des Parameters zu erhalten. Horwich (2006) et al. stellten fest, dass die diagnostische Genauigkeit der natriuretischen Peptide bezüglich der Beschwerden der Patienten und der Mortalität bei übergewichtigen Patienten erhalten bleibt.

Auch die Nierenfunktion ist eine wichtige Einflussgröße. Meist sind die Messwerte bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen deutlich höher als bei nierengesunden Patienten. Dies wird zum einen auf die eingeschränkte renale Elimination der Peptide bei beeinträchtigter Nierenfunktion zurückgeführt, wobei der Effekt bei NT-proBNP deutlicher ist, da es fast ausschließlich renal eliminiert wird (Daniels et al. 2007). Zum anderen kann eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate zu Flüssigkeitsretention und sekundär zu einer Volumenüberladung führen. Dies stellt eine deutliche Herzbelastung dar und führt zum Anstieg der natriuretischen Peptide führen. Zur Interpretation der Werte ist es daher unbedingt notwendig, die Laborergebnisse auf dem Hintergrund einer möglichen Einschränkung der Nierenfunktion zu beleuchten (Takase und Dohi 2014).

DeFilippi et al. veröffentlichten 2007 die Ergebnisse einer Studie bei der sie nachweisen konnten, dass NT-proBNP und BNP auch bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ihre diagnostische Genauigkeit zur Detektion der Herzinsuffizienz behielten. Zusätzlich konnte die Arbeitsgruppe feststellen, dass zunehmende NT-pro-BNP resp. BNP-Werte mit einer steigenden Mortalität der Patienten mit einer Nierenerkrankung korrelierten. NT-proBNP zeigte sich dem BNP diesbezüglich nach Anpassung der klinischen Confounder überlegen. Dies bestätigen auch die Untersuchungen von Codognotto et al. (2010), in denen das NT-proBNP bei Dialysepatienten auch unabhängig von dem Volumenstatus des

Patienten als ein aussagekräftiger Prädiktor für die Mortalität der Patienten gesehen wird.

Allgemein lässt sich sagen, dass bei Nicht-Dialysepatienten mit fortschreitender Verschlechterung der Nierenfunktion höhere cut-off Werte gewählt werden müssen. Ein BNP-cut-off- Wert von circa 200 pg/ml kann angenommen werden, sofern die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate unter 60 ml/Min liegt (Mueller 2002). Luchner et al. (2010) hingegen schlagen einen Korrekturfaktor für BNP- bzw. NT-proBNP-Werte vor, welcher sich aus der negativen Korrelation von effektiver glomerulärer Filtrationsrate (eGFR) und BNP/NT-proBNP ergibt.

Das Alter des Patienten sollte bei der Beurteilung der BNP bzw. NT-proBNP-Werte ebenfalls berücksichtigt werden. Wallen et al. stellten bereits 1999 ein im Vergleich zu gesunden Individuen mittleren Alters erhöhtes Plasma-BNP-Level bei gesunden älteren Patienten fest. Nach Parob et al. 2005 eignet sich NT-proBNP resp. BNP als Marker zur Erstdiagnose einer Herzinsuffizienz bei älteren Patienten nicht. Die Spezifität ist aufgrund des erhöhten Basiswertes bei älteren Patienten eher schlecht. Die Arbeitsgruppe zog aber noch einen anderen Schluss. Bei älteren Patienten ist die Genese des Symptoms Luftnot häufig multifaktoriell bedingt. Im Rahmen einer Pneumonie beispielsweise kann eine bereits bestehende Herzinsuffizienz exazerbieren. Diese „Dyspnoe gemischter Ätiologie“ tritt bei älteren Patienten häufig auf und erweist sich differentialdiagnostisch oft als schwierig. Eine zusätzlich zur klinisch führenden Pneumonie bestehende Herzinsuffizienz kann bei solchen Patienten leicht übersehen werden. In diesen Fällen kann die Bestimmung des BNP-Wertes weiterhelfen.

Das Vorliegen von Diabetes Mellitus Typ II wird von Magnusson et al (2004) als weitere Einflussgröße auf den BNP- bzw. NT-proBNP-Wert benannt. In der von den Kollegen in Schweden durchgeführten Untersuchung wurde beobachtet, dass bei herzgesunden Diabetikern ein im Vergleich zu der nicht-diabetischen Kontrollgruppe höherer Basis-NT-proBNP-Wert gemessen werden konnte. Dieser Effekt blieb auch

nach Alters- und Geschlechtskorrekturen relevant. Die Kollegen vermuten eine erhöhte Sekretion des natriuretischen Peptids bei Diabetikern. Huelsmann et al. beschrieben BNP 2008 dank seines hohen negativen prädiktiven Wertes bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse als einen guten und sicheren Marker zum individuellen Risikostratifizierung bei Diabetikern.

Tobilli et al. stellten 2007 einen Zusammenhang zwischen dem Hämoglobinwert (Hb) und der Höhe der gemessenen NT-proBNP-Werte bei initial anämischen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz her. Diesen leiten die Autoren von den verbesserten Flusseigenschaften des Blutes bei normalisierten Hb-Werten ab. Einschränkend ist an dieser Stelle zu sagen, dass dies vor allem für die diastolische chronische Herzinsuffizienz und nicht für die systolische Herzinsuffizienz beobachtet wurde.

Bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen ist bei akut auftretender Dyspnoe eine Differenzierung zwischen pulmonal bedingten Ursachen und zusätzlich vorliegenden kardialen Auslösern häufig schwierig. Hierbei wird darauf hingewiesen, dass z. B. bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Bronchitis (COPD) ein erhöhter Basislevel für die natriuretischen Peptide anzunehmen ist (Mansour et al 2012). Dies wird im Rahmen des Krankheitsbildes mit einer sekundären pulmonalarteriellen Hypertonie in Verbindung gebracht. Auch eine zunehmende rechtsventrikuläre Dysfunktion bei COPD kann als ursächlich angesehen werden. Die diagnostische Genauigkeit des Parameters bleibt davon allerdings unbeeinträchtigt, die Werte sind nur auf dem Hintergrund der erhöhten Basiswerte zu interpretieren. Ähnliches gilt für Patienten mit primärer pulmonalarterieller Hypertonie und im Rahmen einer schweren Pneumonie (McCollough 2003). Mueller et al. (2006) stellten fest, dass bei Patienten mit vorbekannter chronischer pulmonaler Erkrankung, die sich mit akuter Dyspnoe vorstellten, eine zusätzlich vorhandene Herzinsuffizienz häufig nicht diagnostiziert wurde. Die rasche Bestimmung von BNP bzw. NT-proBNP verbesserte die diagnostische Genauigkeit, die Zeit bis zur Entlassung und somit auch die Behandlungskosten. Le Jemtel (2007) fanden heraus, dass ein BNP-Level von > 500 pg/ml bei Patienten mit bekannter COPD und dem

Auftreten von Luftnot auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz hinweist. BNP-Werte über 500 pg/mL ließen keine Differenzierung zwischen kardialer und pulmonaler Genese der Beschwerden zu, die Etablierung bzw. Intensivierung einer Herzinsuffizienztherapie zusätzlich zu einer Therapie der COPD schien allerdings in diesen Fällen geboten. BNP-Werte <100 pg/mL sprechen aus Sicht der Kollegen gegen eine zusätzliche kardiale Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz als Ursache für die klinische Verschlechterung der Patienten. Eine akute kardiale Dekompensation ohne bekannte chronische Herzinsuffizienz ist damit allerdings nicht auszuschließen. Qiaojun et al. (2012) stellten fest dass das Vorliegen einer zusätzlichen Herzinsuffizienz bei Patienten mit bekannter COPD mit einem BNP-Wert von >400 pg/mL bzw. einem NT-proBNP-Wert von > 2000 pg/mL sehr wahrscheinlich ist. Außerdem postulierte diese Arbeitsgruppe, dass wenn der BNP-Wert und die klinische Beurteilung kombiniert wurden bei 95-100% der Patienten eine korrekte Diagnose möglich war.

Es gibt auch Situationen, in denen die gemessenen NT-proBNP-Werte die Schwere der Symptomatik nicht abbilden, obwohl eine kardiale Ursache zugrunde liegt. Dies ist beispielsweise zu beobachten wenn die Ursache der Herzinsuffizienz „flussaufwärts“ liegt. Sowohl bei einer symptomatischen Mitralstenose als auch bei einer Mitralisuffizienz können die NT-proBNP-Werte wider Erwarten normwertig bleiben, da der sekretionsinduzierende Stimulus, der linksventrikuläre Wandstress, in der Akutsituation eher gering bleibt. Ähnliches gilt z.B. bei einer konstriktiven Perikarditis oder einer Perikardtamponade. Auch hier können Symptome bestehen, die denen einer Herzinsuffizienz bei Volumenüberladung gleichen (Leya 2005).

Eine weitere Situation geht mit massiver Dyspnoe kardialer Genese ohne entsprechend erhöhte NT-proBNP-Werte einher: das akute Lungenödem. BNP wird nur in sehr geringem Umfang in Speichergranula aufbewahrt und muss daher nach entsprechender Stimulation de novo synthetisiert werden. Entwickelt sich die Symptomatik im Zeitraum von unter einer Stunde „überholt“ sie die Synthese- und Sekretionsgeschwindigkeit des natriuretischen Peptids (Yoshimura 1993).

Bei Patienten, die intensivmedizinische Unterstützung benötigen sind bei der Interpretation der NT-proBNP-Werte ebenfalls einige Dinge zu beachten. Insgesamt handelt es sich dabei um ein bezüglich der Schwere ihrer Erkrankung sowie der Komorbiditäten meist sehr heterogenes Patientenkollektiv, was die Interpretation deutlich erschwert.

Zur Differenzierung eines kardialen Lungenödems und eines acute respiratory distress syndrome (ARDS) kann das NT-proBNP herangezogen werden da nur die kardial bedingte respiratorische Insuffizienz mit deutlich erhöhten NT-proBNP-Werten einhergeht. Auch können kardial bedingte Lungenödeme häufig von nicht-kardial bedingten Lungenödemen abgegrenzt werden (Karmaliotis 2007).

Bei klinisch manifestem Schock wird die Interpretation dadurch erschwert, dass das NT-proBNP sowohl bei möglicherweise zugrunde liegendem kardiogenen Schock als auch bei einer schweren Sepsis resp. einem septischen Schock deutlich erhöht sind (McLean 2007). Die erhöhten NT-proBNP-Werte bei Sepsis werden auf die systemische Entzündungsreaktion und die damit verbundene inflammatorische myokardiale Dysfunktion zurückgeführt. Zusätzlich zur reduzierten linksventrikulären Funktion wird auf eine sepsisbedingte biventrikuläre Dilatation hingewiesen. Außerdem wird eine Reduktion der neutralen, die natriuretischen Peptide abbauenden Endopeptidasen im Rahmen der Sepsis beziehungsweise des septischen Schocks vermutet (Balik et al., 2011). Maisel et al. (2008) leiten daraus ab, dass sich die B-Typ natriuretischen Peptide bezüglich der Genese des Schocks differentialdiagnostisch als nicht hilfreich erwiesen haben. Wang et al. (2012) hingegen sehen die B-Typ natriuretische Peptide als einen guten Prädiktor für die Mortalität von Sepsispatienten an.

Bei den Intensivpatienten, bei denen aufgrund eines akuten Nierenversagens eine kontinuierliche Haemofiltration (CVVHDF) nötig wurde postulierten Balik et al. (2011), dass NT-proBNP trotz der vernachlässigbar kleinen extrakorporalen Elimination über den Polysulfonfilter des Haemofiltrationsgerätes kein geeigneter Marker zur

Abschätzung der linksventrikulären Funktion ist. Die beobachteten NT-proBNP-Werte waren bei allen beobachteten Patienten sehr hoch, ungeachtet des zugrunde liegenden Krankheitsbildes. Somit geben die Autoren zu bedenken, dass unkritisch beurteilte hohe NT-proBNP-Werte eine Gefahr für falsche Schlussfolgerungen bergen. Hingegen ist der negative prädiktive Wert niedriger NT-proBNP-Werten bei haemofiltrierten ICU-Patienten nicht zu unterschätzen.

### **2.3.5 Weitere Biomarker für Herzinsuffizienz**

Die Herzinsuffizienz ist ein komplexes, über verschiedene Pathomechanismen entstehendes Krankheitsbild. Aufgrund der Komplexität der Prozesse gibt es eine Reihe verschiedener Substanzen, die während des Krankheitsverlaufes im Blut nachweisbar werden und deren Konzentrationen sich im Verlauf verändern. Diese Veränderungen können gemessen werden und erlauben somit Rückschlüsse auf den wahrscheinlichen Krankheitsverlauf und die Prognose zu. Sie stellen somit potentiell klinisch nutzbare Biomarker dar. Der einzig bisher im klinischen Alltag etablierte Biomarker ist das BNP bzw. das NT-proBNP. Daneben gibt es aber eine ganze Reihe weiterer vielversprechender Substanzen. Hierzu gehört das bereits erwähnte atriale natriuretische Peptid (ANP) aus der Familie der natriuretischen Peptide, außerdem Adrenomedullin, Argininasopressin, Endothelin-1, ST2 und Galectin-3. Diese Biomarker sind Gegenstand aktueller Forschungen und werden in der Zukunft möglicherweise als ergänzende Biomarker verfügbar sein (Gegenhuber 2007, Hammerer-Lercher 2011).

Tabelle 4: Ausgewählte Biomarker für Herzinsuffizienz (nach Sun et al.2014)

<b>Biomarker</b>	<b>Pathophysiologie</b>	<b>Potentielle diagnostische Rolle</b>
ANP	Stabiler Teil: MRproANP; in beiden Atrien gebildet und sezerniert, Trigger ist die erhöhte Wandspannung	Prognostischer Marker, Therapiemonitoring
ADM	Stabiler Teil: MR-proADM; wird als Antwort auf hämodynamischen Stress ausgeschüttet, sorgt für ausgeglichenen Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt. Wirkt positiv Inotrop	Prognostischer Marker, Therapiemonitoring
Copeptin	Aus Precursor-Protein im Hypothalamus gebildet, wird äquimolar zum instabilen Arginin-Vasopressin sezerniert. Beteiligt an der Flüssigkeitshomöostase	Prognostischer Marker
Galecin 3	Beta-Galactosidase-Bindendes Lektin, fördert kardiales Remodelling	Prognostischer Marker, Therapiemonitoring, mögliche Rolle in antifibrotischer Therapie
sST3	Cardioprotektives parakrines Signalsystem, mechanisch aktiviert, schützt das Myokard gegen die Auswirkungen eines cardialen Overloads.	Prognostischer Marker, Therapiekontrolle, potentielles Therapieziel
CT-proET-1	Stabiler Teil des Endothelin - 1.Fördert Vasokonstriktion und vaskuläres Remodelling über das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und Stimulation des Sympathikus	Prognostischer Marker, Therapiemonitoring

## **Atriales natriuretisches Peptid**

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) ist ein 98 Aminosäuren langes Eiweiß und gehört zur Familie der natriuretischen Peptide. Es wird in beiden Atrien als Antwort auf eine erhöhte Wandspannung gebildet und sezerniert. Bei den Mechanorezeptoren, die für die Freisetzung verantwortlich sind handelt es sich um nicht-selektive Kationenkanäle (Zhang et al 2008). Ähnlich wie das BNP entsteht auch das ANP aus einem Precursorprotein. Das Präpro-ANP (151 AS) wird in den Myozyten der Atrien gebildet und von einer Protease in das hormonell aktive C-terminale ANP (28 AS) und das N-terminale Signalpeptid NT-proANP gespalten (Heinrich 2014). ANP hat eine sehr kurze Halbwertszeit von 2 bis 5 Minuten, NT-proANP wirkt an Neurohormon-Rezeptor- 1 (NPR-1) an Niere, Nebenniere und Blutgefäßen. Dieser Rezeptor ist eine membrangebundene Guanylatzyklase. In der Niere wird über die Erhöhung von cGMP die Ausscheidung von Natrium in den Urin beschleunigt, zudem pumpen Aquaporine vermehrt Wasser in den Harn. In der Nebenniere wird die Bildung von Aldosteron direkt und indirekt über die Verminderung der Reninfreisetzung gehemmt. An glatten Muskelzellen der Arteriolen bewirkt ANP eine Relaxation und somit eine Vasodilatation. Dies sorgt vor allem in der Niere zu einer gesteigerten Perfusion, die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wird erhöht. Die Elimination erfolgt wahrscheinlich zum einen über den sogenannten Clearance-Rezeptor (C-Rezeptor) über endosomale Degradation. Der hauptsächliche proteolytische Abbau erfolgt aber über eine Metalloproteinase, die neutrale Endopeptidasen (NEP).

Im Rahmen der Herzinsuffizienz wird durch die Volumenbelastung des Herzens auch die Wandspannung in beiden Atrien erhöht. Somit wird die Bildung und Sekretion von ANP getriggert, es ist dann in erhöhter Konzentration im Blut nachweisbar. Das Peptid wurde bereits in der Vergangenheit auf seine potentiellen Fähigkeiten als diagnostischer bzw. prognostischer Biomarker für Herzinsuffizienz geprüft. Die diagnostische und prognostische Performance war allerdings der des BNP und auch der des NT-proBNPs unterlegen (Tsunamoto et al. 1999). Moertl et al. stellten 2009 die Vermutung an, dies stehe in Zusammenhang mit dem suboptimalen Assay und

nicht mit dem Biomarker per se. Mittlerweile wurden neue Sandwich-Assays entwickelt, die einen Antikörper verwenden, der gegen die stabilere mittlere Region des ProANPs, dem so genannten mid regional proANP (MR-proANP) gerichtet ist. Die Arbeitsgruppe verglich das MR-proANP mit dem bereits etablierten BNP und NTproBNP. Hierbei zeigte sich das MR-proANP als Prädiktor der Mortalität der herzinsuffizienten Patienten dem des BNP's resp. NTproBNP's überlegen. Bezüglich des Therapieverlaufes (gemessen an der linksventrikulären Pumpfunktion) war BNP bzw. NTproBNP dem MR-proANP allerdings überlegen. Keiner der untersuchten Marker wurde bezüglich seiner diagnostischen Wertigkeit durch eine eingeschränkte Nierenfunktion beeinträchtigt.

## **Adrenomedullin**

Das Adrenomedullin ist ein 52-Aminosäuren langes hormonaktives Peptid und wurde erstmals aus Phäochromozytomzellen isoliert. Es entsteht aus einem Precursor-Protein, dem Präproadrenomedullin (185 AA). Aus dieser Vorgängerstoff entstehen neben einem Signalpeptid (AA 1-21) das hormonaktive Adrenomedullin (ADM, AA 22-45), das Mid-regional-Proadrenomedullin (MR-proADM, AA 45-92), das ebenfalls hormonaktive N-terminale Proadrenomedullin (PAMP, AA 95-146) und das C-terminale Ende (AA 153-185). ADM wirkt auto- und parakrin und hat einen starken vasodilatativen Effekt. Das ADM ist im Rahmen verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen sowie bei Sepsis deutlich erhöht. Leider lässt es sich aus mehreren Gründen technisch nur schwer zuverlässig bestimmen. Zum einen beträgt die Halbwertszeit nur 22 Minuten, zum anderen wird das ADM umgehend von den Rezeptoren im umgebenden Gewebe sowie einem ADM-bindenden Protein gebunden (Morgenthaler/Struck et al. 2005). Das MR-proADM ist deutlich stabiler und lässt sich daher technisch einfacher messen. Da es äquimolar zum ADM sezerniert wird kann man durch die Bestimmung der Höhe des MR-proADM auf die Konzentration von ADM rückschließen. Dies macht das MR-proADM zu einem hochinteressanten Surrogatmarker. In der Biomarkers for the Assessment of Chronic Heart failure Studie (BACH-Studie) konnten Maisel et al. 2010 den diagnostischen Nutzen des Biomarkers nachweisen. Hier wurde das MR-pro-ADM mit BNP resp. NT-

proBNP verglichen. Die Endpunkte waren Tod, Rehospitalisation, Wiedervorstellung in der Notaufnahme und die 90-Tage-Mortalität. MR-proADM zeigte sich hierbei dem BNP bezüglich der 90-Tages-Mortalität überlegen. Auch verbesserte die duale Bestimmung von MR-proADM und BNP die prognostische Aussagekraft der Biomarker um bis zu 38%. Insbesondere bei Hochrisikopatienten kann eine Bestimmung beider Biomarkern die Risikostratifizierung der Patienten verbessern und die Dringlichkeit einer (stationären) Therapie anzeigen.

### **Argininasopressin**

Das Argininasopressin (AVP) wird im Hypothalamus gebildet und pulsatil über die Hypophyse ausgeschüttet. Es entsteht aus einem größeren Precursor-Protein (164 AA). Aus diesem Vorläufer entstehen außer dem AVP (9 AA) noch Neurophysin II (92 AA) und das glycosylierte Copeptin (39 AA), die äquimolar in die Blutbahn abgegeben werden (Struck 2005). Das AVP scheint eine große Rolle in der individuellen Stressantwort des Organismus zu spielen. Es wirkt über den Rezeptor V1a an den peripheren Gefäßen sowie den Koronarien vasokonstriktorisch, erhöht die kardiale Nachlast und den myokardialen Stress. Über den V2-Rezeptor wirkt es an der Niere, hier fördert es die Flüssigkeitsretention und trägt so zur Steigerung der Vorlast bei (Khan 2009). Erhöhte Konzentrationen fand man bei herzinsuffizienten Patienten und bei Patienten im septischen Schock. Das AVP hat eine sehr kurze Halbwertszeit (5 -15 Minuten), ist im Blut meist an die Blutplättchen gebunden und wird rasch wieder abgebaut. Dies macht die zuverlässige laborchemische Bestimmung sehr schwierig. Das äquimolar sezernierte Copeptin hingegen ist deutlich stabiler und lässt sich daher mittels eines Immunoassays gut bestimmen (Morgenthaler 2006). Bhandari et al fanden 2009 heraus, dass die Copeptin-Spiegel bei Männern höher sind als bei Frauen, ein Einfluss der GFR konnte nicht gefunden werden. Copeptin ist ein starker prognostischer Marker bezüglich der Mortalität und kann zur exakteren Risikostratifizierung genutzt werden (Neuhold 2008, Khan 2009).

## **Galektin-3**

Galektin-3 (gal-3) ist ein 26-kDa großes Protein und gehört zur Familie der Galektine und wird in Makrophagen gebildet. Galektine sind eine Gruppe kohlenhydratbindender Proteine mit einer spezifischen Sequenz von Aminosäuren, die Galactose erkennt. Innerhalb dieser Familie hat gal-3 eine einzigartige Struktur: es weist Tandem-Repeats kurzer Aminosäure-Sequenzen auf, die sich zu einer Kohlenhydrat-Erkennungsdomäne zusammenfügen. Gal-3 hat keine Signalsequenz, die zur Sekretion aus dem Makrophagen nötig wäre. Nach Aktivierung des Makrophagen sammelt sich das gal-3 an der Plasmamembran und integriert sich in Vesikeln, die sich aus der Plasmamembran hervorstülpen. Gal-3 wird auch in verschiedenen malignen Zellen gebildet, lässt sich aber in dieser Situation nicht im Plasma nachweisen. Eine Ausnahme bilden hier metastasierte Adenocarcinome, in diesen Fällen ist der Plasma-gal-3-Spiegel ebenfalls erhöht (van Kimmande et al. 2006). Lok et al. (2010) berichten von einer regulatorischen Rolle des gal-3 an kardialen Remodellingprozessen. Gal-3 regt die Fibroblastenproliferation und Kollagensynthese an und ist an einer entzündlichen Reaktion des myokardialen Gewebes beteiligt.

Van Kimmenade et al. fanden in ihrer Studie 2006 heraus, dass gal-3 dem NT-proBNP prognostisch bezüglich der 60-Tages-Überlebensrate sogar überlegen war. Werden gal-3 und NT-pro-BNP bestimmt, so lassen sich die Patienten besser nach dem jeweiligen Risiko stratifizieren. Lok et al. spekulieren hingegen eher auf einen möglichen therapeutischen Ansatz, welcher aber aktuell noch Gegenstand weiterer Forschungen ist.

## **ST2**

ST2 gehört zur Familie der Interleukin-1-Rezeptoren. Es liegt in löslicher Form (sST2) und als transmembranöser Rezeptor (ST2L) in Kardiomyozyten vor. Sein

Ligand ist das Interleukin 33 (IL-33), was bei Schädigungen des Myokards vermehrt aus Fibroblasten freigesetzt wird. Über das IL-33/ST2L-Signalsystem wird die Reaktion des Kardiomyozyten auf mechanischen Stress und Volumenüberladung koordiniert. Die Expression der Gene für ANP und BNP werden herabreguliert. Der sST2-Rezeptor, der z.B. bei herzinsuffizienten Patienten in deutlich erhöhter Konzentration messbar ist, stellt eine Art „IL-33-Falle“ dar, der den Signaltransduktionsweg und somit die kardioprotektive Funktion des IL-33 behindert (Rehman et al.2008). Im Serum lassen sich bei Herzinsuffizienten Patienten höhere sST2-Konzentrationen messen. Da auch im Rahmen entzündlicher Veränderungen erhöhte Plasmakonzentrationen gemessen werden konnten, fehlt dem Biomarker die Spezifität. Er ist somit zur Diagnose der Herzinsuffizienz (akut und chronisch) nicht geeignet. Allerdings besitzt er gute prognostische Eigenschaften, da die gemessenen Werte gut mit der Krankheitsschwere und der Mortalität korrelieren (Dieplinger 2015).

## **Endothelin-1**

Endothelin-1 (ET-1) ist ein 21-Aminosäuren langes Protein und wird vornehmlich in Endothelzellen gebildet. Es entsteht aus einem Precursorprotein (200 AS), welches zunächst in Präpro-ET-1 und dann in ET-1 und das stabilere C-terminale Pro-ET-1 (CT-proET-1). ET-1 wirkt über zwei verschiedene Rezeptoren: ET-A und ET-B. ET-A kommt vor allem an den glatten Muskelzellen der Gefäße und Kardiomyozyten vor. Über diesen Rezeptor wird die vasokonstriktive Wirkung vermittelt. ET-B kommt vor allem auf Endothelzellen und in der Lunge vor. Dort vermittelt eine Bindung den ET-1-Uptake und reguliert die ET-1 Produktion. Außerdem bewirkt die Bindung lokal eine Vasodilatation. ET-1 kumuliert in der Lunge und wird dort ET-B-Rezeptorvermittelt eliminiert. Stickstoffmonoxid hemmt die Ausschüttung von ET-1 im Sinne einer autokrinen Feedback-Schleife (Thorin 2010). Bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz wurden bereits in der Vergangenheit erhöhte Werte für ET-1 gemessen (Parker 2004). Aufgrund der kurzen Halbwertszeit und der umgehenden Elimination in der Lungenstrombahn sind die Messergebnisse aber nicht zuverlässig. Jankowska et al. (2011) untersuchten, ob das stabilere CT-pro-ET1 als Biomarker besser geeignet ist. Hierbei zeigte sich, dass CT-proET-1 ein guter Prädiktor für eine

erhöhte 12-Monats-Mortalität unabhängig von der Schwere der Erkrankung und dem Plasma-NT-proBNP.

### **Multi-Biomarker-Ansatz**

Sun et al. (2014) schlagen einen Multi-Biomarker-Ansatz zur Diagnose und Therapiemonitoring vor. Hierbei soll eine Art molekularer „Fingerabdruck“ der Erkrankung erstellt werden, der die klinischen Daten ergänzt. Dieser Ansatz erlaubt die Integration verschiedener assoziierter Aspekte der Erkrankung wie zum Beispiel eine Nierenerkrankung, myokardiale Fibrose und entzündliche Prozesse. French et al. (2012) schlagen eine Kombination von sieben Biomarkern mit einem Multimarker-Score zur besseren Klassifikation der Herzinsuffizienzpatienten. Vor allem bei älteren Patienten konnten Bahrmann et al (2015) zeigen, dass eine Bestimmung von CT-proET-1 oder MR-proADM zusätzlich zu NT-proBNP die diagnostische Genauigkeit vor allem der akuten Herzinsuffizienz verbessert.

## **3. Materialien, Methoden & Patienten**

### **3.1. PROMPT-Studiendesign**

Die PROMPT-Studie ist eine prospektive, multizentrische, kontrollierte und randomisierte Studie mit zwei Behandlungsarmen. Insgesamt nahmen acht große Kliniken innerhalb der Bundesrepublik Deutschland an der Datenerhebung teil. Unterstützt wurden die jeweiligen Studienzentren durch die Firma Roche. Ein Ethikvotum für die Studie war beantragt und erteilt worden.

Zwischen Januar und Juni 2006 wurden in der internistischen Notaufnahme des Universitätsklinikums Mainz 210 Patienten in die PROMPT-Studie eingeschlossen.

Insgesamt wurden 194 Frauen und Männer über 65 Jahre tatsächlich eingeschlossen. Alle eingeschlossenen Patienten hatten die internistische Notaufnahme aufgesucht; bei Vorstellung der Patienten war noch nicht klar, ob eine stationäre Aufnahme erfolgen würde.

### **3.1.1. Patienten**

Die Patienten mussten zur Einschluss in die Studie folgende Kriterien erfüllen:

- Zum Zeitpunkt des Einschlusses 65 Jahre oder älter
- Bei Vorstellung durfte noch nicht klar sein, dass eine stationäre Aufnahme erforderlich würde

Die Ausschlusskriterien der Studie waren:

- Entscheidung zur stationäre Aufnahme erfolgte aufgrund der klinischen Symptome
- Entscheidung zur Aufnahme erfolgte vor Fertigstellung bzw. Einsicht der Laborwerte
- Eine Stationäre Aufnahme war von vornherein geplant
- Terminale Niereninsuffizienz mit dauerhafter Dialysepflichtigkeit

Jeder einzelne Patient wurde in Zusammenarbeit mit dem jeweiligen Arzt der Notaufnahme ausführlich über die Zielsetzung und Tragweite der Studie sowie die Bestimmung eines zusätzlichen Laborparameters aufgeklärt und gab ihr bzw. sein schriftliches Einverständnis zur Blutentnahme, körperlicher Untersuchung und Einschluss in die Studie.

### **3.1.2. Randomisierung**

Nach Blutentnahme erfolgte die Zuordnung der Proben entsprechend des von der Studienleitung festgelegten Randomisierungscode. Bei allen Patienten der Gruppe 1 wurde der NT-pro-BNP-Wert dem behandelnden Kollegen mitgeteilt, bei Gruppe 2 wurde der Wert hingegen nicht mitgeteilt.

### **3.1.3. Datengewinnung und Dokumentation**

Nach Einholung des Einverständnisses der Patienten erfolgte die Blutentnahme. Die Proben wurden entsprechend des Randomisierungsprotokolls zugeordnet.

Die aktuelle Beschwerdesymptomatik sowie die medizinische Vorgeschichte der Patienten wurden erfragt und auf vorgefertigten Case-Report-Forms (CRFs) festgehalten. Alle bereits in der Notfallaufnahme angeordneten und durchgeführten diagnostischen Prozeduren wurden sofort dokumentiert. Der weitere Verlauf der stationären Behandlung wurde durch Analyse der betreffenden Patientenakten ermittelt und ebenfalls auf den CRFs dokumentiert.

Zur Basisdiagnostik bei Aufnahme gehörte:

- Aktuelle Anamnese
- Bestimmung der Vitalparameter (Blutdruck, Pulsfrequenz, Temperatur)
- Körperliche Untersuchung
- Labordiagnostik: Hämoglobinwert (Hb), Kreatinin, C-Reaktives Protein (CRP), Troponin-T, NT-Pro-BNP-Wert
- Häusliche Dauermedikation
- Vom Notarzt oder in der Notaufnahme applizierte Medikamente

Im Rahmen der erweiterten Diagnostik erfolgte je nach Arbeitsdiagnose

- Zusätzliche Labordiagnostik: Blutgasanalyse (venös oder arteriell), Bestimmung von Troponin T oder den D-Dimeren
- Bildgebende Diagnostik: Abdomensonographie, Röntgen (Thorax), CT (Thorax), Kompressionsduplexsonographie der Beine
- Kardiologische Diagnostik: Ergometrie, Echokardiographie (TTE), Stress-Echokardiographie, transoesophageale Echokardiographie (TEE), Herzkatheterdiagnostik, Kardio MRT
- Pulmonologische Diagnostik: Spirometrie, Bronchoskopie, Perfusions-Ventilations-Szintigraphie
- Angiologische Diagnostik: Phlebographie, Angiographie

#### **3.1.4. Labordiagnostik**

##### **NT-proBNP-Bestimmung**

Zur Bestimmung der NT-proBNP Werte wurde der ElektroChemiLumineszenz ImmunoAssay „ECLIA“ zur Durchführung an den Immunoassay Analysautomaten Elecsys 1010/2010 und am MODULAR ANALYTICS E170 (Elecsys Modul) von Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland, verwendet.

Hierbei handelt es sich um einen immunologischen in vitro Test zur quantitativen Bestimmung von N-terminalem pro B-Typ natriuretischem Peptid in Humanserum und -plasma.

Die MODULAR ANALYTICS E170 Plattform ist das erste vollautomatische Analysegerät für die schnelle und zuverlässige Bestimmung von NTproBNP. Die

Systeme bestehen immer aus einer Kontrolleinheit, einer Kerneinheit und einem oder mehreren Analysemodulen. Die Kontrolleinheit bildet ein PC (Betriebssystem: Microsoft NT ®). Von dieser Kontrolleinheit aus kann ein Benutzer das ganze System bedienen. Die Kerneinheit besteht aus einem mehrspurigen, bidirektionalen Transportsystem mit einer beladenden und einer entladenden Einheit sowie einer Rerun-Schleife. Die zu analysierenden Proben werden so lange in dem Gerät bewegt bis alle Analysen abgeschlossen sind. In diesem System können nun, je nach Anforderung an das Labor, ein oder mehrere Analysemodule eingebaut werden. Elecsys ist ein solches Analysemodul für NT-proBNP (Horowitz 2005). Das Modul besteht aus einem Magazin für Reagenzien mit Vorwäsche, Spülung und Inkubation. Bei der Analyse werden im Modul drei Reagenzien verwendet:

- M : Streptavidin beschichtete Mikropartikel
- R1 : Anti-NT-proBNP-Antikörper ~ Biotin (Maus)
- R2 : Anti-NT-proBNP-Antikörper ~ Ruthenium (Schaf)  
(markiert mit Tris (2,2`-bipyridyl) ruthenium (II) - Komplex)

Die Reagenzien R1 und R2 wurden mit einer 40 mmol/L Phosphat-Pufferlösung bei pH 5,8 in vorgefertigten Fläschchen geliefert, Reagenz M enthielt dagegen ausschließlich Konservierungsmittel.

Das Patientenserum wurde nach Einholung des schriftlichen Einverständnisses der Probanden durch Punktion einer peripheren Vene gewonnen und in mit Lithium-Heparin-beschichteten Standard-Probeentnahmeröhrchen transportiert.

Bei dem genannten Verfahren handelt es sich um einen Test nach der so genannten „Sandwichmethode“, die Gesamtdauer beläuft sich auf 18 Minuten.

Zur Vorbereitung der ersten Inkubation werden 15 µL der Patientenprobe mit Reagenz R1 und Reagenz R2 gemischt. Die beiden Antikörper bilden mit dem in der Probe enthaltenen Antigen (NT-proBNP) den so genannten Sandwich-Komplex. Nach Inkubation dieses Reaktionsgemisches mit dem Reagenz M bindet der Komplex über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an der Festphase. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Im Folgenden werden ungebundene Substanzen mit ProCell entfernt. Mit Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenzemission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine Zwei-Punkt-Kalibration und eine über den Reagenzbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Der Messbereich liegt zwischen 5 und 35000 pg/mL bzw. 0,6-4130 pmol/L. Er wird definiert durch die Nachweisgrenze und das Maximum der Masterkurve. Werte unterhalb der Nachweisgrenze werden mit <5 pg/mL bzw. 0,6 pmol/L angegeben. Werte oberhalb des Messbereiches werden mit > 35000 pg/mL bzw. > 4130 pmol/L angegeben oder verdünnt (F2) entsprechend bis 70000 pg/mL bzw. 8277 pmol/L. Die Verdünnung erfolgt im Modular Analytics E 170 automatisch (Roche Diagnostics 2007).

### **3.1.5. Follow Up**

Nach sechs Monaten war ein Follow-Up vorgesehen. Die Patienten bzw. deren Angehörige wurden telefonisch kontaktiert. Im Rahmen dieser Gespräche wurden Verlegungen, Entlassungen nach Hause oder in eine Rehabilitationseinrichtung sowie Wiederaufnahmen und Todesfälle erfragt.

### **3.2. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung sowie die graphische Darstellung erfolgte mit Microsoft Excel sowie den Statistik-Programmen SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 2.2) und Stata (Data Analysis and Statistical Software, Version 12). Die deskriptive statistische Analyse der Daten erfolgte mit Excel und SPSS. Zur weitergehenden Analyse der wurde der Chi<sup>2</sup>-Test nach Pearson verwendet. Mit Hilfe von Stata wurden die Receiver-Operator-Curves (ROC) generiert. Als statistische Signifikanzgrenze wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt.

Als Betriebssystem wurde Microsoft WindowsXP verwendet, die schriftliche Dokumentation erfolgte in Microsoft Word.

### **3.3. Kostenberechnung**

Zur Berechnung der Behandlungskosten zogen wir zwei Quellen heran. Die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen wurden nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) berechnet.

Zur Berechnung der Kosten des stationären Aufenthaltes bezogen wir uns auf die Preise, welche Mueller et al. in ihrem Paper „Cost Effectiveness of B-Type Natriuretic Peptide Testing in Patients with acute Dyspnoea“ 2006 veröffentlichte. Diese Daten dienten auch den Kollegen der BASEL-Studie als Grundlage für ihre Berechnungen. Da die angegebenen Preise in US-Dollar vorlagen, die GOÄ allerdings in Euro abgefasst ist rechneten wir die Preise nach dem Wechselkurs des 27.04.2014 in Euro um. Die Kosten der NT-proBNP-Testung wurden nicht mit einbezogen, da diese im Rahmen der Studie finanziert wurden.

## **4. Ergebnisse**

Im Studienzentrum Mainz wurden im Zeitraum von Januar bis Juni 2006 insgesamt 195 Patienten in die PROMPT-Studie eingeschlossen. Nach kompletter Akquise der Daten wurde ein Patient aus den weiteren Berechnungen ausgeschlossen, da der gemessene NT-proBNP-Wert unplausibel hoch bestimmt wurde und somit die Gefahr einer Verfälschung der Gesamtaussage bestand. Bei einem weiteren Patienten war der NT-proBNP-Wert zum Zeitpunkt der Auswertung nicht auffindbar, weshalb auch die Daten dieses Patienten nicht berücksichtigt werden konnten. Ein dritter Patient zog sein Einverständnis im Verlauf zurück. Somit wurden letztendlich die Daten von 192 Patienten ausgewertet.

### **4.1. Allgemeine Betrachtungen**

#### **4.1.1. Altersgruppenverteilung**

In dem zur Auswertung herangezogene Studienkollektiv wurden insgesamt 89 (46,4%) weibliche und 103 (53,6%) männliche Patienten betrachtet. Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschusses in die Studie zwischen 66 und 95 Jahren alt. Im Mittel sind das 76,21 Jahre, der Altersmedian lag bei 76 Jahren, die erste Quartile bei 70,25 Jahren und die dritte Quartile bei 81 Jahren (Tabelle 5).

Tabelle 5: Altersgruppenverteilung

Altersgruppen	Alter (in Jahren)	Häufigkeit	Prozent	Kumulativprozent
1	65 – 70	48	24,9	25
2	71 – 75	47	24,4	49,5
3	76 – 80	43	22,8	71,9
4	81 – 85	34	17,6	89,6
5	86 – 90	16	8,3	97,9
6	> 90	4	2,1	100
Total		192	100	100

#### 4.1.2. NT-proBNP-Werte

Die im Serum bestimmten NTproBNP-Werte bewegten sich zwischen minimal 19 pg/mL und maximal 49965,00 pg/mL. Der Mittelwert lag bei 3774,07 pg/mL, der Median bei 795,5 pg/mL. Die erste Quartile lag bei 258 pg/mL, die dritte bei 3103,25 pg/mL. Zur Auswertung wurden die Werte in 6 Gruppen eingeteilt (Tabelle 6).

Tabelle 6: NT-proBNP in Gruppen

NT-proBNP Gruppen	NTproBNP (in pg/mL)	Häufigkeit	Prozent	Kumulativprozent
1	1 - 125	24	12,5	12,5
2	126 - 300	30	15,6	28,2
3	301 - 450	22	11,5	39,6
4	451 - 900	22	11,5	51
5	901 - 1800	27	14,1	65,1
6	> 1800	67	34,9	100
Total		193	100	

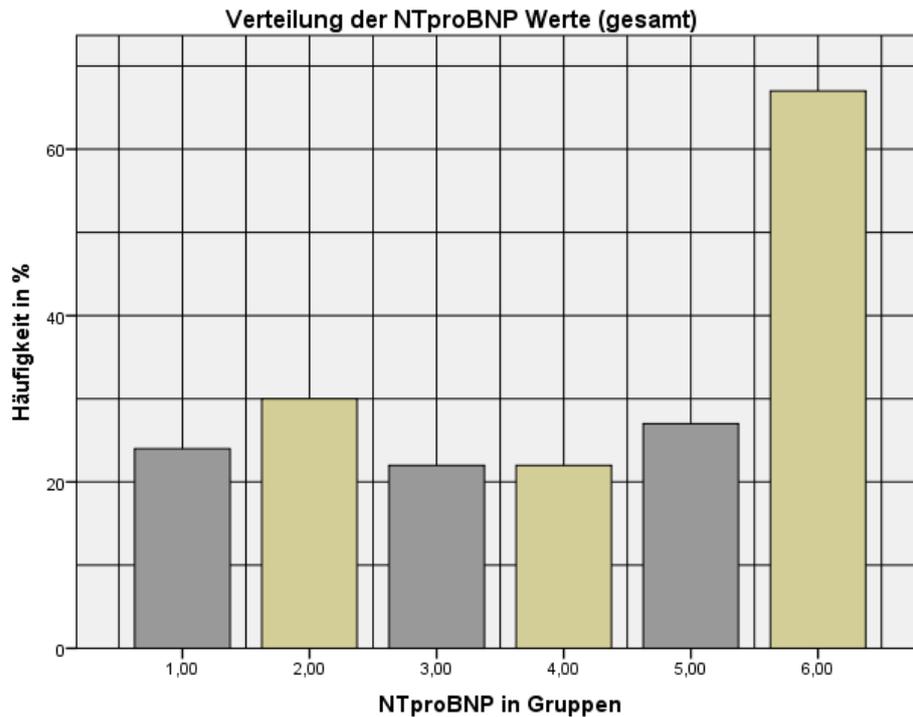


Abbildung 3: Verteilung der NT-proBNP-Werte (gesamt)

Zur Veranschaulichung wurden die NTproBNP-Werte graphisch aufgetragen (Grafik 1). Hierbei wird deutlich, dass sich insgesamt 47,4 % der Patienten in den Randgruppen 1 resp. 6 befanden. Die übrigen 52,6 % verteilen sich auf die mittleren Gruppen 2 bis 4 (Abbildung 3).

In Bezug auf die klinische Symptomatik unterschieden wir Patienten, die sich mit einem akuten Koronarsyndrom vorstellten (ACS-Gruppe) und solchen, die mit anderen Beschwerden in die Klinik kamen.

In der Gruppe der ACS-Patienten lag der niedrigste NT-proBNP-Wert bei 22 pg/mL, der Höchste bei 49965 pg/mL. Der Mittelwert lag bei 4914,8 pg/mL, der Median bei 1651 pg/mL. Die erste Quartile lag bei 316 pg/mL, die dritte Quartile bei 5529 pg/mL (Abbildung 4).

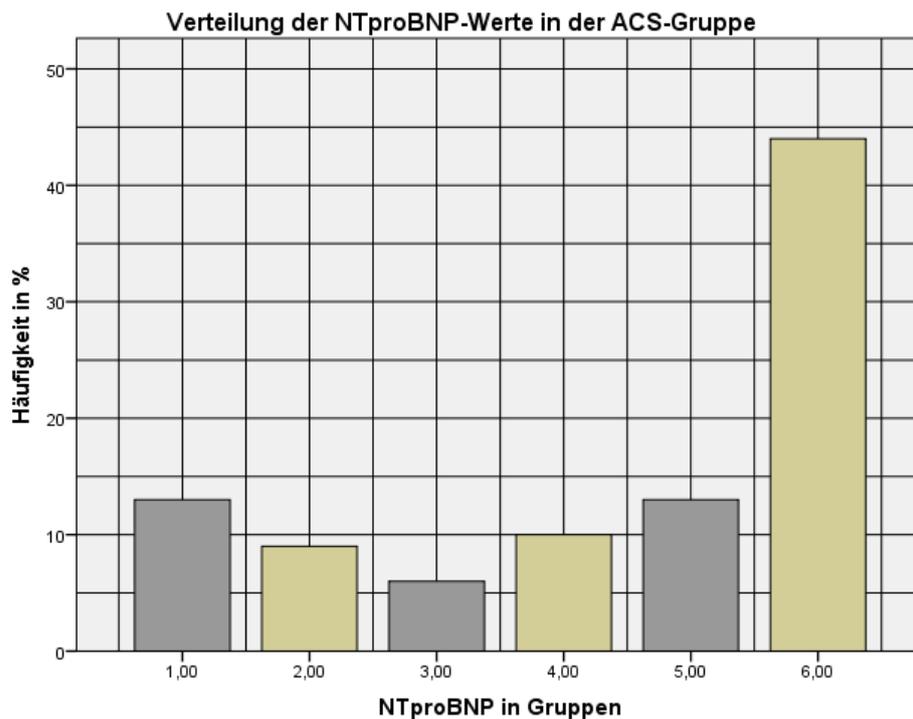


Abbildung 4: Verteilung der NT-proBNP-Werte in der ACS-Gruppe

Wie aus Graphik 2 ersichtlich bildet die Gruppe Sechs bei den ACS-Patienten mit den höchsten NT-proBNP-Werten die größte Gruppe mit 45,4 %. Gruppe 1 und 6 gemeinsam betrachtet machen mit 58,8 % knapp zwei Drittel aller auftretenden Fälle aus.

Bei den Patienten, die mit anderen Leitsymptomen vorstellig wurden (Nicht-ACS-Gruppe), lag der kleinste gemessene NT-proBNP-Wert bei 19 pg/mL, der größte bei 42933,0 pg/mL wobei der Median bei 451 pg/mL lag. Die 1. Quartile lag bei 226 pg/mL, die 3. Quartile bei 1729 pg/mL (Abbildung 5).

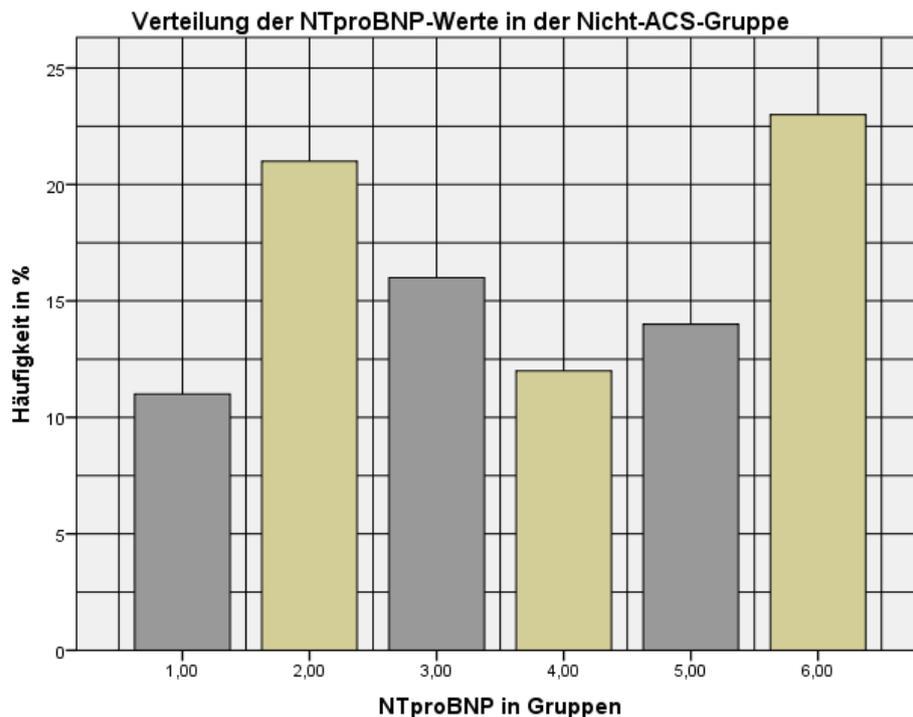


Abbildung 5: Verteilung der NT-proBNP-Werte in der Nicht-ACS-Gruppe

In Graphik 3 ist ersichtlich, dass die Gruppe 6 bei den Nicht-ACS-Patienten mit 23,7 % ebenfalls die meisten Patienten beinhaltet, allerdings dicht gefolgt von Gruppe 2 mit 21,6 %. Hier machen die Randgruppen insgesamt 35 % und somit etwas mehr als ein Drittel aus.

Vergleicht man die ACS-Gruppe mit der Nicht-ACS-Gruppe lässt sich feststellen, dass in der ACS-Gruppe deutlich mehr Patienten in den Randgruppen 1 und 6 liegen, in der Nicht-ACS-Gruppe die Gruppen 2 und 6 am stärksten vertreten sind (Tabelle 7).

Tendenziell lassen sich in der ACS-Gruppe die höheren NT-proBNP-Werte messen ( $p=0,06$ ) (Abbildung 6).

Tabelle 7: NT-proBNP-Werte im Vergleich

NTproBNP Gruppen	NTproBNP (in pg/mL)	ACS-Gruppe (%)	Kein-ACS-Gruppe (%)	Gesamt (Kumulativ%)
1	1 – 125	13 (6,8%)	11 (5,7%)	24 (12,5%)
2	126 – 300	9 (4,7%)	21 (11%)	30 (28,1%)
3	301 – 450	6 (3,1%)	16 (8,3%)	22 (39,5%)
4	451 – 900	10 (5,2%)	12 (6,2%)	22 (51%)
5	901 – 1800	13 (6,8%)	14 (7,3%)	27 (65%)
6	> 1800	44 (22,9%)	23 (12%)	67 (35%)
Total		95 (49,5%)	97 (50,5%)	192 (100%)

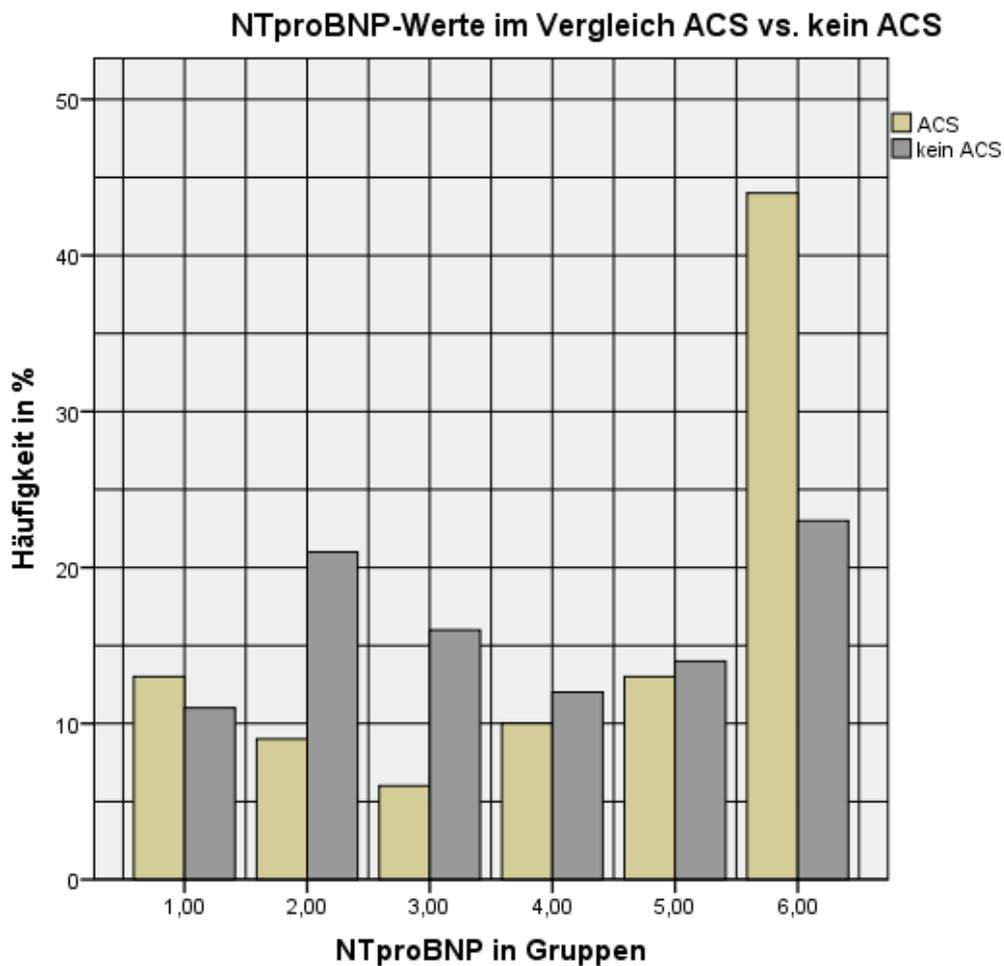


Abbildung 6: NT-proBNP-Werte im Vergleich ACS vs. kein ACS

### 4.1.3. Altersabhängigkeit

Wir prüften, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Höhe der gemessenen NT-proBNP-Werte bestand. Hierbei zeigte sich die Höhe des NT-proBNP-Wertes tendenziell altersabhängig, eine statistische Signifikanz konnte allerdings nicht gefunden werden ( $p=0,07$ ) (Abbildung 7).

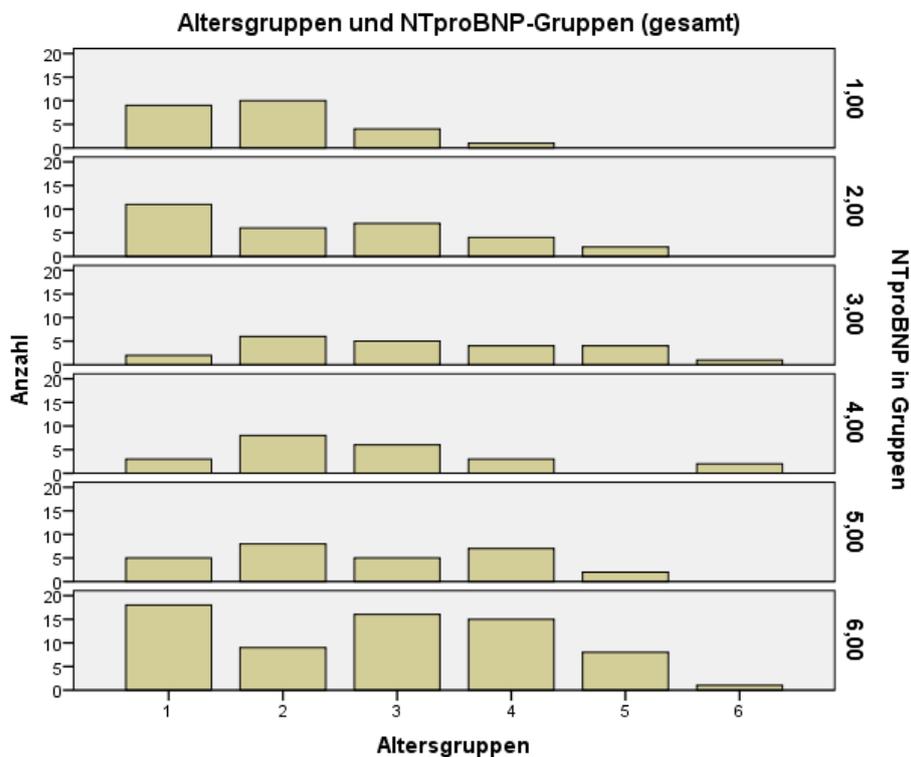


Abbildung 7: Altersgruppen und NT-proBNP-Gruppen (gesamt)

Im Folgenden wurden die Patienten der ACS-Gruppe betrachtet. Hierbei ließ sich allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Höhe der gemessenen NTproBNP-Werte nachweisen ( $p=0,5$ ) (Abbildung 8).

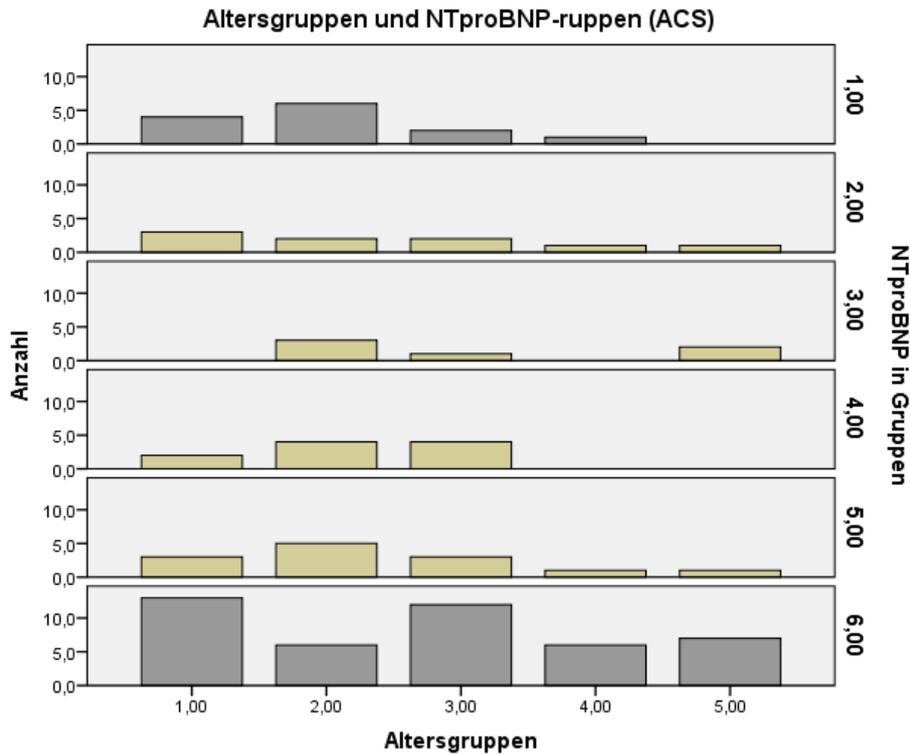


Abbildung 8: Altersgruppen und NT-proBNP-Gruppen (ACS)

#### 4.1.4. Geschlechterspezifische Unterschiede

Bezüglich des Geschlechtes und der Höhe des NT-proBNP-Wertes zeigte sich weder im Gesamtkollektiv ( $p=0,23$ ) noch in der ACS-Gruppe ( $p=0,4$ ) ein Zusammenhang. Bei Betrachtung des Gesamtkollektivs boten die eingeschlossenen Patientinnen im Mittel einen Wert von 3589,2 pg/mL, der Median lag bei 640 pg/mL. Die männlichen Probanden zeigten ein im Mittel ein NT-proBNP von 3937,2 pg/mL, der Median lag bei 1040 pg/mL. Im Mittel lag das NT-proBNP bei den weiblichen Studienteilnehmerinnen der ACS-Gruppe bei 4920 pg/mL, der Median lag bei 1535 pg/mL. Bei den männlichen Patienten lag der Mittelwert bei 4910,06 pg/mL und der Median bei 2017,5 pg/mL.

#### 4.1.5. Gewicht

Die gemessenen NT-proBNP-Werte zeigten ebenfalls keinen statistischen Zusammenhang mit der Höhe des BMI ( $p=0,56$ ) des Gesamtkollektivs. Dies

bestätigte sich auch in der ACS-Gruppe ( $p=0,39$ ). Allerdings lässt sich, werden die Werte graphisch aufgetragen ein Trend erkennen. Hierzu teilten wir die berechneten BMI-Werte in vier Gruppen ein und trugen diese gegen die NT-proBNP-Gruppen auf. Dabei zeigt sich, dass die Patienten der höheren BMI-Gruppen tendenziell eher niedrigere NT-proBNP-Werte aufwiesen (Tabelle 8, Abbildung 9a und 9b).

Tabelle 8: Verteilung des BMI in Gruppen

BMI-Gruppen	BMI	ACS-Gruppe	Gesamt
1	15-20	4	10
2	21-26	19	43
3	27-30	35	66
4	> 30	37	73
Total		95	192

Wir untersuchten weiterhin, ob sich bei dem Vergleich der NT-proBNP-Werte bei übergewichtige Patienten ( $BMI > 30$ ) zu den normal- bzw. weniger übergewichtigen Patienten Unterschiede feststellen lassen. Die übergewichtigen Patienten des Gesamtkollektivs zeigten im Mittel ein NT-proBNP von 3600,183 pg/mL, der Median lag bei 713 pg/ml. Die anderen BMI-Gruppen gemeinsam betrachtet boten einen mittleren Wert von 4019,1 pg/mL. In der ACS-Gruppe beobachteten wir einen Wert von 4218,6 pg/mL, der Median lag bei 1817 pg/mL. Die anderen BMI-Gruppen zeigten ein mittleres NT-proBNP von 6132,2 pg/mL, der Median lag bei 1651 pg/mL.

BMI - Gruppen (gesamt)

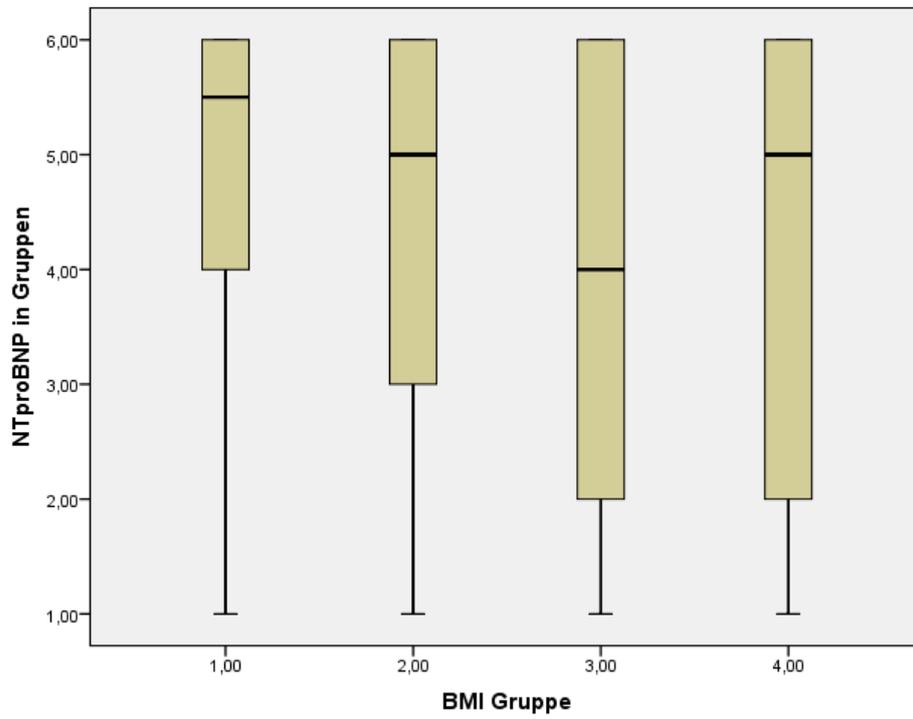


Abbildung 9a: BMI-Gruppen (gesamt)

BMI - Gruppen (ACS)

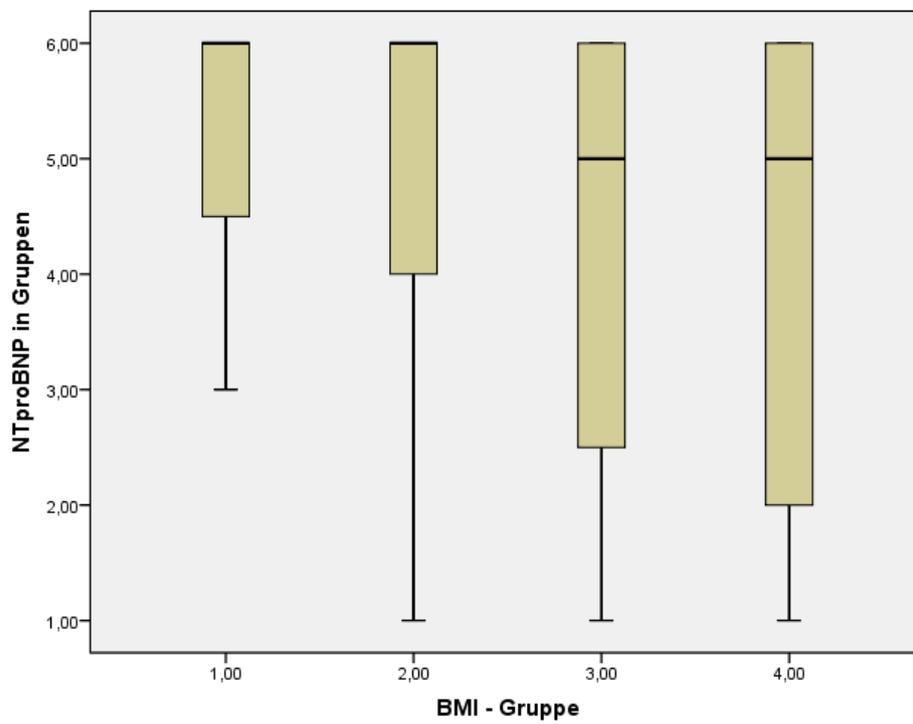


Abbildung 9b: BMI-Gruppen (ACS)

#### 4.1.6. Vorerkrankungen

Eine Korrelation zwischen dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und der Höhe des gemessenen NT-proBNP-Wertes konnte im gesamten Studienkollektiv ( $p = 0,25$ ) und in der Nicht-ACS-Gruppe ( $p = 0,18$ ) nicht gefunden werden. In der ACS-Gruppe lässt sich tendenziell ein Zusammenhang zwischen NT-proBNP und einer arteriellen Hypertonie vermuten ( $p = 0,07$ ).

Wir untersuchten, ob bei Patienten, bei denen zu einem früheren Zeitpunkt eine Koronarangiographie durchgeführt worden war allgemein ein höheres NT-proBNP festgestellt werden konnte. Diese Hypothese wurde allerdings widerlegt (Gesamtkollektiv  $p=0,95$ , ACS-Gruppe  $p= 0,96$ ).

Bei Patienten, die berichteten, in den zwei Wochen vor Aufnahme bereits einmal thorakale Beschwerden gehabt zu haben, zeigt sich in der Nicht-ACS-Gruppe ein Zusammenhang mit der Höhe des NT-proBNP-Wertes ( $p = 0,03$ ). Dies lässt sich dagegen nicht für die gesamte Patientengruppe nachweisen ( $p = 0,6$ ). Auch in der ACS-Gruppe findet sich dieser Zusammenhang nicht ( $p = 0,9$ ).

Auch bei Patienten, die bereits in der Vergangenheit einen Herzinfarkt erlitten hatten, ließ sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe der bestimmten NT-proBNP-Werte finden. Dies gilt für alle Studienpatienten ( $p = 0,46$ ) sowie für die ACS-Gruppe und die Nicht-ACS-Gruppe ( $p=0,92$  resp.  $p= 0,54$ ).

Bei den Patienten, die bei Aufnahme Herzrhythmusstörungen angaben, lässt sich feststellen, dass bei diesen Personen im Allgemeinen höhere NT-proBNP-Werte gemessen wurden. Diese Beobachtung lässt sich sowohl im gesamten Kollektiv ( $p < 0,05$ ) als auch in der ACS-Gruppe ( $p < 0,05$ ) und die Nicht-ACS-Gruppe ( $p = 0,03$ ) belegen (Abbildung 10a und 10b).

Bei Patienten mit bekannten Herzklappenerkrankungen zeigte sich bei der Betrachtung des gesamten Studienkollektivs ein Zusammenhang zu höheren NT-proBNP-Werten ( $p=0,03$ ), dieser konnte jedoch weder in der ACS-Gruppe ( $p = 0,24$ ) noch in der Nicht-ACS-Gruppe nachgewiesen werden ( $p=0,38$ ).

Die NT-proBNP-Werte der pulmonal vorerkrankten Personen (Asthma/COPD) zeigten im Gesamtkollektiv einen Zusammenhang mit der Vorerkrankung ( $p = 0,05$ ). Dies lässt sich jedoch weder in der ACS-Gruppe ( $p = 0,27$ ) noch in der Nicht-ACS-Gruppe ( $p = 0,14$ ) nachweisen.

Das Vorliegen eines Diabetes Mellitus Typ II zeigt in der Betrachtung des gesamten Patientengutes sowie in der Nicht-ACS-Gruppe einen Zusammenhang mit der Höhe des NT-proBNP-Wertes ( $p < 0,01$  resp.  $p = 0,01$ ). Dies lässt sich in der ACS-Gruppe nicht nachweisen ( $p = 0,28$ ). Die Gruppe der aktiven Raucher zeigt in der ACS-Gruppe ein signifikant erhöhten NT-proBNP-Wert ( $p = 0,02$ ). Dieser Zusammenhang findet sich hingegen weder im Gesamtkollektiv ( $p = 0,13$ ) noch in der Nicht-ACS-Gruppe. Alle weiteren Vordiagnosen zeigten keinen Zusammenhang mit dem NT-proBNP-Wert (Tabelle 9).

Tabelle 9: NT-proBNP und Vorerkrankungen

Vordiagnose	ACS-Gruppe	Nicht-ACS-Gruppe	Gesamt
Arterielle Hypertonie	$p = 0,07$	$p = 0,18$	$p = 0,25$
Bekannte KHK	$p = 0,66$	$p = 0,06$	$p = 0,48$
Z.n. Myokardinfarkt	$p = 0,61$	$p = 0,54$	$p = 0,46$
Z.n. PCI	$p = 0,96$	$p = 0,34$	$p = 0,95$
pAVK	$p = 0,407$	$p = 0,7$	$p = 0,28$
Arrhythmien	$p < 0,01$	$p = 0,03$	$p < 0,01$
Herzklappenerkrankungen	$p = 0,24$	$p = 0,38$	$p = 0,03$
Diabetes mellitus Typ II	$p = 0,28$	$p = 0,01$	$p < 0,01$
COPD/Asthma	$p = 0,27$	$p = 0,14$	$p = 0,05$
Z.n. Pneumonie	$p = 0,23$	$p = 0,26$	$p = 0,32$
Z.n. Thrombembolie	$p = 0,26$	$p = 0,69$	$p = 0,78$
Aktiver Raucher	$p = 0,02$	$p = 0,5$	$p = 0,13$

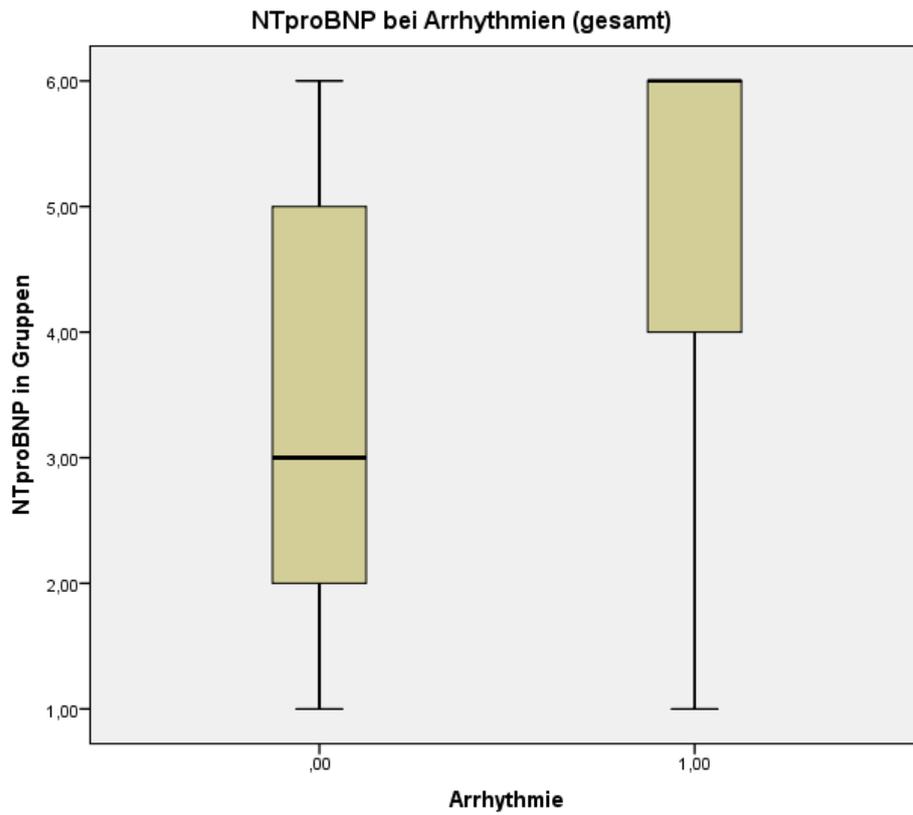


Abbildung 10a: NT-proBNP bei Arrhythmien (gesamt)

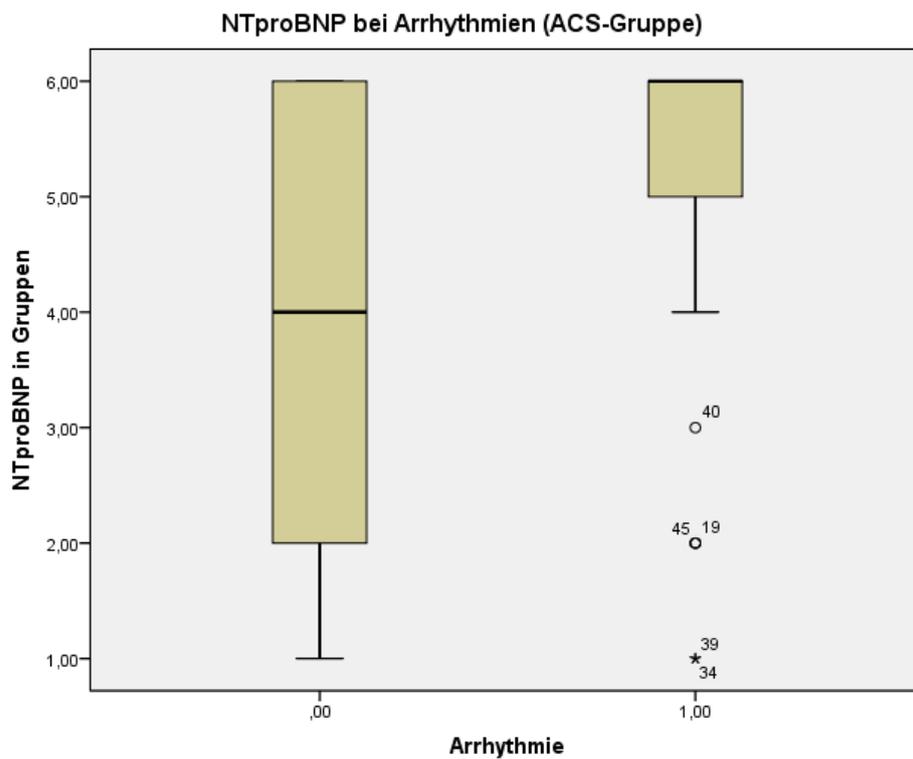


Abbildung 10b: NT-proBNP bei Arrhythmien (ACS)

#### 4.1.7. Akute Beschwerden

Bezüglich der Symptome lässt sich sagen, dass sich ein Zusammenhang des NT-proBNP-Wertes und der von den Patienten beklagten Dyspnoe nachweisen lässt. Dies lässt sich vor allem für das Gesamtkollektiv belegen ( $p < 0,01$ ), gilt aber auch für die Nicht-ACS-Gruppe ( $p = 0,02$ ).

Bei Patienten, die bei Aufnahme über thorakale Beschwerden klagten zeigt sich in der Gesamtgruppe keine Korrelation mit der Höhe der NT-proBNP-Werte ( $p = 0,82$ ), allerdings lässt sich dies für die ACS-Gruppe feststellen ( $p = 0,04$ ).

Der NT-proBNP-Wert zeigte keinen Zusammenhang mit Symptomen wie eine stattgehabte Synkope, Husten oder Auswurf (Tabelle 10).

Tabelle 10: NT-proBNP und Symptome

Symptom	ACS-Gruppe	Nicht-ACS-Gruppe	Gesamt
Dyspnoe	$p = 0,16$	$p = 0,02$	$p < 0,01$
Thoraxschmerzen	$p = 0,04$	$p = 0,42$	$p = 0,82$
Synkope	$p = 0,61$	$p = 0,4$	$p = 0,82$
Husten	$p = 0,39$	$p = 0,24$	$p = 0,08$
Auswurf	$p = 0,28$	$p = 0,7$	$p = 0,62$

#### 4.1.8. Klinische Untersuchungsergebnisse

Weder im betrachteten Patientengesamtkollektiv noch in der ACS-Gruppe lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von peripheren Ödemen und der Höhe des gemessenen NT-proBNP-Werte nachweisen ( $p = 0,2$  und  $p = 0,4$ ).

Bei Patienten, bei denen im Rahmen der klinischen Untersuchung pulmonal feuchte Rasselgeräusche auskultiert wurden, zeigte sich ein Zusammenhang mit dem gemessenen NT-proBNP für das Gesamtkollektiv ( $p = 0,02$ ), nicht aber in der ACS-Gruppe ( $p = 0,5$ ) oder der Nicht-ACS-Gruppe ( $p = 0,4$ ). Es konnte allerdings ein Zusammenhang zwischen trockenen Rasselgeräuschen und der Höhe des NT-

proBNP-Wertes festgestellt werden. Dies gilt für die Nicht-ACS-Gruppe ( $p = 0,024$ ) und tendenziell auch für das gesamte Kollektiv ( $p = 0,07$ ). Dieser Zusammenhang konnte für die ACS-Gruppe nicht gezeigt werden ( $p = 0,4$ ).

Zeigten sich bei Untersuchung Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose, war in der ACS-Gruppe ein Zusammenhang mit der Höhe des NT-proBNP-Wertes feststellbar ( $p = 0,03$ ). Dies ließ sich für das gesamte Patientenkollektiv ( $p = 0,5$ ) und die Nicht-ACS-Gruppe ( $p = 0,77$ ) nicht feststellen.

Alle anderen körperlichen Untersuchungsergebnisse zeigten keinerlei Zusammenhang mit dem NT-proBNP-Wert (Tabelle 11).

Tabelle 11: NT-proBNP und klinische Untersuchungsergebnisse

Klinischer Befund	ACS-Gruppe	Nicht-ACS-Gruppe	Gesamt
Herzgeräusche	$p = 0,7$	$p = 0,91$	$p = 0,26$
Ödeme	$p = 0,2$	$p = 0,4$	$p = 0,14$
Feuchte Rasselgeräusche	$p = 0,5$	$p = 0,09$	$p = 0,02$
Trockene Rasselgeräusche	$p = 0,4$	$p = 0,024$	$p = 0,07$
Abdominelle Abwehrspannung	$p = 0,94$	$p = 0,43$	$p = 0,516$
Zeichen einer tiefen Beinvenenthrombose	$p = 0,03$	$p = 0,77$	$p = 0,5$

#### 4.1.9. Laborchemische Untersuchungen

Insgesamt konnte bei keinem der bestimmten Laborparameter ein Zusammenhang mit dem gemessenen NT-proBNP gefunden werden.

Da in zahlreichen Studien ein Zusammenhang zwischen dem Serumkreatinin und dem NT-proBNP beschrieben wird, wurde diese Kombination besonders beleuchtet. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Kreatininwerten und dem NT-proBNP konnte in keiner der beiden Gruppen belegt werden ( $p=0,91$  und  $p=0,96$ ) (Tabelle 12).

Tabelle 12: NT-proBNP und Aufnahmelabor

Laborparameter	ACS-Gruppe	Nicht-ACS-Gruppe	Gesamt
Kreatinin	p = 0,91	p = 0,65	p = 0,96
Glucose	p = 0,69	p = 0,63	p = 0,92
Natrium	p = 0,95	p = 0,19	p = 0,58
Kalium	p = 0,84	p = 0,75	p = 0,93
Kalzium	p = 0,66	p = 0,82	p = 0,81
C-reaktives Protein	p = 0,5	p = 0,46	p = 0,35
Troponin T	p = 0,96	p = 0,77	p = 0,96
Hämoglobin	p = 0,74	p = 0,19	p = 0,34
Leukozyten	p = 0,47	p = 0,11	p = 0,43

#### 4.1.10. Medikation bei Aufnahme

Um einen Vergleich zwischen dem Gesamtkollektiv und der ACS-Gruppe ziehen zu können, wurden die p-Werte für die jeweilige Gruppe einzeln berechnet. p1 bezieht sich auf das Gesamtkollektiv, p2 immer nur auf die Patienten der ACS-Gruppe.

Zur Auswertung wurden einige der verabreichten Medikamente in Gruppen eingeteilt.

Die Gruppe der Antikoagulantien umfasst ASS, Clopidogrel, orale Antikoagulantien wie z.B. Marcumar und niedermolekulares sowie unfraktioniertes Heparin.

Bei Patienten, welche bei Aufnahme antikoaguliert waren, zeigten sich in beiden Gruppen keine signifikant höheren NT-proBNP-Werte (p1=0,44, p2=0,42).

Die Gruppe der Antihypertensiva setzt sich aus Betablockern, ACE-Hemmern, AT1-Blockern, Calciumantagonisten und Nitraten zusammen. Wir beobachteten, dass bei Patienten des gesamten Kollektivs, welche mit Antihypertensiva behandelt wurden, höhere NT-proBNP-Werte bestimmt wurden (p1 = 0,02). Dies konnte für die Gruppe der ACS-Patienten nicht festgehalten werden (p2 = 0,77).

Diuretika in der Hausmedikation zeigten bei Betrachtung des gesamten Kollektivs einen Zusammenhang ( $p_1 = 0,05$ ), in der ACS-Gruppe ließ sich jedoch kein Einfluss auf die Höhe des NT-proBNP-Wertes feststellen ( $p_2 = 0,58$ ). In der Gruppe der Nicht-ACS-Patienten hingegen konnte ebenfalls ein Zusammenhang festgestellt werden ( $p = 0,04$ ).

Die Therapie mit oralen Steroiden zeigt sich von der Höhe des bestimmten NT-proBNP-Wertes unabhängig ( $p_1 = 0,67$ ,  $p_2 = 0,95$ ). Gleiches gilt für inhalative Steroide ( $p_1 = 0,33$ ,  $p_2 = 0,26$ ) und Theophyllin in der häuslichen Medikation ( $p_1 = 0,81$ ,  $p_2 = 0,09$ ). Wurden die Patienten mit Betamimetika behandelt, zeigte sich bei Betrachtung des Gesamtkollektivs ein tendenzieller Zusammenhang ( $p_1 = 0,06$ ). Dieser ließ sich für die ACS-Gruppe nicht finden ( $p_2 = 0,22$ ).

Auch der Einsatz von Opioidanalgetika beeinflusst den NTproBNP-Wert in unseren Untersuchungen nachweislich nicht ( $p_1 = 0,39$ ,  $p_2 = 0,41$ ). Ähnliches gilt für nichtsteroidale Analgetika ( $p_1 = 0,27$ ,  $p_2 = 0,22$ ).

Wurden die Patienten antidiabetisch behandelt (Insulin und orale Antidiabetika) waren die NT-proBNP-Werte bei Betrachtung des Gesamtkollektivs höher als bei den unbehandelten Patienten ( $p_1 = 0,04$ ). Diese Beobachtung konnte für die Gruppe der ACS-Patienten nicht bestätigt werden ( $p_2 = 0,49$ ).

Eine antibiotische Therapie beeinflusste den NT-proBNP-Wert der Probanden nicht ( $p_1 = 0,88$ ,  $p_2 = 0,95$ ) (Tabelle 13).

Tabelle 13: NT-proBNP und Vormedikation

Vormedikation	ACS-Gruppe	Nicht-ACS-Gruppe	Gesamt
Antikoagulation	p = 0,44	p = 0,59	p = 0,42
Antihypertensiva	p = 0,77	p = 0,12	p = 0,02
Diuretika	p = 0,58	p = 0,04	p = 0,05
Steroide oral	p = 0,95	p = 0,25	p = 0,67
Steroide inhalativ	p = 0,26	p = 0,18	p = 0,33
Beta-2-Mimetika	p = 0,22	p = 0,52	p = 0,06
Andere Bronchodilatoren	p = 0,22	p = 0,87	p = 0,28
Theophyllin	p = 0,09	p = 0,41	p = 0,81
Analgetika (Opioide)	p = 0,41	p = 0,45	p = 0,39
NSAIDs	p = 0,22	p = 0,54	p = 0,27
Antidiabetika	p = 0,49	p = 0,12	p = 0,04
Antibiotika	p = 0,95	p = 0,87	p = 0,88

#### 4.1.11. Medikation in der Notfallaufnahme

Die in der Notaufnahme verabreichte Medikation wurde gesondert betrachtet. Hier stellte sich allerdings umgekehrt die Frage, ob ein hoher NT-proBNP-Wert die Applikation bestimmter Substanzen wahrscheinlicher machte oder unbeeinflusst ließ.

Die Verabreichung blutverdünnender Medikamente zeigte sich von den NT-proBNP-Werten unbeeinträchtigt ( $p_1 = 0,56$ ,  $p_2 = 0,35$ ).

Der NT-proBNP-Wert zeigte bei der Betrachtung des gesamten Patientengutes einen deutlichen Einfluss auf den Einsatz von antihypertensiven Substanzen ( $p = 0,02$ ), bei Betrachtung der ACS-Gruppe war dieser Einfluss allerdings nicht auszumachen ( $p = 0,32$ ).

Der Einsatz von Diuretika in der Notaufnahme zeigte sich vom NT-proBNP-Wert unabhängig ( $p_1 = 0,18$ ,  $p_2 = 0,39$ ).

Orale Steroide wurden unabhängig vom NT-proBNP-Wert verabreicht ( $p_1 = 0,64$ ,  $p_2 = 0,26$ ). Dies galt auch für inhalative Steroide ( $p_1 = 0,18$ ,  $p_2 = 0,95$ ).

Theophyllin wurde in der Notaufnahme bei Patienten der ACS-Gruppe nicht appliziert, daher erfolgte diesbezüglich keine weitere Berechnung. In der Betrachtung des gesamten Kollektivs zeigte sich kein Zusammenhang ( $p_1 = 0,58$ ).

Der Einsatz von Betamimetika wurde durch die Ergebnisse der Laboranalyse nicht beeinflusst ( $p_1 = 0,19$ ,  $p_2 = 0,27$ ). Gleiches gilt für andere Bronchodilatoren ( $p_1 = 0,58$ ,  $p_2 = 0,95$ ).

Das Verabreichen von Opioidanalgetika beeinflusst den NTproBNP-Wert in unseren Untersuchungen nachweislich nicht ( $p_1 = 0,98$ ,  $p_2 = 0,93$ ). Dies gilt auch für den Einsatz von NSAIDs ( $p_1 = 0,52$ ,  $p_2 = 0,77$ ).

Wurden die Patienten antidiabetisch behandelt (Insulin und orale Antidiabetika) waren die NT-proBNP-Werte bei Betrachtung des Gesamtkollektivs höher als bei den unbehandelten Patienten ( $p = 0,03$ ). Diese Beobachtung konnte für die Gruppe der ACS-Patienten nicht bestätigt werden ( $p = 0,2$ ).

Bei erhöhten NT-proBNP-Werten wurden in beiden Gruppen deutlich häufiger Antibiotika verabreicht ( $p_1 < 0,01$ ,  $p_2 = 0,03$ ). Dies gilt auch für die Nicht-ACS-Gruppe ( $p < 0,01$ ) (Tabelle 14).

Tabelle 14: NT-proBNP und Medikation in der Notaufnahme

Medikation in der Notaufnahme	ACS-Gruppe	Nicht-ACS-Gruppe	Gesamt
Antikoagulation	p = 0,35	p = 0,05	p = 0,56
Antihypertensiva	p = 0,32	p = 0,06	p = 0,02
Diuretika	p = 0,39	p = 0,25	p = 0,18
Steroide oral	p = 0,26	p = 0,21	p = 0,64
Steroide inhalativ	p = 0,95	p = 0,08	p = 0,18
Beta-2-Mimetika	p = 0,27	p = 0,05	p = 0,19
Andere Bronchodilatoren	p = 0,95	p = 0,66	p = 0,58
Theophyllin	n.d.	p = 0,25	p = 0,58
Analgetika (Opioide)	p = 0,93	p = 0,88	p = 0,98
NSAIDs	p = 0,77	p = 0,17	p = 0,52
Antidiabetika	p = 0,2	p = 0,14	p = 0,03
Antibiotika	p = 0,034	p < 0,01	p < 0,01

#### 4.1.12. Aufnahmeverhalten

Insgesamt konnte beobachtet werden, dass unter Berücksichtigung des Gesamtkollektivs die NT-proBNP-Werte bei den letztendlich aufgenommenen Patienten insgesamt höher waren. Dieser Unterschied erwies sich aber als statistisch nicht signifikant ( $p=0,12$ ) (Abbildung 10a: 0 = keine stationäre Aufnahme, 1 = stationäre Aufnahme).

In der Analyse der ACS-Gruppe konnte hingegen ein statistisch relevanter Unterschied gefunden werden ( $p = 0,02$ ). Hier wurden Patienten mit einem hohen NT-proBNP also deutlich häufiger stationär aufgenommen als solche mit einem niedrigeren NT-proBNP. In der Nicht-ACS-Gruppe hingegen konnte kein Zusammenhang gefunden werden ( $p = 0,27$ ) (Abbildung 11b: 0 = keine stationäre Aufnahme, 1 = stationäre Aufnahme).

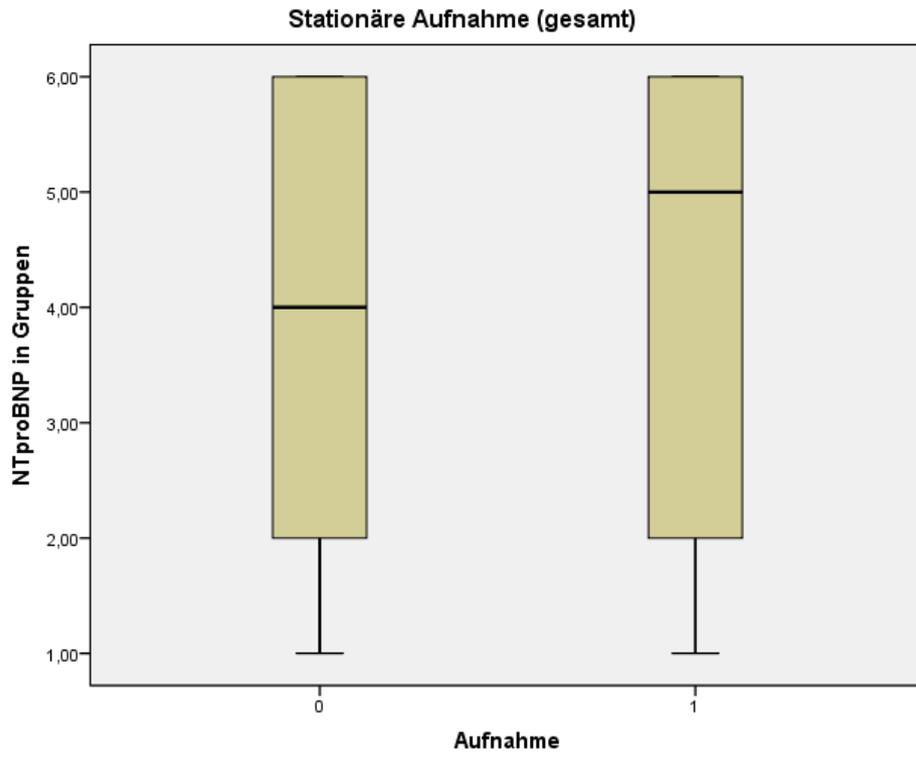


Abbildung 11a: Stationäre Aufnahme (gesamt)

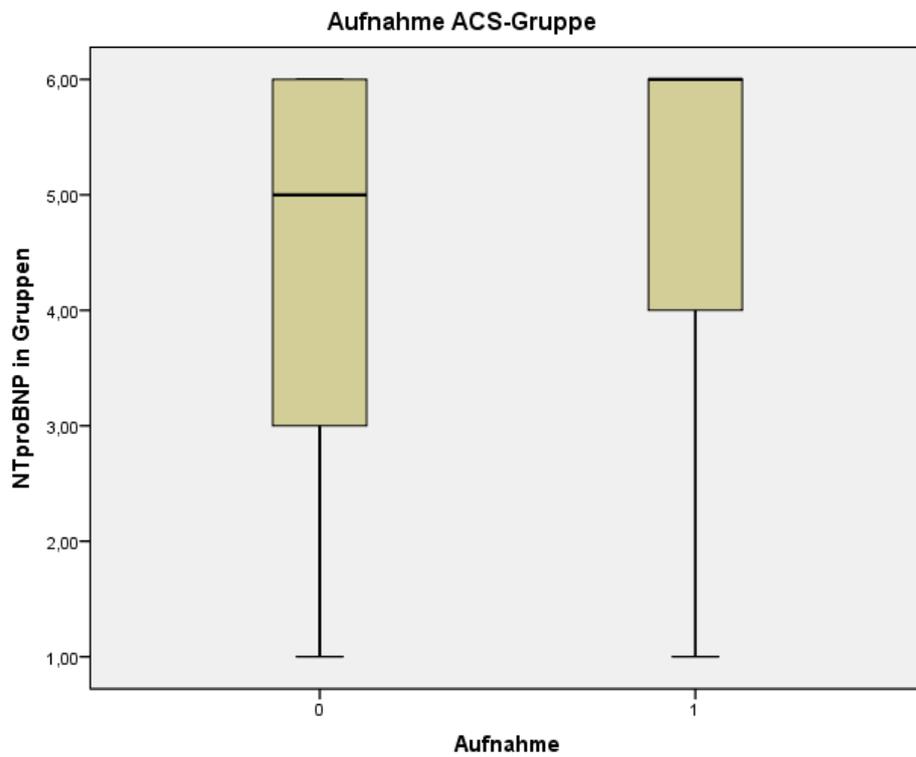


Abbildung 11b: Aufnahme ACS-Gruppe

## **4.2. Einfluss der Verblindung der NT-proBNP-Werte**

Nun stellt sich die Frage nach dem Einfluss der Verblindung der NT-proBNP-Werte auf die in der Notaufnahme verordneten Medikamente und die Durchführung apparativer Diagnostik.

### **4.2.1. Medikamentenverordnung**

Bezüglich der Verordnung oraler Steroide wurde sowohl bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektives als auch in der ACS-Gruppe beobachtet, dass Patienten mit nicht gezeigten NT-proBNP-Werten weniger orale Steroide erhielten als die Patienten, bei denen das NT-proBNP bekannt war ( $p_1 = 0,03$ ,  $p_2 = 0,04$ ).

Alle anderen Medikamente zeigten sich von der Verblindung unabhängig.

### **4.2.2. Apparative Diagnostik**

Bezüglich der apparativen Diagnostik lässt sich festhalten, dass bezüglich der Anordnung verschiedener Untersuchungen (Röntgen-Thorax, CT-Thorax, transthorakales Echo, transoesophageales Echo, Stress-Echo, Kardio-MRT, Herzkatheteruntersuchung, Bronchoskopie, Spirometrie, Abdomensonographie) bei gezeigtem bzw. verblindetem NT-proBNP-Wert sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der ACS-Gruppe kein Zusammenhang besteht.

Die Höhe des NT-pro-BNP-Wertes unabhängig von der Verblindung zeigte bei Betrachtung des Gesamtkollektivs einen Zusammenhang mit der Anordnung von Röntgen-Thorax ( $p < 0,05$ ). In der ACS-Gruppe zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang mit der Anordnung von Röntgenbildern ( $p < 0,05$ ).

Das Anordnungsverhalten bei allen anderen apparativen diagnostischen Methoden zeigte sich von der Höhe des NT-proBNP-Wertes unabhängig.

### 4.2.3. Aufnahmeverhalten

Nun stellte sich die Frage, ob sich die ärztlichen Kollegen bezüglich der Entscheidung für oder gegen eine stationäre Aufnahme von den gezeigten bzw. nicht gezeigten NT-proBNP-Werten beeinflussen ließen. Sowohl unter Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs als auch bei Betrachtung der ACS-Gruppe lässt sich kein statistisch relevanter Unterschied im Aufnahmeverhalten feststellen ( $p=0,28$  resp.  $p=0,35$ ). Auch in der nicht-ACS-Gruppe konnte kein Unterschied festgestellt werden ( $p = 0,55$ ) (Abbildung 12).

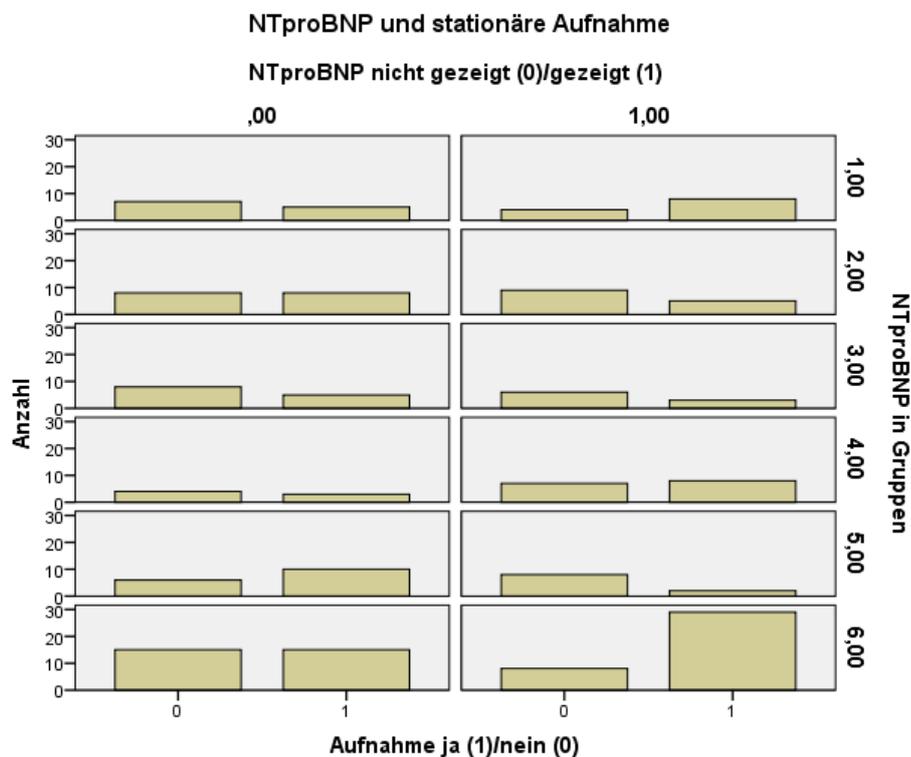


Abbildung 12: NT-proBNP und stationäre Aufnahme

Ergänzend führten wir eine ROC-Analyse für die NT-proBNP-Werte als Prädiktor für die stationäre Aufnahme unabhängig von der Verblindung durch. Bei Untersuchung des Gesamtkollektivs wurde die Fläche unter der Kurve (AUC) mit 0,601 berechnet. Bei Betrachtung der ACS-Gruppe wurde die AUC mit 0,5308 berechnet. Somit scheint dieser Test weder für die gesamte Studienpopulation noch für die kardial vorbelasteten Patienten geeignet, um die Aufnahmewahrscheinlichkeit vorherzusagen (Abbildung 13a und 13b).

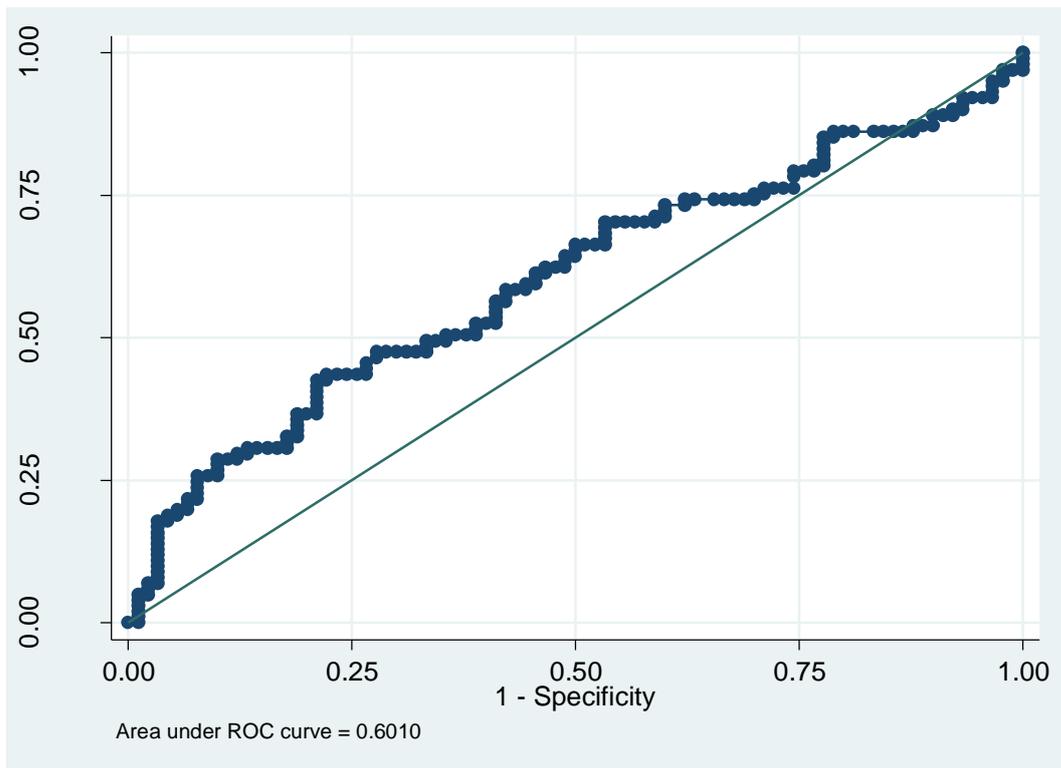


Abbildung 13a: NT-proBNP als Prädiktor für die stationäre Aufnahme (gesamt)

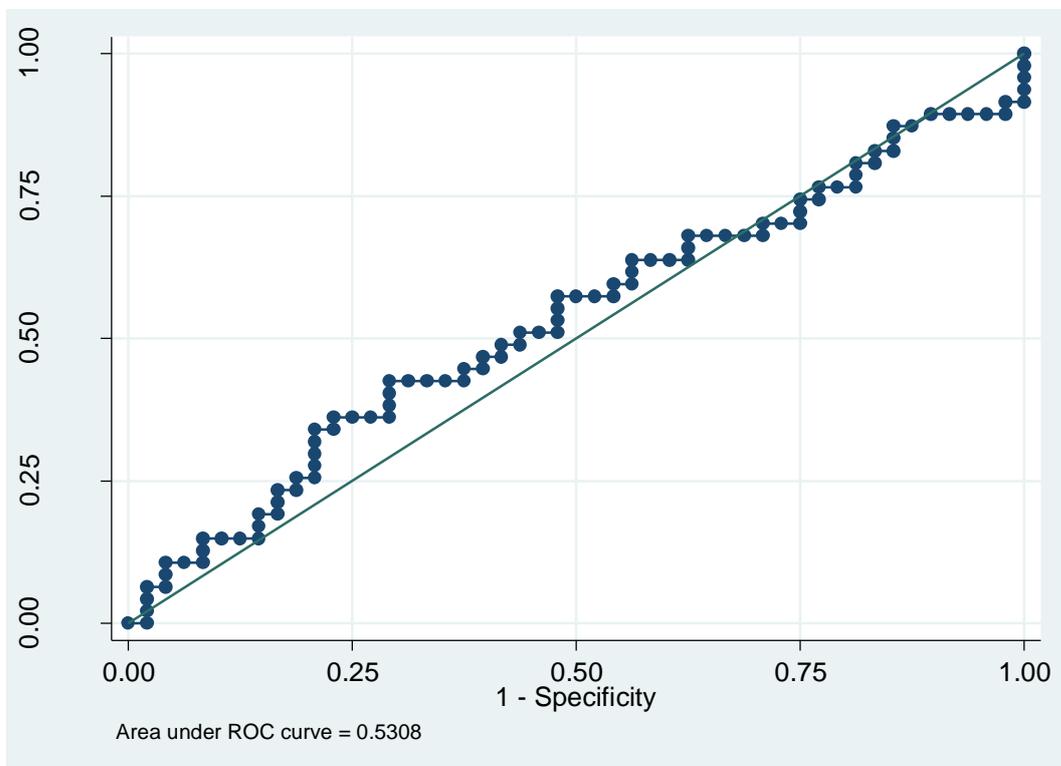


Abbildung 13b: NT-proBNP als Prädiktor für die stationäre Aufnahme (ACS-Gruppe)

### 4.3. Änderung der Aufnahme­diagnose

Wir untersuchten, ob sich die Aufnahme­diagnosen von den Entlassungsdiagnosen unterschieden und setzten dies in Zusammenhang mit den gezeigten bzw. nicht gezeigten NT-proBNP-Werten. Hierbei zeigte sich für das gesamte Kollektiv ein p-Wert von 0,12, somit lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen. Gleiches gilt für die Patienten der ACS-Gruppe, hier lag der p-Wert bei 0,88.

Ergänzend führten wir eine ROC-Analyse für die Fragestellung, wie sensitiv bzw. spezifisch der NT-proBNP-Wert unabhängig von der Verblindung die eine Änderung der Aufnahme­diagnose vorhersagt. Wie im unten stehenden Schaubild veranschaulicht liegt die Area under ROC bei 0,5658. Somit ist dieser Test nicht geeignet um die Änderung der Diagnose vorauszusagen (Abbildung 14).

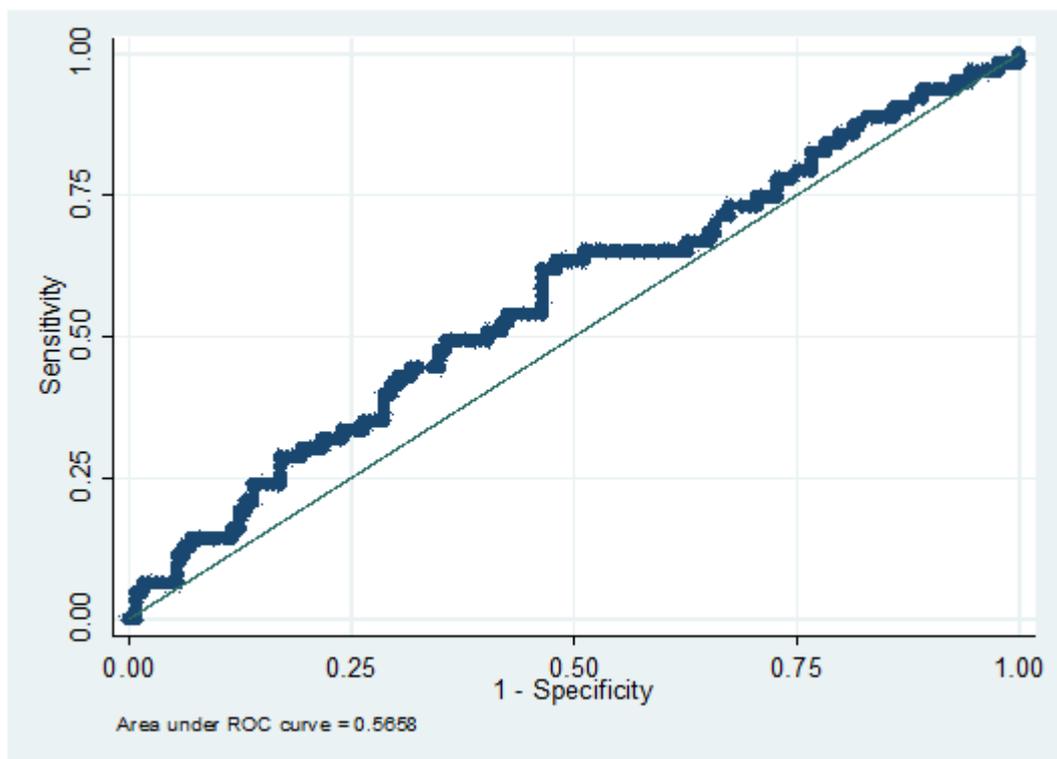


Abbildung 14: Verblindung und Aufnahmeverhalten

#### 4.4. Mortalität

Zum Studienprotokoll gehörte ein Follow-up nach 6 Monaten. Hierbei wurde eruiert, wie viele der in die Studie eingeschlossenen Patienten noch lebten und wie viele bereits verstorben waren. Betrachtet man das Gesamtkollektiv waren insgesamt 19 Patienten zum Zeitpunkt des Follow-Ups verstorben. Das entspricht 9,83%. In der ACS-Gruppe waren 8 Patienten verstorben (7,6%).

Wir untersuchten im Folgenden, ob NT-proBNP ein guter Prädiktor in Bezug auf die Mortalität der Patienten darstellt. Hierzu führten wir eine ROC-Analyse durch. Die AUC des Gesamtkollektives wurde mit 0,6337 berechnet, in der ACS-Gruppe lag die AUC bei 0,666. Somit ist das NT-proBNP kein verlässlicher Marker für die Abschätzung des Gesamtüberlebens (Abbildung 15).

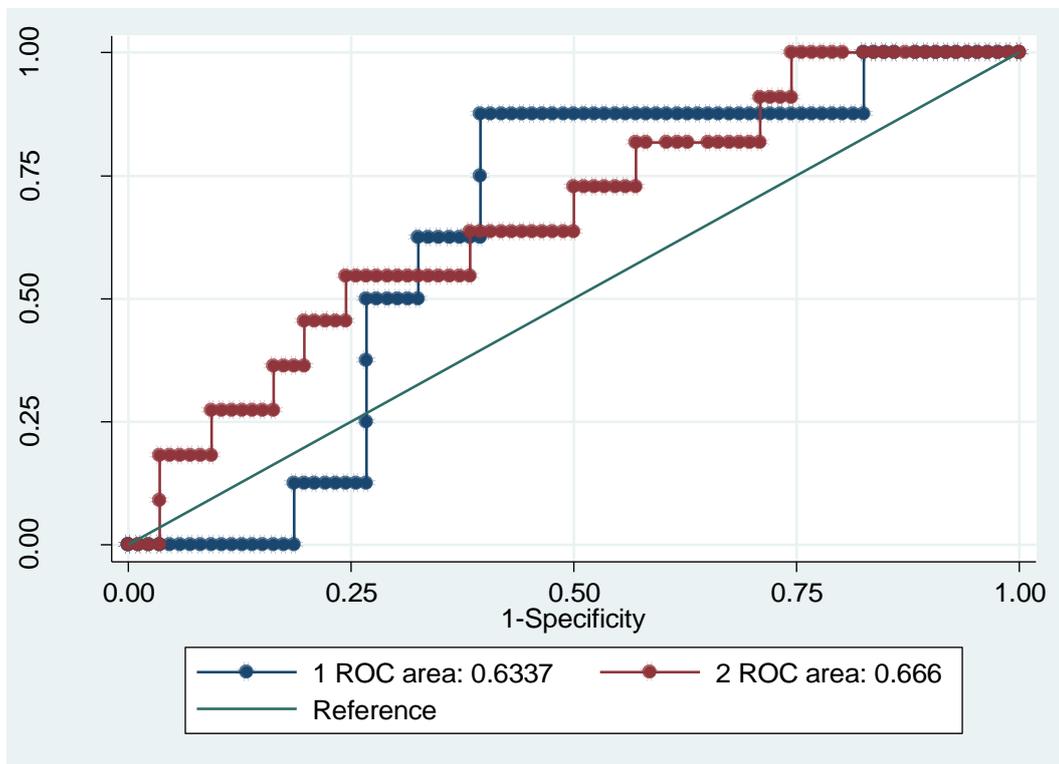


Abbildung 15: Gesamtüberleben

#### 4.5. Verweildauer

Die Patienten, die stationär aufgenommen wurden, konnten im Mittel nach 6,49 Tagen entlassen werden. Hierbei ist zu bemerken, dass drei Patienten nicht berücksichtigt werden konnten, da keine Information über die Gesamtverweildauer vorlag. In der ACS-Gruppe konnten hingegen alle Patienten berücksichtigt werden, die mittlere Verweildauer lag bei 5,59 Tage.

Im Folgenden sollte nun der Einfluss der Verblindung der NT-proBNP-Werte betrachtet werden. In der Gesamtgruppe der untersuchten Patienten blieben die Patienten, bei denen der Wert nicht gezeigt wurde im Mittel 5 Tage. Hingegen lag die mittlere Verweildauer bei den Patienten, bei denen der Wert sichtbar gemacht wurde bei 7,16 Tagen. In der ACS-Gruppe war der Unterschied nicht so deutlich aber ebenfalls nachweisbar. Hier blieben die Patienten mit verblindetem NT-proBNP-Wert im Mittel 5,34 Tage, diejenigen Patienten bei denen der Wert sichtbar war im Mittel 5,69 Tage.

Zur weiteren Analyse gruppieren wir die Kosten und untersuchten, ob ein Zusammenhang zwischen der Höhe des verblindeten resp. nicht verblindeten NT-proBNP-Werten (gruppiert) besteht. Ein solcher Zusammenhang lässt sich nur für die nicht verblindeten NT-proBNP-Werte des Gesamtkollektives finden ( $p=0,024$ ), nicht jedoch bei den Verblindeten ( $p = 0,382$ ). In der ACS-Gruppe ließ sich kein Zusammenhang finden ( $p = 0,344$  resp.  $0,078$ ) (Abbildung 16).

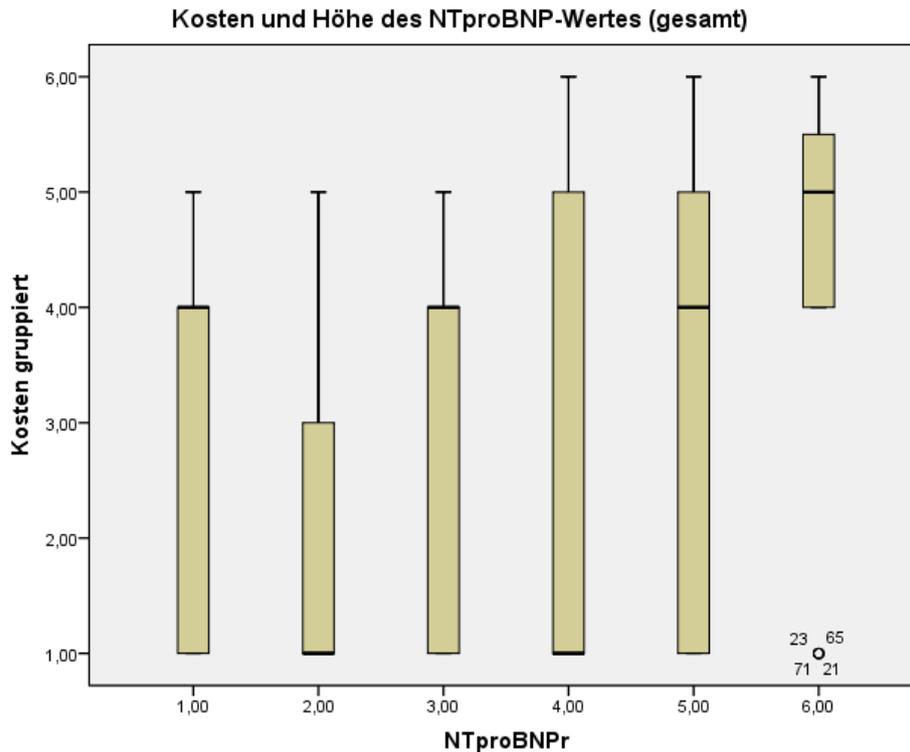


Abbildung 16: Kosten und Höhe des NT-proBNP-Wertes (gesamt)

#### 4.6. Kosten

Bezüglich der Kosten ist festzuhalten, dass bei Betrachtung des gesamten Patientengutes die Mitteilung des NT-proBNP-Wertes mit deutlich höheren Behandlungskosten verbunden scheint. Wurde der Wert dem behandelnden Arzt nicht mitgeteilt betragen die Therapiekosten im Mittel 2419,17 Euro, wurden sie ihm oder ihr hingegen mitgeteilt beliefen sich die Behandlungskosten auf im Mittel 3046,03 Euro. In der ACS-Gruppe stellte sich die Situation ähnlich dar. Auch hier waren die Behandlungskosten im Mittel höher, wenn der NT-proBNP-Wert gezeigt wurde. Bei nicht-gezeigten NT-proBNP-Werten lagen die Behandlungskosten im Mittel bei 2281 Euro, bei den Patienten, bei denen das NT-proBNP für die Ärzte sichtbar war lagen die Kosten im Mittel bei 2924,53 Euro. Als Grundlage zur Berechnung der Kosten bezogen wir uns auf eine Studie von Mueller et al. (2006).

## **5. Diskussion**

Die Bestimmung der natriuretischen Peptide im Rahmen der Diagnostik und des Therapiemonitorings bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz hat sich über die vergangenen Jahre bereits etabliert. Im Zuge der wachsenden Erfahrung treten die Stärken und Schwächen dieser Laborparameter im klinischen Alltag in Erscheinung. In verschiedenen Settings, neben der Notaufnahme im ambulanten, stationären und intensivmedizinischen Bereich unterscheiden sich die Indikation zur Bestimmung des NT-proBNPs und auch die Interpretation der gemessenen Werte. In zahlreichen Studien wurden bereits einige Aspekte diskutiert, „Stolpersteine“ bei der Interpretation wurden aufgezeigt und studientechnisch untersucht. Einige der von uns erarbeiteten Ergebnisse stehen im Widerspruch zu Ergebnissen anderer Autoren; diese Widersprüche und deren potentielle klinische Relevanz soll nun im Folgenden diskutiert werden.

Abschließend soll ein Ausblick auf mögliche Therapieoptionen unter Ausnutzung der positiven Eigenschaften der natriuretischen Peptide gegeben werden.

### **5.1. Allgemeine Betrachtungen**

#### **5.1.1 Geschlechterbezogene Unterschiede**

Loke et al. (2003) fanden einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und der Höhe der gemessenen BNP bzw. NT-proBNP-Werte in einem herzgesunden Patientenkollektiv. Frauen wiesen in dieser Studie 25% höhere BNP- bzw. NT-proBNP-Werte auf als die Männer. Loke et al. vermuten einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Östrogenspiegels und der Konzentration der gemessenen natriuretischen Peptide. Untersucht wurde dieser Zusammenhang für das BNP bereits 2002 durch Redfield et al. Die Gruppe zeigte, dass die BNP-Werte bei Frauen unter Hormonersatztherapie (HRT) um 21% höher lagen als bei Frauen ohne HRT. Im Vergleich zu den männlichen Patienten lagen die BNP-Werte bei den Patientinnen

unter HRT sogar um 99% höher. Auch die Frauen ohne HRT boten Werte, die um 64% höher lagen als die der Männer. Die BNP-Werte lagen bei den Frauen im Mittel zwischen 18 und 67 pg/mL. Die Männer wiesen im Mittel Werte zwischen 7 und 21 pg/mL auf. Zusätzlich verglich die Arbeitsgruppe die Höhe der gemessenen BNP-Werte der Frauen unter HRT und der Frauen ohne HRT in den vier Altersgruppen. Die höchsten Werte wurden bei den ältesten Patientinnen unter HRT gemessen. Die Gruppe vermutet ebenfalls einen Zusammenhang mit der Höhe des Östrogenspiegels, wobei der genaue Mechanismus bisher noch nicht abschließend geklärt ist. Weitere Studien wären an dieser Stelle sinnvoll.

Lam et al. untersuchten 2011 ebenfalls den Einfluss der Sexualhormone auf die Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide. Die Probanden wurden in fünf Gruppen unterteilt: Männer, prämenopausale Frauen mit und ohne orale Kontrazeption sowie postmenopausale Frauen mit und ohne HRT. Frauen wiesen insgesamt höhere BNP- bzw. NT-pro-BNP-Werte auf als die Männer. Die höchsten NT-proBNP-Werte wurden bei prämenopausalen Frauen gemessen, die zum Untersuchungszeitpunkt ein orales Kontrazeptivum einnahmen. Die niedrigsten Werte wurden bei den männlichen Probanden gemessen. Lam et al. vermuten einen stimulierenden Effekt des Östrogens auf die Synthese von BNP resp. NT-proBNP. Die Analyse der Werte innerhalb der Gruppe der weiblichen Studienteilnehmer ergab, dass eine höhere Östrogenkonzentration alleine als Erklärung für höhere Konzentrationen der natriuretischen Peptide nicht ausreicht. Die Gruppe vermutet, dass Testosteron einen suppressiven Effekt auf die Höhe der zirkulierenden natriuretischer Peptide hat. Je höher der im Gesamtkollektiv gemessene Testosteronspiegel war, desto niedriger waren die gemessenen BNP- bzw. NT-proBNP-Werte. Lam et al. fordern die Durchführung weiterer Studien, um diesen möglichen Zusammenhang zu überprüfen.

In dem von uns untersuchten Kollektiv konnte wider Erwarten beobachtet werden, dass die NT-proBNP-Werte der Frauen tendenziell eher niedriger waren als die der Männer, allerdings konnte letztendlich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. Dies steht im Widerspruch zu den von Redfield et al. und Lam et al. beschriebenen Zusammenhängen. Bei einem Vergleich der Ergebnisse muss allerdings beachtet werden, dass in der ersten Studie

das BNP und nicht das NT-proBNP gemessen wurde. Obwohl die Marker bezüglich ihrer diagnostischen Aussagekraft vergleichbar sind gilt dies nicht zwingend auch für den Einfluss des Sexualhormonstatus. Weitere Studien zur Klärung dieser Frage erscheinen sinnvoll. Im Vergleich zu den von Lam et al. beschriebenen Zusammenhängen muss beachtet werden, dass das Patientenkollektiv im Mittel 40 Jahre alt war und somit deutlich jünger als das von uns untersuchte Patientenkollektiv. Die Patienten waren bei Einschluss in die PROMPT-Studie zwischen 66 und 95 Jahre, im Mittel also 76,21 Jahre alt. Eine Hormonersatztherapie wurde bei den Patientinnen zwar nicht speziell erfragt, allerdings ist dies insgesamt sehr unwahrscheinlich. Die von Lam et al. angenommene Hypothese sollte für ein älteres Kollektiv im Rahmen einer weiteren Untersuchung überprüft werden.

Bezüglich der Geschlechterunterschiede ist als weitere Einflussgröße der Körperfettanteil zu beachten. Dieser ist bei Frauen im Allgemeinen höher anzunehmen als bei Männern (Gallagher 2000). Da Adipozyten vermehrt NPR-C-Rezeptoren exprimieren (Sengenès 2000) wäre bei Frauen von insgesamt niedrigeren BNP-Werten auszugehen. Dies steht allerdings im Widerspruch zu den zuvor diskutierten Erkenntnissen. Möglicherweise steht dies in Zusammenhang mit der Interaktion zwischen Adipozyten und den natriuretischen Peptiden. Dieser soll im Folgenden diskutiert werden.

### **5.1.2. NT-proBNP-Werte bei übergewichtigen Patienten**

Wang et al. (2004) untersuchten den Einfluss von Übergewicht auf die BNP- und NT-proBNP-Werte im Studienkollektiv der Framingham Heart Study. Eine Herzinsuffizienz war zum Zeitpunkt des Einschlusses bei keinem der Patienten bereits diagnostiziert. Wang et al. fanden heraus, dass die Konzentration der natriuretischen Peptide bei übergewichtigen (BMI 25-29,9) und adipösen Patienten (BMI > 30) deutlich niedriger waren als bei schlanken Patienten (BMI < 25). Auch das Fettverteilungsmuster zeigte einen Einfluss auf die Höhe der BNP- und NT-proBNP-Werte. Bei weiblichen Patienten mit abdominell betonter Fettverteilung lässt sich ein niedrigerer BNP- bzw. NT-proBNP-Werte vorhersagen als bei Patienten mit anderen

Fettverteilungsmustern. Das et al. (2005) bestätigten diese Ergebnisse und postulierten zusätzlich, dass dieser Zusammenhang für Frauen und Männer gleichermaßen gilt, auch nach Korrektur für den unterschiedlichen prozentualen Körperfettanteil. Die Gruppe vermutet einen Einfluss der „fettarmen“ Körpermasse auf die Synthese resp. Freisetzung der natriuretischen Peptide. Die Autoren stellen an dieser Stelle auch einen möglichen indirekten Einfluss der Sexualhormone zur Diskussion, da diese mit für die unterschiedlichen Fettverteilungsmuster bei Frauen und Männern verantwortlich sind. Diese Hypothese sollte aber in weiteren Studien überprüft werden.

Taylor et al. (2006) untersuchten ein Patientenkollektiv, bei denen eine elektive Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wurde. Die Hälfte der Patienten war als adipös eingestuft ( $BMI > 37 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ ), 28% der Studienteilnehmer waren bereits mit chronischer Herzinsuffizienz diagnostiziert worden, 51% hatten eine koronare Herzerkrankung (KHK) in der Vorgeschichte. Die Autoren stellten ebenfalls fest, dass die Konzentration der natriuretischen Peptide bei adipösen Patienten niedriger war als bei nicht-adipösen Patienten. Zusätzlich ermittelte die Gruppe die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP). Hierbei zeigte sich, dass die BNP- bzw. NT-proBNP-Werte im Vergleich von adipösen mit nicht-adipösen Patienten trotz ähnlicher LVEF und höherem LVEDP bei den übergewichtigen Patienten niedriger waren als bei den Normalgewichtigen.

Im Rahmen der Breathing Not Properly Studie untersuchten Daniels et al. 2006, welchen Einfluss der BMI auf die diagnostische Aussagekraft des BNP hat. Untersucht wurden Patienten, die sich mit Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellten. Bei 46,1% war Herzinsuffizienz als Ursache für die Luftnot die abschließende Diagnose. Die Gruppe fand heraus, dass eine Anpassung der cut-off-Werte für stark übergewichtige Patienten zur Erhaltung der Sensitivität des Markers notwendig ist. Sie schlagen cut-off-Werte von 170 pg/mL für normalgewichtige Patienten, 110 pg/mL für übergewichtige Patienten, und  $> 54 \text{ pg/mL}$  für adipöse Patienten vor.

In dem von uns betrachteten Patientenkollektiv lässt sich statistisch gesehen kein Zusammenhang zwischen der Übergewichtigkeit ( $BMI > 30$ ) und einer Reduktion der NT-proBNP-Werte finden. Allerdings ist, trägt man die Werte in einem Diagramm auf (Vgl. Grafik 7a/b im Ergebnisteil), zu erkennen, dass die Werte bei den Gruppen mit

dem hohen BMI im Vergleich zu den nur leicht übergewichtigen bzw. normalgewichtigen Patienten doch tendenziell eher niedriger sind.

### **5.1.3. Altersabhängigkeit**

Wang (2002), Redfield (2002) und Masson (2006) konnten den Einfluss des Alters auf die Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide nachweisen. Als mögliche Ursache schlagen Costello-Boerrigter (2006) eine mit zunehmendem Alter steigende Produktion von BNP und NT-pro-BNP vor. Kawai et al. (2004) hingegen vermuten eine Reduktion der Clearance-Rezeptoren.

Bei Betrachtung des von uns untersuchten Patientengutes konnte der Zusammenhang zwischen Alter und Konzentration des NT-proBNPs nur tendenziell im Gesamtkollektiv ( $p = 0,07$ ) beobachtet werden, in der ACS-Gruppe lässt sich kein Zusammenhang nachweisen ( $p = 0,5$ ). Als mögliche Ursache kommt die Altersstruktur der untersuchten Patientengruppe in Frage. Insgesamt wird hier ein älteres Kollektiv untersucht (mittleres Alter 76,21 Jahre), so dass möglicherweise die Unterschiede zwischen den Altersgruppen geringer werden. Eine andere Überlegung wäre, dass es sich im Vergleich zu den z.B. von Loke et al. (2003) untersuchten Patienten vor allem in der ACS-Gruppe um ein kardial deutlich kränkeres Patientenkollektiv handelt und die Werte aus diesem Grund insgesamt erhöht sind und sich mögliche Unterschiede weniger deutlich nachweisen lassen.

### **5.1.4. Niereninsuffizienz**

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die diagnostische Wertigkeit der natriuretischen Peptide bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.

Balik et al. untersuchten 2011 die diagnostische Aussagekraft des NT-proBNPs bei Patienten mit verminderter renaler Clearance im Rahmen eines akuten oligurischen bzw. anurischen Nierenversagens. Hier wurden unabhängig von hämodynamischen

Parametern deutlich erhöhte NT-proBNP-Werte gemessen werden. Somit konnten in dieser Situation keine Rückschlüsse auf die linksventrikuläre Funktion gezogen werden. Die Gruppe postulierte abschließend, dass NT-proBNP bei eingeschränkter Nierenfunktion im Rahmen des akuten Nierenversagens seine diagnostische Aussagekraft verliert.

Anwaruddin et al. (2006) betrachteten im Rahmen der PRIDE-Studie den Einfluss von chronischen Nierenfunktionsstörungen auf die diagnostische Aussagekraft von NT-proBNP. Die Autoren stellten eine inverse Korrelation zwischen der Nierenfunktion und der Plasmakonzentration des NT-proBNPs fest. Diese Beobachtung gilt für Patienten mit und ohne akute Herzinsuffizienz gleichermaßen. Der Zusammenhang ist nach Meinung der Autoren aber nicht nur durch eine verminderte Clearance des NT-proBNPs bei eingeschränkter GFR erklärbar, sondern weist auf eine zusätzliche strukturelle Herzerkrankung mit erhöhtem Plasmavolumen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hin. Die Forschungsgruppe konnte außerdem nachweisen, dass NT-proBNP seine diagnostische Aussagekraft bezüglich der kurzfristigen Mortalität über ein weites Spektrum unterschiedlicher Grade der Niereninsuffizienz behält.

Santos-Araújo et al. (2015) untersuchten möglich Ursachen für die erhöhten BNP- bzw. NT-proBNP-Werte bei niereninsuffizienten Patienten. Die Gruppe erklärt diese Beobachtung zum einen mit der Aktivierung des neurohumeralen Systems bei Niereninsuffizienz, zum anderen mit einem modulierten Eliminationsmechanismus. Die Rezeptor-Expression vor allem des Zielorgans Niere ist bei Niereninsuffizienz verändert; die Arbeitsgruppe fand eine vermehrte Expression der NPR-C-Rezeptoren bei gleichzeitig verminderter Expression von NPR-A-Rezeptoren an der Niere. Dies resultiert in einer Resistenz gegen natriuretische Peptide und geschieht vor allem im Rahmen einer fortgesetzten Volumenexpansion, wie sie z.B. bei Ödembildung im Rahmen einer Herzinsuffizienz auftritt. Santos-Araújo et al. sehen darin eine Limitierung der diagnostischen Aussagekraft der natriuretischen Peptide bei niereninsuffizienten Patienten.

Der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen und der Höhe der gemessenen NT-proBNP-Werte und der GFR gelang bei den Untersuchungen der Ergebnisse der PROMPT-Studie des Studienzentrums Mainz nicht.

### 5.1.5. Hämodialyse

Codognetto et al. (2007) verglichen die BNP- bzw. NT-proBNP-Werte von Patienten mit idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie (DCM) mit erhaltener bzw. leicht eingeschränkter Nierenfunktion mit denen von Patienten mit urämischer Kardiomyopathie unter regelmäßiger Hämodialyse. Die Gruppe fand heraus, dass die gemessene Konzentration der natriuretischen Peptide in beiden Gruppen erhöht war, die Werte in der Gruppe der Dialysepatienten im Vergleich zu den Patienten mit einer DCM aber um das Fünf- bis Fünfundzwanzigfache erhöht waren. Auch die Werte der DCM-Patienten mit beginnend eingeschränkter Nierenfunktion waren zwei- bis vierfach so hoch wie bei den DCM-Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die Arbeitsgruppe schließt daraus, dass die Nierenfunktionsstörung der ausschlaggebende Faktor für die massive Erhöhung der Konzentration der natriuretischen Peptide war. Die Gruppe schlug eine Korrekturgleichung zur besseren Vergleichbarkeit der Veränderungen der gemessenen NT-proBNP-Werte zwischen den Gruppen vor. Diese berechnet die Grunderkrankung (DCM = 0, Hämodialyse = 1) und zusätzlich die diastolische Funktionsstörung, die Größe des linken Atriums (LA) und den Body-Mass-Index (BMI) mit ein:

$$\begin{aligned} \ln(\text{NTproBNP}) = & 7,48 + 3,05 (0/1) + 1,29 (\text{diastolische Dysfunktion ja/nein}) \\ & + 0,02 (\text{Volumen LA}) - 0,11 (\text{BMI}) \end{aligned}$$

Codognetto et al. fordern diesbezüglich allerdings die Durchführung weiterer Studien.

Satyan et al. (2007) untersuchten die diagnostische Aussagekraft von NT-proBNP bei asymptomatischen Dialysepatienten. Sie fanden eine starke Korrelation zwischen der linksventrikulären Pumpfunktion und der Konzentration der gemessenen NT-proBNP-Werte. Die Arbeitsgruppe postuliert außerdem, dass NT-proBNP als Prädiktor für die Mortalität des untersuchten Patientenkollektivs dem zusätzlich untersuchten Troponin T überlegen ist.

Locatelli et al. (2013) untersuchten im Rahmen der Membrane Permeability Outcome Studie (MPO) die diagnostische Aussagekraft natriuretischer Peptide bei Dialysepatienten. Das Patientenkollektiv setzte sich aus Patienten mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen zusammen. Ein Teil der Patienten wurde mit einer

high flux-Membran dialysiert, ein anderer Teil mit einer low flux - Membran. Der Unterschied zwischen diesen Membranen ist die Größe der Membranporen, diese sind bei der high flux - Membran zweieinhalb Mal so groß wie bei der low flux-Membran; die high flux - Membran hat somit eine höhere Wasserdurchlässigkeit. Die Studiengruppe identifizierte NT-proBNP als einen unabhängigen Prädiktor sowohl für die Gesamtmortalität als auch für die Mortalität kardiovaskulärer Ursache bei Patienten unter Hämodialyse. Bei den Patienten, die mit einer high flux - Membran dialysiert wurden konnten niedrigere NT-proBNP-Werte gemessen werden als bei den Patienten, die mit einer low flux - Membran dialysiert wurden. Locatelli et al. stellen zur Diskussion, dass die high flux dialysierten Patienten gegenüber der low flux dialysierten Gruppe möglicherweise einen Überlebensvorteil hat.

Da eines der Ausschlusskriterien der PROMPT-Studie die Dialysepflichtigkeit der Patienten war kann diesbezüglich aus unseren Daten keine Aussage gemacht werden.

#### **5.1.6. NT-proBNP bei Vorhofflimmern**

Paroxysmales und persistierendes Vorhofflimmern ist die häufigste Arrhythmie im klinischen Alltag (Wilke et al 2013). Die Assoziation zwischen erhöhten Konzentrationen natriuretischer Peptide bei Vorhofflimmern wurde bereits in der Vergangenheit durch viele kleinere Studien belegt. Liu et al. führten 2014 eine große Metaanalyse der vorhandenen Studien durch. Die Gruppe kommt zu dem Schluss, dass sowohl BNP als auch NT-proBNP bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu ihren Kontrollgruppen ohne Vorhofflimmern deutlich erhöht waren. Wozakowska-Kaplon et al. (2010) zeigten, dass die Konzentration der gemessenen B-Typ natriuretischen Peptide bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern erhöht sind, auch wenn die systolische linksventrikuläre Funktion erhalten ist.

Wachter et al. untersuchten 2011, ob die Bestimmung von NT-proBNP bzw. BNP zur Detektion von paroxysmalem Vorhofflimmern sinnvoll ist. Die Autoren fanden heraus, dass die Konzentration der natriuretischen Peptide bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern deutlich höher ist als bei Patienten ohne

paroxysmales Vorhofflimmern, unabhängig davon ob zum Untersuchungszeitpunkt Vorhofflimmern oder Sinusrhythmus vorlag. Insbesondere BNP ließ sich als unabhängiger Prädiktor für paroxysmales Vorhofflimmern identifizieren. Seegers et al. (2015) belegen in ihrer Studie sogar, dass sich sowohl BNP als auch NT-proBNP als Screeningparameter für klinisch inapparentes Vorhofflimmern („silent atrial fibrillation“) eignen. Danach ist es möglich, bei beschwerdefreien Risikopatienten mit erhöhten Serumkonzentrationen von NT-proBNP resp. BNP weitere Untersuchungen (z.B. Langzeit-EKG, Echokardiographie) zur Detektion von Vorhofflimmern zu begründen. Dies ist insbesondere zur Prävention cerebraler Ischämien von Bedeutung

Wir überprüften auch unsere Daten auf einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Vorhofflimmern und erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen. Diesen Zusammenhang konnten wir tatsächlich für beide Gruppen nachweisen (Gesamtkollektiv  $p < 0,05$ , ACS-Gruppe  $p < 0,05$ , Nicht-ACS-Gruppe  $p = 0,02$ ) wobei in unserer Studie nicht zwischen paroxysmalem und persistierendem bzw. permanentem Vorhofflimmern unterschieden wurde.

Insgesamt stellen sich die natriuretischen Peptide als vielversprechende Biomarker zur Diagnose und Therapiemonitoring sowohl bei paroxysmalem als auch bei chronischem Vorhofflimmern dar. Weitere Studien sind in diesem Zusammenhang allerdings notwendig, insbesondere um den klinisch tätigen Kollegen ein verlässliches diagnostisches Tool an die Hand zu geben (Schnabel et al 2010).

#### **5.1.7. NTproBNP bei Herzklappenfehlern**

Bergler-Klein et al. (2014) berichten von erhöhten BNP- und NT-proBNP-Werten bei Erkrankungen der Herzklappen. Insbesondere die Aortenstenose und die Mitralinsuffizienz bedingen eine diastolische Dehnung des linken Ventrikels im Rahmen der Druck- bzw. Volumenbelastung. Diese Dehnung induziert die Produktion und Sekretion von B-Typ natriuretischen Peptiden. Die steigende Konzentration von BNP- bzw. NT-proBNP bei Patienten mit Aortenstenose bzw. Mitralinsuffizienz ist ein zuverlässiger Prädiktor für das Auftreten einer

Herzinsuffizienz. Die Bestimmung der natriuretischen Peptide kann außerdem dabei behilflich sein, den richtigen Zeitpunkt für einen operativen Klappenersatz festzulegen.

Rosca et al. zeigten bereits 2011, dass die Konzentration der gemessenen BNP-Werte bei Patienten mit höhergradigen Aortenstenosen insgesamt deutlich erhöht ist. Dies sehen die Autoren im Zusammenhang mit der zunehmenden Steifigkeit des linken Ventrikels und der Aorta selbst. Richards et al. (2012) untersuchten, wie sich die BNP-Werte nach operativem Aortenklappenersatz verhielten. Die Gruppe stellte einen transienten, perioperativen Anstieg der Parameter fest, postoperativ war ein deutlicher Abfall zu verzeichnen. Insbesondere zur Verlaufskontrolle nach Aortenklappenersatz eignen sich die natriuretischen Peptide, da sie zuverlässig bereits eine beginnende, klinisch noch asymptomatische diastolische Funktionsstörung detektieren.

Bezüglich der Mitralinsuffizienz berichten Bergler-Klein et al. (2014), dass die Bestimmung von BNP bzw. NT-proBNP zur Vorhersage und Einstufung der hämodynamischen Relevanz der Mitralinsuffizienz und der belastungsinduzierten pulmonalen Hypertonie herangezogen werden kann. Auch bei der Mitralinsuffizienz können die natriuretischen Peptide helfen, den richtigen Zeitpunkt für einen Mitralklappenersatz festzulegen.

Die von uns betrachteten Patienten zeigten als Gesamtkollektiv einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen NT-proBNP und dem Vorliegen einer Herzklappenerkrankung. In der ACS-Gruppe ließ sich dieser Zusammenhang nicht belegen. Ein Schwachpunkt unserer Betrachtung ist, dass die Patienten bei der initialen Datenerhebung unspezifisch nach Herzklappenfehlern befragt wurden. Zur besseren Beurteilbarkeit wäre eine Differenzierung der verschiedenen möglichen Vitien sinnvoll gewesen.

#### **5.1.8. Diabetes und NT-proBNP**

Bereits 2004 konnten schwedische Mediziner einen Zusammenhang zwischen erhöhten NT-proBNP-Basiswerten und dem Vorliegen eines Diabetes Mellitus Typ II

finden (Magnusson et al, 2004). Diese Beobachtungen wurden an herzgesunden Diabetikern angestellt.

Bei der Betrachtung unseres Patientengutes konnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe des NT-proBNP-Wertes und dem Vorliegen eines Diabetes Mellitus Typ II nur für das Gesamtkollektiv statistisch belegt werden ( $p = 0,05$ ), in der ACS-Gruppe wurde dieser Zusammenhang nicht gefunden.

Huelsmann et al. veröffentlichten 2013 die Ergebnisse des PONTIAC trials (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease). In dieser Studie wurden diabetische, bislang herzgesunde Patienten beobachtet. Einige erhielten eine „nur“ diabetologisch geführte Betreuung, die intensivierte Gruppe wurde zusätzlich ambulant kardiologisch betreut. Die kardiologisch betreute Gruppe wurde dabei rascher und höher dosiert mit ACE-Hemmern, AT1-Blockern oder Betablockern behandelt. Primärer Endpunkt war die Hospitalisierung aufgrund einer kardialen Problematik innerhalb von 2 Jahren. Die Kollegen fanden, dass die schnelle Auftitrierung mit Medikamenten auf die Maximaldosis in der kardiologisch betreuten Gruppe eine effektive und sichere Prophylaxe im Rahmen der Primärprävention kardialer Patienten ist, die zuvor über die erhöhten NT-proBNP-Werte aufgefallen waren.

Die drei Beobachtungen scheinen sich zunächst zu widersprechen. Bei näherer Betrachtung kann man allerdings den Schluss wagen, dass NT-proBNP sich an dieser Stelle als „rule out“ Marker eignet. Bei den bei Diabetikern offenbar bereits basal erhöhten NT-proBNP-Werten kann ein normwertiges NT-proBNP nicht nur das Vorliegen einer zum Beobachtungszeitpunkt bereits manifesten kardialen Erkrankung ausschließen sondern auch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer solchen in einem gewissen Zeitrahmen vorhersagen. Somit kann NT-proBNP bei Typ II-Diabetikern durchaus relevant für die Abschätzung des individuellen Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis in einer diesbezüglich gefährdeten Patientengruppe werden. Aufgrund der hohen und zunehmenden Prävalenz von Diabetes Typ II vor allem in der westlichen Welt wird die Bedeutung solcher Marker in Zukunft immer größer werden. Gruden et al. (2012) fanden zusätzlich einen Zusammenhang zwischen erhöhten NT-pro-BNP-Werten und diabetischer Mikro- und Makroangiopathie bei Typ-1-Diabetikern. Eventuell lässt sich das diagnostische

Potential der natriuretischen Peptide auch zur Vorhersage kardiovaskulärer Zwischenfälle bei Typ I-Diabetikern ausweiten.

2014 beschäftigten sich Gruden et al. mit dem Zusammenspiel der natriuretischen Peptide mit dem Fettgewebe, insbesondere mit Blick auf das Risiko, an Diabetes mellitus Typ II zu erkranken. Die Autoren sehen die bei adipösen Patienten erniedrigten Plasmakonzentrationen von BNP und NT-pro-BNP als möglichen Risikofaktor für die Entwicklung von Diabetes mellitus Typ II und vermuten ein zusätzliches diagnostisches Potential der natriuretischen Peptide als Biomarker zur Vorhersage von Diabetes. Walford et al. (2014) berichten von einem Zusammenhang zwischen der Insulin-Sensitivität und der Plasmakonzentration von NT-proBNP. Die Arbeitsgruppe vermutet ebenfalls ein diagnostisches Potential in der Diabetes-Früherkennung. Gruden et al. diskutieren außerdem die exogene Zufuhr natriuretischer Peptide als mögliche Therapieoption, fordert diesbezüglich aber die Durchführung weiterer Studien.

#### **5.1.9. Antidiabetika und NT-proBNP**

Im Rahmen unserer Datenanalyse zeigt die Höhe des NT-proBNP-Wertes einen Zusammenhang mit der Applikation von antidiabetischen Medikamenten in der Notfallaufnahme. An dieser Stelle ist zu bemerken, dass ein statistisch signifikanter Unterschied auch hier nur bei Betrachtung des Gesamtkollektivs auszumachen war ( $p < 0,01$ ), nicht aber in der ACS-Gruppe ( $p = 0,28$ ).

Möglicherweise liegt die Ursache hierfür in der größeren Fallzahl des Gesamtkollektivs. Denkbar wäre auch, dass die in der ACS-Gruppe insgesamt erhöhten NT-proBNP-Werte den Zusammenhang überlagern. Einen ähnlichen Effekt beschreiben Gruden et al. (2014) für den Zusammenhang zwischen dem BMI resp der Insulinresistenz und NT-proBNP. Mit zunehmender Schwere der kardiovaskulären Grunderkrankung steigen die Konzentrationen der natriuretischen Peptide, wobei der bei niedrigen NT-proBNP-Werten deutliche Zusammenhang zwischen dem BMI bzw. der Insulinresistenz und dem NT-proBNP verloren geht.

Insgesamt ist, ähnlich wie bei den Herzklappenerkrankungen (s.o.), die Befragung der Patienten im Rahmen des Aufnahmegespräches auf dem Case Report Form (CRF) zu wenig differenziert abfragt, um welche Art Diabetes es sich handelt und mit welchem Präparat er behandelt wird. Trotzdem ist diese Beobachtung ein interessanter Ansatzpunkt. Zum Beispiel scheint es lohnenswert zu untersuchen, ob der Erfolg einer optimierten medikamentöse Therapie möglicherweise indirekt über die Bestimmung von NT-proBNP gemonitort werden kann.

## **5.2. NT-proBNP in der Notaufnahme**

### **5.2.1. Entscheidung zur stationären Aufnahme**

Bei den von uns betrachteten Patienten konnte beobachtet werden, dass die Personen der ACS-Gruppe bei Vorstellung in der Notaufnahme im Mittel deutlich höhere NT-proBNP-Werte aufwiesen als die der Gruppe der Patienten, die sich mit nicht-kardialen Problemen vorstellten (49965 pg/mL. vs. 2656,86 pg/mL im Mittel). Die Verblindung der NT-proBNP-Werte zeigte weder bei Betrachtung des Gesamtkollektives noch bei der Betrachtung der ACS-Gruppe einen statistisch relevanten Zusammenhang ( $p = 0,28$  resp.  $p = 0,35$ ) mit dem Aufnahmeverhalten.

Sowohl BNP als auch NT-proBNP verbessern die diagnostische Genauigkeit in Bezug auf Herzinsuffizienz in der Notaufnahme. Dies wurde in großen klinischen Studien gezeigt: für NT-pro BNP in der ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Studie (Januzzi Jr et al. 2005), für BNP bereits in der Breathing Not Properly Studie (Maisel et al. 2002). Möglicherweise waren die in der Notaufnahme tätigen Kollegen mit dem Biomarker 2006 noch nicht ausreichend vertraut um ihn als diagnostisches Tool einzusetzen.

## 5.2.2. Aufnahmeverhalten und Verweildauer

Mueller et al. (2006) konnten in einer Kosteneffektivitätsstudie nachweisen, dass die Bestimmung der natriuretischen Peptide in der Notaufnahme nicht nur die initiale Aufnahme rate sowie Aufnahme auf die Intensivstation sondern auch den gesamten stationären Aufenthalt der Patienten deutlich reduzierte.

Im Vergleich dazu konnte in dem von uns betrachteten Kollektiv bezüglich der Aufnahme rate zwar gezeigt werden, dass die Patienten mit höheren NT-proBNP-Werten wahrscheinlicher aufgenommen wurden. Dies gilt sowohl für die Gesamtgruppe als auch für die ACS-Gruppe ( $p = 0,022$  und  $p = 0,001$ ). Allerdings wurde im Rahmen des Studienprotokolls nur die Hälfte aller NT-proBNP-Werte für den behandelnden Arzt sichtbar gemacht. Ein Zusammenhang zwischen dem Kenntnis dieses Wertes und dem Aufnahmeverhalten konnte nicht festgestellt werden. Eine Änderung der Aufnahmediagnose kann mit Hilfe des NT-proBNP-Wertes nicht vorhergesagt werden.

Insgesamt wurden nur sehr wenige Patienten auf die Intensivstation bzw. die intermediate care Station aufgenommen, weshalb wir aufgrund der schlechten Datenlage auf eine weitere Betrachtung verzichteten.

Bezüglich der Liegezeit beobachteten wir eher das Gegenteil von dem was die Kollegen in ihrer Studie herausfanden. War der NT-proBNP-Wert bekannt verblieben die Patienten im Mittel länger in der Klinik als in den Fällen, in denen der Wert verborgen blieb. In der Gesamtgruppe stehen sich 5 Tage bei verborgenem NT-proBNP und 7,16 Tage bei gezeigtem NT-proBNP-Wert gegenüber. In der ACS-Gruppe blieben die Patienten mit verblindetem NT-proBNP-Wert im Mittel 5,34 Tage, diejenigen Patienten bei denen der Wert sichtbar war im Mittel 5,69 Tage.

Eine mögliche Ursache ist, dass die Patienten von den behandelnden Ärzten als kränker empfunden wurden als sie es möglicherweise tatsächlich waren und die Entscheidung zur Entlassung in die ambulante Betreuung zögerlicher getroffen wurde.

### 5.2.3. Kosteneffektivität

In der bereits im vorhergehenden Abschnitt zitierten Studie von Mueller et al. konnte durch die Bestimmung des BNP's eine deutliche Kostenreduktion erzielt werden. Die aufsummierten Behandlungskosten beliefen sich in der BNP-Gruppe auf USD 7930 im Vergleich zu USD 10503 in der Kontrollgruppe ( $p = 0.004$ ). Troughton et al (2014) gehen davon aus, dass eine Biomarker-gestützte Therapie der Herzinsuffizienz aufgrund einer höheren Behandlungsintensität initial teurer ist, sich im Verlauf aber als kosteneffektiv erweist. Die Autoren begründen dies damit, dass die Patienten weitgehend ambulant geführt werden können und kostspielige Krankenhausaufenthalte reduziert werden könnten. Die Ergebnisse der Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Studie legen eine Kostenreduktion von USD 3000 pro Patient nahe (Pfisterer 2009). Ledwidge et al. (2015) postulieren, dass ein durch NT-proBNP-Screeninguntersuchungen nicht nur die medizinische Versorgung der Patienten verbessert werden kann sondern dies auch eine kosteneffektivere Versorgung ermöglicht. Ähnliches berichten Ferrandis et al. (2013).

Im Gegensatz dazu beobachteten wir, dass die Gesamtkosten der Behandlung im Mittel deutlich höher waren, wenn das NT-proBNP bekannt war. Bei Betrachtung des gesamten Kollektivs beliefen sich die Kosten bei nicht gezeigtem NT-proBNP im Mittel auf 2419,17 Euro, gegenüber 3046,03 Euro wenn der Wert bekannt war. In der ACS-Gruppe stellte sich die Situation ähnlich dar, hier beliefen sich die Kosten auf 2281 Euro wenn das NT-proBNP unbekannt blieb und auf 2924,53 Euro wurde es mitgeteilt wurde.

Eine Ursache für dieses doch sehr überraschende Ergebnis ließ sich nach Sichtung unserer Daten nicht dingfest machen. Möglicherweise empfanden die behandelnden Ärzte die Patienten nach Kenntnis des NT-proBNPs als kränker im Vergleich zu den Patienten, bei denen der Wert verborgen blieb und veranlassten daher mehr oder kostspieligere Diagnostik.

### **5.3. Patienten im klinischen Alltag**

Auch im klinischen Alltag auf Normalstation kann NT-proBNP als unterstützendes Element bei der Planung und Durchführung der Therapie sein. Ähnlich wie in der Notaufnahme sind die sehr hohen bzw. sehr niedrigen Werte bei unklarer Symptomatik oder bei zahlreichen Komorbiditäten hilfreich zur groben Differenzierung der Genese der Beschwerden und somit zur Diagnostik- und Therapieplanung. Vor allem bei Patienten, die einen langen Krankenhausaufenthalt durchleiden kann eine Verlaufskontrolle zum Therapiemonitoring sinnvoll sein. Auch bei akuter Verschlechterung z.B. der respiratorischen Situation kann die Bestimmung des NT-proBNP zur sinnvollen Änderung der Therapiestrategie beitragen. Flint et al. (2014) verglichen die prognostische Aussagekraft von BNP-Messungen zu unterschiedlichen Behandlungszeitpunkten: bei Aufnahme und Entlassung; außerdem berechneten sie die prozentuale Veränderung des BNP von Aufnahme bis Entlassung. Die Messung bei Entlassung zeigt sich hierbei als bester Prädiktor für eine stationäre Wiederaufnahme aufgrund von Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Tagen. Dies galt nicht für Wiederaufnahmen aus anderen Gründen. Die BNP-Werte bei Aufnahme und bei Entlassung waren sowohl mit der 30-Tage Mortalität als auch mit der innerklinischen Mortalität assoziiert. DiSomma et al. (2013) berichten, dass Patienten mit einem BNP > 400 pg/mL 30 Tage nach Entlassung ein hohes Wiederaufnahmerisiko und ein hohes Mortalitätsrisiko haben. Diese Gruppe sollte nach Meinung der Autoren engmaschiger überwacht und die Therapie angepasst werden, um zukünftige Ereignisse zu verhindern.

### **5.4. Ambulanter Bereich**

Im Rahmen der STARS-BNP-Studie untersuchten Jourdain et al. (2007) BNP-geleitete ambulante Therapiestrategien für herzinsuffiziente Patienten. Die Gruppe berichtet von einer Reduktion der Mortalität sowie der Krankenhausaufenthalte in einem optimal versorgten Patientenkollektiv. Diese positiven Effekte sehen die Autoren im Zusammenhang mit dem großzügigeren Einsatz von ACE-Hemmern und Betablockern.

Troughton et al (2013) führten eine Metaanalyse zur Evaluation einer durch natriuretische Peptide geleiteten ambulanten Herzinsuffizienztherapie durch. Die Gruppe konnte eine Reduktion der Gesamtmortalität bei Patienten jünger als 75 Jahre feststellen. Außerdem lässt sich das Auftreten einer symptomatischen Herzinsuffizienz sowie die Krankenhausaufnahmen aus kardiovaskulären Gründen reduzieren.

O'Hanlon et al. stellten 2007 fest, dass eine beträchtliche intraindividuelle Variabilität in der Höhe des gemessenen NT-proBNPs bei herzinsuffizienten Patienten vorliegt. Änderungen zwischen 50% und 66% von einer Woche zur nächsten werden benötigt, um einen veränderten klinischen Status anzuzeigen. Zur Therapiekontrolle sind also neben dem NT-proBNP nach wie vor die regelmäßige Gewichtskontrolle sowie eine detaillierte Anamnese unabdingbar.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist das Screening größerer Patientenkollektive. Mit der Bestimmung des NT-proBNP-Wertes kann, vor allem bei den Risikogruppen – Alter (Masson et al. 2006), Übergewicht (Wang et al 2004), Nierenfunktionsstörungen (Codognetto et al. 2007), Diabetes Mellitus (Magnusson et al. 2004), Herzklappenerkrankungen (Rosca et al. 2011) und Vorhofflimmern (Seegers et al. 2015) – eine subklinische Herzinsuffizienz früh entdeckt und entsprechend behandelt werden. Cosin et al. (2003) und Ferrandis et al (2013) sehen BNP auch als einen verlässlichen Screeningmarker, um die Notwendigkeit ambulanter echokardiographischer Untersuchungen abzuschätzen. Felker et al. (2006) hingegen bezweifeln den diagnostischen Nutzen eines allgemeinen Screenings einer meist herzgesunden Population im ambulanten Bereich. Weitere Studien zur Klärung der Frage, ob sich natriuretische Peptide als Screeningparameter eignen sind daher sinnvoll.

## **5.5. Intensivmedizinisches Setting**

Ob die Bestimmung von BNP resp. NT-proBNP bei kritisch kranken Patienten hilfreiche Erkenntnisse liefert oder nicht wird kontrovers diskutiert. Der Aufnahmegrund bzw. die Grunderkrankungen scheinen hierbei ausschlaggebend zu

sein. So postulieren Noveanu et al (2011), dass sowohl BNP als auch NT-proBNP verlässlich die Ein-Jahres-Überlebensrate von Patienten vorhersagt, die aufgrund von einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz auf die Intensivstation aufgenommen werden. Die Autoren berichten außerdem, die diagnostische Genauigkeit nehme im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes zu. Da BNP rascher abgebaut wird als NT-pro-BNP sehen Noveanu et al. BNP als frühen Marker für die Effizienz der jeweils gewählten Therapie. Rhee et al (2014) berichten, die Konzentration der natriuretischen Peptide sei insgesamt bei den niereninsuffizienten Intensivpatienten am höchsten und bringe nur einen geringen prognostischen Benefit für ein gemischtes Patientenkollektiv. Grassi et al (2011) berichten hingegen von einer verlässlichen Vorhersage der innerklinischen Mortalität bei Patienten mit sehr unterschiedlichen Diagnosen (u.a. auch bei Trauma-Patienten). McLean et al (2012) geben zu bedenken, dass bei kritisch kranken Patienten viele Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen und sich die Erfahrungen, die die Ärzte beispielsweise von einer kardiologischen Normalstation mitbringen nicht analog übertragen lassen. Christensen et al. (2008) versprechen sich von der Bestimmung von BNP und NT-proBNP keinerlei nützliche Information für die Betreuung eines gemischten Kollektivs kritisch kranker Patienten.

Aufgrund der mannigfaltigen Einflussfaktoren, die es bei der Betreuung von Patienten auf einer Intensivstation zu bedenken gilt sind weitere Studien nötig, um die Patienten und Krankheitsbilder zu identifizieren, bei denen die Bestimmung von BNP oder NT-proBNP den Kliniker bei seinen therapeutischen Entscheidungen unterstützen.

## **5.6. Therapeutische Optionen**

Nachdem nun die diagnostischen Potentiale und Pitfalls diskutiert wurden soll im Folgenden die möglichen therapeutischen Optionen der natriuretischen Peptide beleuchtet werden.

### 5.6.1 Allgemeines

Man hoffte, durch die Applikation eines künstlich hergestellten B-Typ natriuretischen Peptids die physiologischen Eigenschaften des Hormons zu therapeutischen Zwecken imitieren und zur Behandlung der Herzinsuffizienz einsetzen zu können. Die Firma Scios entwickelte ein rekombinantes natriuretisches Peptid, das so genannte Nesiritide. Dieses wurde mittels rekombinanter DNA-Technik dem menschlichen Hormon nachempfunden. Abgebaut und verstoffwechselt wird es, wie das BNP auch, über eine spezielle Endopeptidase (24.11) (Mills 2002).

Die therapeutischen Eigenschaften ergeben sich im Wesentlichen aus der Relaxation glatter Muskelzellen. Man erreicht eine gleichmäßige Dilatation von arteriellen und venösen Gefäßen, der periphere Widerstand wird somit gesenkt. Faktisch reduziert sich dadurch sowohl die Vorlast als auch die Nachlast des Herzens. Damit wird eine Reduktion des pulmonalkapillären Verschlussdruckes (PCWP), des pulmonalarteriellen Druckes (PAP) und des rechtsatrialen Druckes erreicht. Zusätzlich soll die Diurese durch die natriuretischen Eigenschaften des BNP's gesteigert werden, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird partiell unterdrückt. Positiv inotrope Eigenschaften hat Nesiritide nicht. Indirekt soll das Medikament also die myokardiale Auswurfleistung verbessern.

Das von der Firma entwickelte Präparat erhielt den Handelsnamen Netracor® und nach positiven Studienergebnissen am 08.10.2001 von der Food and Drug Administration (FDA) in den Vereinigten Staaten zugelassen.

Das therapeutische Ziel der Applikation von Nesiritide ist die haemodynamische Verbesserung einer dekompensierten Herzinsuffizienz und eine Behandlung der den Patienten quälenden Dyspnoe.

Die Gabe kann subcutan oder intravenös erfolgen. Der Hersteller empfiehlt allerdings eine intravenöse Applikation als Bolus über 15 Minuten. Das Präparat entfaltet zwei Minuten nach Verabreichung seine Wirkung und hat eine Halbwertszeit von 18 Minuten. Die Applikationszeit wird mit zwei bis drei Tagen beziffert.

Im Vergleich zu anderen Medikamenten ähnlicher Indikation bietet Natrecor® die oben erläuterten Effekte ohne die Herzfrequenz zu steigern, Dies ist vor allem im Vergleich zu Dobutamin ein eindeutiger Vorteil, da eine Steigerung des myokardialen Sauerstoffverbrauches vermieden wird.

Ein wesentlicher unerwünschter Effekt des Medikaments ist vor allem die protrahierte Hypotension.

Die Kosten für die Therapie belaufen sich auf ca. USD 400 pro Gabe.

### **5.6.2. Studienlage**

Colucci et al veröffentlichten 2000 die Ergebnisse des NSGET-Trials. Hierbei wurden im Rahmen dieses open label trails 432 Patienten mit akuter diastolischer Herzinsuffizienz untersucht. Die meisten der untersuchten Patienten befanden sich im NYHA-Stadium III Bis IV.

Nesritide wurde über sechs Stunden langsam infundiert. Die Kollegen postulierten nach dieser Zeit eine Reduktion des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PCWP) und eine subjektive Beschwerdebesserung der Patienten. Allerdings unterschied sich Nesritide diesbezüglich nicht von herkömmlichen vasoaktiven Substanzen wie beispielsweise Nitroglycerin und Nitroprussidnatrium. Colucci et al. stellten abschließend fest, dass Nesritide intravenös appliziert für die kurzfristige Therapie einer dekompensierten akuten Herzinsuffizienz geeignet ist.

2002 folgte der VMAC trial. Dabei handelt es sich um einen randomisierte, placebokontrollierte double-dummy Studie. 489 Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA IV wurden untersucht. Man verabreichte in den verschiedenen Gruppen Nesritide, Nitroglycerin oder einen Placebo für drei Stunden, gefolgt von einer Applikation von Nesritide oder Nitroglycerin intravenös über 24 Stunden.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass Nesritide den pulmonalarteriellen Verschlussdruck (PCWP) deutlich effektiver senkte als Nitroglycerin. Zusätzlich trat eine raschere Symptomlinderung ein. Bezüglich der Sechs-Monats-Überlebensrate

fanden die Autoren keinen signifikanten Unterschied zwischen Nitroglycerin und Nesiritide (20,8% vs. 25,1%;  $p = 0,32$ ).

2005 veröffentlichten Peacock et al die Ergebnisse der PROACTIVE-Studie. Hierbei wurde der Einsatz von Nesiritide in der Notaufnahme untersucht. Die Kollegen befanden Nesiritide für ausreichend sicher, um es in der Notaufnahme und auf Überwachungseinheiten einzusetzen.

Bald jedoch traten die ersten kritischen Stimmen auf äußerten Bedenken über die Sicherheit des Einsatzes von Nesiritide.

Sackner-Bernstein et al stellten 2005 in einer Studie die Frage nach einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Nesiritide. In dieser retrospektiven Untersuchung betrachteten sie 1269 Patienten, die Nesiritide-Gruppe wurde mit einer Kontrollgruppe verglichen. Die Kollegen fanden in der Tat eine signifikante Verschlechterung der Nierenfunktion in der Nesiritide-Gruppe (22% vs 15% in der Kontrollgruppe,  $p = 0,03$ ). Hingegen konnte kein Unterschied bezüglich der Mortalität und der Dialysewahrscheinlichkeit gefunden werden.

Über mehrere Jahre wurde eine Debatte über die Vor- und Nachteile des neuen Medikamentes geführt. Diskussionsgegenstand war neben der Beeinträchtigung bzw. Nicht-Beeinträchtigung der Nierenfunktion bzw. der therapiebegleitenden Hypotension auch die Frage nach der ausreichenden Wirksamkeit.

Eine Entscheidung brachte letztendlich das 2011 im New England Journal of Medicine erschienene Ergebnis der ASCEND-HF-Studie. Hierbei waren insgesamt 7141 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz, zusätzlich zur etablierten Standardtherapie, zwischen 24 und 168 Stunden mit Nesiritide resp. einem Placebo behandelt worden. Die beiden primären Endpunkte waren die Besserung der Dyspnoe nach sechs und 24 Stunden. Zusätzlich wurde die Rehospitalisierung oder das Versterben aufgrund einer Herzinsuffizienz innerhalb von 30 Tagen untersucht. Die 30 Tages-Mortalität sowie die Wiederaufnahmewahrscheinlichkeit waren in der Nesiritide-Gruppe ähnlich hoch wie in der Kontrollgruppe (9,4% vs 10%,  $p = 0,31$ ). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine Assoziation mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion. Allerdings trat häufig protrahierte Hypotension auf. Vor allem aber

zeigte die gewünschte therapeutische Wirkung, nämlich die Besserung der Dyspnoe, nur einen statistisch nicht relevanten Effekt. So schlussfolgern die Kollegen, dass Nesiritide für den Routineeinsatz bei Herzinsuffizienz nicht empfohlen werden kann (O'Connor 2011).

Insgesamt haben sich somit die Hoffnungen, die man in dieses Medikament gesetzt hatte zerschlagen. Der Einsatz wird nur noch in Ausnahmefällen als gerechtfertigt erachtet.

### **5.6.3. Ausblick**

Die Resultate der ASCEND-HF-Studie werden der FDA im Rahmen der Einholung von post marketing Therapieerfahrungen vorgelegt und neu diskutiert werden. So bleibt zu hoffen, dass der im theoretischen Denkmodell so vielversprechende Ansatz einer Behandlung der Symptome der Herzinsuffizienz mit einem den natriuretischen Peptiden ähnlichen Substanzen weiter im Fokus der Forschung bleibt auch wenn das Interesse der Firmen sich aus pekuniären Gründen anderweitig orientiert.

## **6. Interpretation der NT-proBNP-Werte**

Die natriuretischen Peptide, allen voran BNP und NTproBNP, haben sich in den letzten Jahren als wertvolle diagnostische Marker der Herzinsuffizienz etabliert. 2012 hielten sie Einzug in die von McMurray et al. veröffentlichten Guidelines der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (European Society of Cardiology, ESC). Die Kollegen empfehlen allgemein die Bestimmung der Biomarker ergänzend zur klinischen Untersuchung und zur apparativen Diagnostik (z.B. Röntgenbilder des Thorax, Echokardiographie). Unter diagnostischen Gesichtspunkten ist das NT-proBNP aber insbesondere in den Fällen hilfreich, in denen die apparative Diagnostik nicht verfügbar ist. Ein unauffälliger NT-proBNP-Wert macht eine Herzinsuffizienz so unwahrscheinlich, dass beispielsweise eine Echokardiographie nicht sinnvoll und nicht notwendig ist. Zur Interpretation der gemessenen Werte ist eine präzise Wahl der richtigen Grenzwerte notwendig. Hierbei geben die Autoren zu bedenken, dass viele Faktoren wie Alter, Gewicht und Nierenfunktion berücksichtigt werden müssen.

Je nachdem, ob die Symptome des Patienten langsam und schleichend oder plötzlich und heftig einsetzen müssen ebenfalls entsprechende Grenzwerte gewählt werden. So empfehlen McMurray et al. einen unteren cut off von 300 pg/mL für Patienten, deren Symptome plötzlich begonnen haben. Bei schleichendem Symptombeginn hingegen ist der empfohlene cut off wesentlich niedriger bei 125 pg/mL. Die Autoren geben abschließend zu bedenken, dass Sensitivität und Spezifität der natriuretischen Peptide bei Patienten mit langsamer klinischer Verschlechterung niedriger ist als bei Patienten mit akutem Symptombeginn. Roberts et al. (2015) veröffentlichten einen umfassenden Review-Artikel über die diagnostische Genauigkeit von BNP und NT-proBNP in verschiedenen Wertebereichen. Für BNP untersuchten die Autoren drei verschiedene Wertebereiche: < 100 pg/mL, 100-500 pg/mL und > 500 pg/mL. Für NT-pro-BNP wurden ebenfalls drei verschiedene Wertebereiche betrachtet: < 300 pg/mL, 300-1800 pg/mL und > 1800 pg/m. Roberts et al. kommen zu dem Schluss, dass bei beiden Markern die mit steigenden Werten die Sensitivität abnimmt, die Spezifität allerdings zunimmt. Beide Marker besitzen einen exzellenten negativen prädiktiven Wert (BNP: 86-94%, NT-proBNP 88-98%).

## 6. Zusammenfassung

Im Rahmen der multizentrischen PROMPT-Studie sollte untersucht werden, ob sich eine Bestimmung des N-Terminalen B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) im Routinelabor der internistischen Notaufnahme auf die angeordnete Medikation und Diagnostik respektive auf das Aufnahmeverhalten der ärztlichen Kollegen auswirkt. Außerdem sollte untersucht werden, wie sich die Kenntnis bzw. Unkenntnis des Wertes in Bezug auf die Verweildauer und die Mortalität auswirkt.

Hierzu wurde der Wert bei allen Patienten bestimmt, aber nur in der Hälfte der Fälle für die behandelnden Ärzte sichtbar gemacht. Wir betrachteten im speziellen die Ergebnisse des Studienzentrums Mainz. Hier konnte eine Assoziation zwischen der Höhe des NT-proBNP-Wertes und der stationären Aufnahme festgestellt werden. Patienten, die einen hohen NT-proBNP-Wert aufwiesen, wurden signifikant häufiger aufgenommen. Die Verblindung der NT-proBNP-Werte spielte bei der Entscheidung für oder gegen eine stationäre Aufnahme keine statistisch signifikante Rolle (Gesamtkollektiv  $p = 0,28$ , ACS-Gruppe  $p = 0,35$ , Nicht-ACS-Gruppe  $p = 0,55$ ). Die Änderung der Aufnahmediagnose kann mit NT-proBNP nicht mit ausreichender Sicherheit vorhergesagt werden (Gesamtkollektiv  $p = 0,12$ , ACS-Gruppe  $p = 0,88$ ). Auch in Bezug auf die Mortalität zeigt sich der Marker nicht in der Lage, dieses Ereignis ausreichend sicher vorauszusagen (Gesamtkollektiv AUC 0,6337, ACS-Gruppe AUC 0,666). Bezüglich der Diagnostik wurde bei Betrachtung des Gesamtkollektives festgestellt, dass bei hohen NT-proBNP-Werten häufiger Röntgenbilder des Thorax angeordnet wurden (Gesamtkollektiv  $p < 0,05$ , ACS-Gruppe  $p < 0,05$ ). Ein Einfluss auf die Verordnung von Medikamenten in der Notaufnahme konnte für antidiabetische Medikamente (Insulin und orale Antidiabetika) festgestellt werden (Gesamtkollektiv  $p = 0,03$ , ACS-Gruppe  $p = 0,2$ ). Gleiches gilt für die Verordnung von Antihypertensiva (Gesamtkollektiv 0,02, ACS-Gruppe 0,32) und Antibiotika (Gesamtkollektiv  $p = 0,01$ , ACS-Gruppe  $p = 0,03$ , Nicht-ACS-Gruppe  $p = 0,01$ ). Wir fanden zusätzlich einen Zusammenhang zwischen dem Alter, dem Vorliegen eines Diabetes mellitus, Herzklappenfehlern, Vorhofflimmern und einer Raucheranamnese (Gesamtkollektiv  $p = 0,07/0,01/0,03/0,05/0,13$ , ACS-Gruppe  $p = 0,5/0,28/0,24/0,01/0,02$ ).

Die Liegezeit und die Gesamtkosten der jeweiligen Krankenhausaufenthalte bei den Patienten, deren NT-proBNP-Wert gezeigt wurde eher länger (Gesamtkollektiv 7,16 Tage vs. 5 Tage, ACS-Gruppe: 5,69 Tage vs. 5,34 Tage) und deutlich teurer (Gesamtkollektiv 3046,03 Euro vs. 2419,17 Euro, ACS-Gruppe: 2924,93 Euro vs. 2281 Euro) sind als die der verblindeten Gruppe.

NT-proBNP hat sich für einige Fragestellungen als hilfreicher Marker in der Versorgung von Patienten der internistischen Notaufnahme herausgestellt. Dabei müssen jedoch die Eigenschaften des Patientenkollektivs und das medizinische Setting beachtet werden.

## 5. Literaturverzeichnis

Angermann CE, Ertl G (2004)  
Natriuretische Peptide – diagnostische Marker bei Herzerkrankungen  
Herz 29:609-17

Anwaruddin S, Lloyd-Jones D et al (2006)  
Renal Function, Congestive Heart Failure, and Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Measurement: Results From the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study  
J Am Coll Cardiol. 47(1):91-97

Balik M et al. (2011)  
Impact of Acute Renal Failure on the Relationship between N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide and Hemodynamic Parameters  
Blood Purif. 31(1-3):47-54

Balion C et al. (2007)  
Physiological, pathological, pharmacological, biological and hematological factors affecting BNP and NT-proBNP  
Clin Biochem. 41(4-5):231-239

Bahrman P et al. (2015)  
Multiple biomarker strategy for improved diagnosis of acute heart failure in older patients presenting to the emergency department  
Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 4(2):137-147

Bergler-Klein J, Gyögyösi M, Maurer G (2014)  
The Role of Biomarkers in Valvular Heart Disease  
Can J Cardiol. 30(9):1027-1034

Bhandari SS et al. (2009)  
Gender and renal function influence plasma levels of Copeptin in healthy Individuals  
Cli Sci (Lond) 116(3):257-263

Bhardwaj, A and Januzzi Jr, J (2009)  
Natriuretic Peptide-Guided Management of Acutely Destabilized Heart Failure –  
Rationale and Treatment Algorithm  
Crit Pathways in Cardiol. 8:146-150

Christenson RH et al. (2008)  
What is the value of B-Type natriuretic peptide testing for diagnosis, prognosis and  
monitoring of critically ill adults in the intensive care unit?  
Clin Chem Lab Med. 46:1524-1532

Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Edmin M (2007)  
Comparison of the Diagnostic Accuracy of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and the N-  
Terminal Part of the Propeptide of BNP Immunoassays in Chronic and Acute Heart  
Failure: A Systematic Review  
Clin Chem. 53(5):813-822

Codognetto et al. (2007)  
Renal Dysfunction Is a Confounder for Plasma Natriuretic Peptides in Detecting  
Heart Dysfunction in Uremic and Idiopathic Dilated Cardiomyopathies  
Clin Chem. 53(12):2097-2104

Codognetto et al. (2010)  
Effect of a dialysis session on the prognostic values of NT-proBNP, troponins,  
endothelial damage and inflammation biomarkers.  
J Nephrol. 23(4):465-471

Collins, Sheila (2014)  
A heart–adipose tissue connection in the regulation of energy metabolism  
Nature Reviews Endocrinology. 10:157-160

Colucci WS, Elkayam U et al. (2000)  
Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated  
congestive heart failure. Nesiritide Study Group.  
N Engl J Med 343(4):246-53

Cosín A, Hernández Martínez A et al. on behalf of the Grupo de Estudio de la  
Disfunción Ventricular Izquierda en la Comunidad Valenciana (2003)  
Value of NTproBNP Concentration in an Out-Of-Hospital Adult Population  
Rev Esp Cardiol. 56(3):236-44

Costello-Boerrigter L et al. (2006)  
Amino-Terminal Pro-B-type Natriuretic Peptide and B-Type Natriuretic Peptide in the General Community Determinants and Detection of Left Ventricular Dysfunction  
J Am Coll Cardiol. 47(2):345-353

Costello-Boerrigter L. et al. (2010)  
Renal and Anti-Aldosterone Actions of Vasopressin-2 Receptor Antagonism and B-Type Natriuretic Peptide in Experimental Heart Failure  
Circ Heart Fail. 3(3):412–419.

Daly MG, Frampton CM, Throughton RW (2010)  
Improving Risk Stratification for Heart Failure A Role for Serial Testing of B-Type Natriuretic Peptides?  
J Am Coll Cardiol. 55(5):451-3

Daniels L, Clopton B et al. (2006)  
How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly multinational Study  
Am Heart J 151(5):999-1005

Daniels L, Maisel A (2007)  
Natriuretic Peptides  
J Am Coll Cardiol. 50(25):2357-2368

Das S, Drazner M (2005)  
Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides  
Circulation 112:2163-2168

deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH (2007)  
Impact of Renal Disease on Natriuretic Peptide Testing for Diagnosing Decompensated Heart Failure and Predicting Mortality  
Clin Chem. 53(8):1511-9

deFilippi CR et al. (2010)  
Dynamic Cardiovascular Risk Assessment in Elderly People The role of Repeated N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing  
J ACC 55(5):441-50

Dickstein K et al. (2008)  
European Task Force Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)  
Eur J Heart Fail. 10:933-989

diSomma S, Marino R et al. (2013)  
Predictive value for death and rehospitalization of 30-day postdischarge B-type natriuretic peptide (BNP) in elderly patients with heart failure. Sub-analysis of the RED Study  
Clin Chem Lab. 53(3):507-513

Eugene Braunwald, Martin Möckel, Horst Olschewski und Rainer Dietz (2005)  
Herzinsuffizienz und Cor pulmonale  
In: Manfred Dietel, Norbert Suttrop, Martin Zeitz, Dennis C. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen S. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Hrsg.  
Harrison Innere Medizin, 16. Auflage  
Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, S. 1466-1480

European Society of Cardiology (ECS)/ Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)  
Guidelines (2013)  
Herzinsuffizienz: Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und Chronischen Herzinsuffizienz

Felker GM et al. (2006)  
Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure  
CMAJ 176(6):611-617

Ferrandis MJ, Ryden I et al. (2013)  
Ruling out cardiac failure: Cost-benefit analysis of a sequential testing strategy with NT-proBNP before echocardiography  
Upsala Journal of Medical Sciences 118:75-79

Flint KM, Allen LA et al. (2014)  
B-Type Natriuretic Peptide Predicts 30-Day Readmission for Heart Failure but not Readmission for other Causes  
J Am Heart Assoc. 3:1-8

French B et al (2012)  
Development and evaluation of multi-marker risk scores for clinical prognosis  
Stat Methods Med Res (Epub ahead of Print)  
doi: 10.1177/0962280212451881

Gallagher D et al. (2000)  
Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on  
body mass Index  
Am J Clin Nutr. 72:694-701

Gegenhuber A et al.(2007)  
Comparative Evaluation of B-Type Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-A-type  
Natriuretic Peptide, Mid-Regional Pro-Adrenomedullin, and Copeptin to Predict 1-  
Year Mortality in Patients With Acute Destabilized Heart Failure  
J of Card Fail. 13(1):42-49

Grassi P, Calderan C (2011)  
B-type natriuretic peptide as a predictor of outcome in a general intensive care unit.  
HSR proceedings  
Intensive Care and Cardiovascular Anaesthesia 3(1):59-66

Gruden G, Barutta F et al. (2012)  
NH2-Terminal Probrain Natriuretic Peptide Is Associated with Diabetes  
Complications in the EURODIAB Prospective Complications Study  
Diabetes Care 35:1931-1936

Gruden G, Landi A, Bruno G (2014)  
Natriuretic Peptides, Heart, and Adipose Tissue: New Findings and Future  
Developments for Diabetes Research  
Diabetes Care 37:2899-2908

Hammerer-Lercher A (2011)  
Neue kardiale Marker  
<http://kardiologie-gefaessmedizin.universimed.com/artikel/neue-kardiale-marker>  
(download 06.08.2015)

He et al. (2006)  
Structural determinants of natriuretic peptide receptor specificity and degeneracy  
J Mol Biol. 361:689-714

Heinrich P, Müller M, Graeve L, Hrsg. (2014)  
Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie  
Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2014:828-829

Herold G und Mitarbeiter, Hrsg. (2014)  
Innere Medizin: Kardiologie, Ausgabe 2014, Köln, 206-221

Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993)  
The epidemiology of heart failure: the Framingham study  
J Am Coll Cardiol. 22 (4 Suppl A): 6A-13A

Horowitz et al. (2005)  
MODULAR ANALYTICS: A New Approach to Automation in the Clinical Laboratory  
Journal of Automated Methods & Management in Chemistry 1:8-25

Horwich T et al (2006)  
B-Type Natriuretic Peptide Levels in Obese Patients With Advanced Heart Failure  
J Am Coll Cardiol. 47(1):85-90

Huelsmann M, Neuhold S et al. (2008)  
NTproBNP has a high negative predictive value to rule out short term cardiovascular events in Patients with diabetes mellitus  
Eur Heart J 29:2259-2264

Huelsmann M et al. (2013)  
PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial.  
J Am Coll Cardiol. 62(15):1365-72

Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA (1997)  
Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment.  
Clin Endocrinol. 47:287–296

Hunt SA et al. (2001)  
ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on Practice guidelines (Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation on management of heart failure)  
J Am Coll Cardiol. 38(7):2101-13

Itoh H, Nakao K (1997)  
Natriuretic peptide system  
Nihon Rinsho 55(8):1923-36.

Jankowska E et al. (2011)  
Identification of Chronic Heart Failure Patients with a High 12-Month Mortality Risk Using Biomarkers Including Plasma C-Terminal Pro-Endothelin-1  
PLoS Vol.6(1):e14506

Januzzi Jr. JL et al. (2005)  
The N-Terminal pro BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study  
Am J Cardiol. 95(8):948-954

Jourdain P, Jondeau G et al. (2007)  
Plasma Brain Natriuretic Peptide - Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure: The STARS-BNP Multicenter Study  
J Am Coll Cardiol. 49(16):1734-1739

Karpaliotis et al. (2007)  
Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema.  
Chest 131(4):964-971

Kawai K, Hata K et al. (2004)  
Attenuation of biologic compensatory action of cardiac natriuretic peptide system with aging.  
Am J Cardiol. 93:719-723

Khan et al. (2007)  
C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction. Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study  
Circulation 115:2103-2110

Kone BC (2001)  
Molecular biology of natriuretic peptides and nitric oxide synthases  
Cardiovasc Res. 51(3):429-41

Lam C et al (2011)  
Influence of Sex and Hormone Status on Circulating Natriuretic Peptides  
J Am Coll Cardiol. 48(6):618-626

LaVilla G et al. (1995)  
Brain Natriuretic Peptide  
Ann Ital Med Int. 10(4):233-41

Ledwidge M, O'Connell E (2015)  
Cost-effectiveness of natriuretic peptide-based screening and collaborative care: a report from the STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) Study  
Eur J Heart Fail. 17:672

LeJemtel TH et al. (2007)  
Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients With Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure  
J Am Coll Cardiol. 49: 171-180

Leya FS et al. (2005)  
The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy.  
J Am Coll Cardiol. 45(11):1900-1902

Liu Y, Yunyun X et al. (2014)  
The association between plasma brain natriuretic peptide/N – terminal pro - brain natriuretic peptide levels and atrial fibrillation: evidence from a meta – analysis  
Chin Med J 127(5):2824-2828

Locatelli F, Hannedouche T et al. für die MPO Study Group (2013)  
The Relationship between NT-proBNP and Dialysis Parameters with Outcome of Incident Haemodialysis Patients: Results from the Membrane Permeability Outcome Study  
Blood Purif. 35:216-223

Lok D et al.(2010)  
Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study  
Clin Res Cardiol. 99:323–328

Loke I, Squire I (2003)  
Reference ranges for natriuretic peptides for diagnostic use are dependent on age, gender and heart rate  
Eur J Heart Fail. 5:599-606

Luchner A, Weidemann A et al. (2010)  
Improvement of the cardiac marker N-terminal-pro brain natriuretic peptide through adjustment for renal function: a stratified multicenter trial  
Clin Chem Lab Med. 48(1):121-128

Magnusson M et al. (2004)  
Elevated Plasma Levels of NT-proBNP in Patients With Type 2 Diabetes without overt cardiovascular Disease  
Diabetes Care 27(8):1929-1935

Mansour A, Abdelsmad A, El Arman M (2012)  
Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease  
Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 61(4):297-300

Maisel A (2010)  
Natriuretic Peptide-Guided Therapy for Heart Failure. Ready for “Battle” or Too “Scarred” by the Challenge of Trial Design?  
J Am Coll Cardiol. 55(1):61-4

Maisel A et al. for the Breathing Not Properly Study Investigators (2002)  
NJEM 347(3):161-67

Maisel, A, Mueller C (2008)  
State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice  
Eur J Heart Fail. 10(9):824-839

Maisel A, Mueller C (2010)  
Mid-Region Pro-Hormone for the Diagnosis and Prognosis for Acute Dyspnoea  
Results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial  
J Am Coll Cardiol. 55(19):2062-2076

Masson S, Latini R et al. (2006)  
Direct Comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP  
in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The  
Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data  
Clin Chem. 52(8):1528-1538

McCullough PA, Nowak RM et al. (2002)  
B-type Natriuretic Peptide and Clinical Judgement in Emergency Diagnosis of Heart  
Failure Analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study  
Circulation 106:416-422

McCullough PA, Hollander JE et al. (2003)  
Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for  
the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department.  
Acad Emerg Med. 10(3):198-204

McLean AS et al. (2007)  
Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock  
Crit Care Med. 35(4):1019-26

McLean AS et al. (2013)  
Cardiac biomarkers in the intensive care unit  
Annals of Intensive Care 2(8):1-11

McMurray JV et al. (2012)  
ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure  
2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart  
Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with  
the Heart Failure Association (HFA) of the ESC.  
Eur Heart J 33:1787-1847

Mills RM, Hobbs RE, Young JB (2008)  
BNP for Heart Failure: Role of Nesiritide in Cardiovascular Therapeutics  
Congest Heart Fail. 8:270–273

Moertl D, Berger R et al. (2009)  
Comparison of Mid-Regional Pro-Atrial and B-Type Natriuretic Peptides in Chronic  
Heart Failure  
J Am Coll Cardiol. 53(19):1783-1790

Morgenthaler N, Struck J (2005)  
Measurement of Midregional Proadrenomedullin in Plasma with an  
Immunoluminometric Assay  
Clin Chem. 51(10):1823-1829

Morgenthaler N, Struck J (2006)  
Assay for the Measurement of Copeptin, a Stable Peptide Derived from the  
Precursor of Vasopressin  
Clin Chem. 52(1):112-119

Mueller C, Buser P (2002)  
B-Type Natriuretic Peptide (BNP): can it improve our management of patients with  
congestive heart failure?  
Swiss Med Wkly 132:618-622

Mueller C, Laule-Kilian K, Frana B et al (2006)  
The use of B-type natriuretic peptide in the management of acute dyspnea in patients  
with pulmonary disease  
Am Heart J 151(2):471-477

Mueller C, Laule-Kilian K (2006)  
Cost Effectiveness of B-Type Natriuretic Peptide Testing in Patients with acute  
Dyspnoea  
Arch Intern Med. 166(10):1081-1087

Mukoyama et al. (1991)  
Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an  
exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain  
natriuretic peptide  
J Clin Invest. 87(4):1402-12

Nakagawa O, Ogawa, Y, Itoh, H et al. 1995  
Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an „emergency“ cardiac hormone against ventricular overload.  
J Clin Invest. 96:1280–1287

Nakao K, Mukoyama M et al. (1991)  
Biosynthesis, secretion, and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide  
Can J Physiol Pharmacol. 69(10):1500-6

Noveanu M, Breidhardt T et al. (2011)  
Direct comparison of serial B-Type natriuretic peptide and NT-proBNP levels for prediction of short- and long-term outcome in acute decompensated heart failure  
Critical Care 15:1-15

O'Connor CM (2011)  
Effect of nesiritide in patients with acute heart failure  
NEJM 365(1):32-43

O'Hanlon R, O'Shea P et al. (2007)  
The Variability of B-Type Natriuretic Peptide and N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide in Stable Heart Failure Patients  
J Card Fail. 13(1):50-5

Parab R, Vasudevan A, Bensilver J, Gitler B (2005)  
Utility of Brain Natriuretic Peptide as a Diagnostic Tool for Congestive Heart Failure in the Elderly  
Critical Pathways in Cardiology 4(3):140-144

Parker J and Thiessen J (2004)  
Increased endothelin - 1 production in patients with chronic heart failure  
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 286:H1141–H1145

Peacock WF 4th et al. (2005)  
Observation unit treatment of heart failure with nesiritide: results from the proaction trial  
J Emerg Med. 29(3):243-252

Pfisterer M, Buser P et al. (2009)  
BNP-Guided versus Symptom-Guided Heart Failure Therapy The Trial of Intensified Versus Standard Medical Therapy in Elderly Patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) Randomized Trial  
JAMA 301(4):383-392

Potter LR et al. (2009)  
Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications  
Handb Exp Pharmacol. 191:341-66

Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF) (2002)  
Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial.  
JAMA 287(12):1531-40.

Qiaojun Zeng, Shanping Jiang (2012)  
Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure  
Journal of Thoracic Disease 4(3):310-315

Redfield M, Rodeheffer R et al. (2002)  
Plasma Brain Natriuretic Concentration: Impact of Age and Gender  
J Am Coll Cardiol. 40(5):976-982

Rehman S, Mueller T et al. (2008)  
Characteristics of the Novel Interleukin Family Biomarker ST2 in Patients With Acute Heart Failure  
J Am Coll Cardiol. 52(18):1458-1465

Rhee CK, Lim SY et al. (2014)  
Usefulness of N-Terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients admitted to the intensive care unit: a multicentre prospective observational study  
Anaesthesiology 14:16

Richards AM, Troughton RW (2012)  
Use of Natriuretic Peptides to Guide and Monitor Heart Failure Therapy  
Clin Chem. 58(1):62-71

Roberts E, Ludman AJ et al. (2015)  
The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting  
BMJ 350:h910

Roche Diagnostics (2007)  
Cobas ® proBNP II: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid

Rosca M, Magne J et al (2011)  
Impact of Aortic Stiffness on Left Ventricular function and B-type natriuretic peptide release in severe aortic stenosis  
Eur J Echocardiography 12:850-856

Sackner-Bernstein et al. (2005a)  
Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure  
Circulation 111(12):1487-91

Sackner-Bernstein et al. (2005b)  
Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled studies  
JAMA 293(15):1900-1905

Santos-Araújo et al. (2015)  
Clinical value of natriuretic peptides in chronic kidney disease  
Nefrologia 35(3):227-233

Satyan S, Light RP et al. (2007)  
Relationships of N-terminal pro-B-natriuretic peptide and cardiac troponin T to left ventricular mass and function and mortality in asymptomatic hemodialysis patients  
Am J Kidney Dis. 50(6):1009-1019

Schnabel et al. (2010)  
Relations of Biomarkers of Distinct Pathophysiological Pathways and Atrial Fibrillation Incidence in the Community  
Circulation 121:200-207

Seegers J, Zabel M, Grüter T et al. (2015)  
Natriuretic peptides for the detection of paroxysmal atrial fibrillation  
Open Heart 2:1-6

Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988)  
A new natriuretic peptide in porcine brain  
Nature 332:78–81

Struck J, Morgenthaler N et al. (2005)  
Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor is elevated in  
serum of sepsis patients  
Peptides 26:2500-2504

Sun RR and Lu L et al. (2014)  
Biomarkers in Heart Disease  
Eur Rev Med Pharmacol Sci 18:2927-2935

Sengenès C, Berlan M (2000)  
Natriuretic Peptides: a new lipolytic pathway in human adipocytes  
The FASEB Journal Vol.14:1345-1351

Takase H, Dohi Y (2014)  
Kidney function crucially affects B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal proBNP  
and their relationship  
Eur J Clin Invest. 44(3):303-8

Taylor JA et al. (2006)  
B-Type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are  
depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressure  
Am Heart J 152:1071-6

Thorin E, Clozel M (2010)  
The Cardiovascular Physiology and Pharmacology of Endothelin-1  
Adv Pharmacol. 60:1–26

Tobilli JE et al. (2007)  
Intravenous Iron Reduces NT-Pro-Brain Natriuretic Peptide in Anemic Patients With  
Chronic Heart Failure and Renal Insufficiency  
J Am Coll Cardiol. 50(17):1657-1665

Totsune K et al (1994)  
Natriuretic Peptides in the Human Kidney  
Hypertension 24(6):758-762)

Troughton RW, Felker GM, Januzzi Jr JL (2013)  
Natriuretic peptide-guided heart failure management  
Eur Heart J 35:16-25

Troughton RW, Frampton CM (2014)  
Effect of B-Type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and Hospitalization: an individual patient meta-analysis  
Eur Heart J 35:1559-1567

Van Kimmenade R et al. (2006)  
Utility of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Galectin-3, and Apelin for the Evaluation of Patients With Acute Heart Failure  
J Am Coll Cardiol. 48(6):1218-1224

Wachter R, Lahno R et al. (2012)  
Natriuretic Peptides for the Detection of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients with Cerebral Ischemia – the Find-AF Study  
PLoS One 7(4):1-6

Walford G, Ma Y et al. (2014)  
Circulating natriuretic peptide concentrations reflect changes in insulin sensitivity over time in the Diabetes Prevention Program  
Diabetologia 57(5):935-939

Wang F et al. (2012)  
Brain Natriuretic Peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis  
Critical Care 16:R74

Wang TJ, Larson M et al. (2004)  
Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels  
Circulation 109:594-600

Wilke T, Groth A et al. (2013)  
Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8,3 million patients  
Europace 15(4):486-493

Wozakowska-Kaplon et al. (2010)  
B-type natriuretic peptide level after sinus rhythm restoration in patients with atrial fibrillation – clinical Significance  
Kardiologia Polska 68(7):781-786

Yoshimura et al. (1993)  
Different Secretion Patterns of Atrial Natriuretic Peptide and Brain Natriuretic Peptide in Patients With Congestive Heart Failure  
Circulation 87(2):464-469

Zellner CC et al (1999)  
Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries  
Am J Physiol. 276(3 Pt 2):H1049-57.