

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**NTproBNP bei Patienten mit akut dekompensierter
Herzinsuffizienz –
Kurzzeitverlauf der Plasmaspiegel und 18-Monatsprognose**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Karin Rüter

aus

Celle

Göttingen 2013

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: PD Dr. med. R. Wachter

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. R. Hilgers

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 05.03.2014

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung und Hintergrund	4
1.1	Herzinsuffizienz	4
1.1.1	Epidemiologie der Herzinsuffizienz	4
1.1.2	Definition, Ätiologie und Einteilung der Herzinsuffizienz	5
1.1.3	Diagnostik der Herzinsuffizienz	7
1.2	Kardiogener Schock	8
1.2.1	Definition und Diagnostik des kardiogenen Schocks	8
1.2.2	Epidemiologie und Ätiologie des kardiogenen Schocks	8
1.3	Natriuretische Peptide	10
1.3.1	Allgemeines zu den natriuretischen Peptiden	10
1.3.2	BNP und NTproBNP	11
1.3.3	Biosynthese, Sekretion, Elimination und Halbwertszeiten des BNP/ NTproBNP	11
1.3.4	Einflussgrößen auf das BNP/NTproBNP	12
1.4	BNP/ NTproBNP bei akuter Herzinsuffizienz und bei kardiogenem Schock	14
1.4.1	BNP / NTproBNP als diagnostischer Parameter bei akuter Herzinsuffizienz und bei kardiogenem Schock	14
1.4.2	NTproBNP als prognostischer Parameter bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz und bei kardiogenem Schock	16
2	Fragestellung	18
3	Material und Methoden	19
3.1	Studiendesign	19
3.2	Studienprotokoll	21
3.2.1	Anamnese und körperliche Untersuchung	21
3.2.2	Blutentnahme und laborchemische Untersuchungen	21
3.2.3	Elektrokardiogramm	22

– Inhaltsverzeichnis –

3.2.4	Echokardiogramm	23
3.3	Patienten	24
3.4	Datenerfassung und statistische Auswertung	25
3.5	Einordnung dieser Arbeit in das Gesamtprojekt	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Patientenkollektiv	27
4.1.1	Anzahl, Geschlecht, Alter, BMI	27
4.1.2	Vorerkrankungen und Risikofaktoren	28
4.1.3	Vormedikation	30
4.1.4	Intensivmedizinische Maßnahmen, IABP-Anlage, Reanimation, Versterben am Aufnahmetag	31
4.2	Beantwortung der Hypothese 1: Kinetik des NTproBNP- Plasmaspiegels	32
4.3	Beantwortung der Hypothese 2: NTproBNP als Mortalitätsprädiktor	38
5	Diskussion	51
5.1	Hauptbefunde	51
5.2	Kinetik des NTproBNP	52
5.2.1	Kinetik des NTproBNP bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV)	52
5.2.2	Kinetik des NTproBNP bei kardiogenem Schock mit akutem Myokardinfarkt	55
5.3	NTproBNP als Überlebensprädiktor	56
5.4	Limitationen der Studie /Diskussion der Methoden	60
5.5	Klinischer Ausblick	62
6	Zusammenfassung	63
7	Abkürzungsverzeichnis	64

- Inhaltsverzeichnis -

8	Abbildungsverzeichnis	66
9	Tabellenverzeichnis	67
10	Literaturverzeichnis	69

1 Einleitung und Hintergrund

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie der Herzinsuffizienz

Laut der World Health Organization (WHO) sind kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit die Hauptursache aller Todesfälle. Im Jahr 2008 verstarben laut WHO 30% aller Menschen aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung, darunter mehr als die Hälfte aufgrund einer koronaren Herzerkrankung (WHO Fact Sheet N°317, September 2012). Die Herzinsuffizienz gilt als eine der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen und stellt in Deutschland den häufigsten Grund für eine Krankenhausaufnahme dar (Neumann et al. 2009). Die Prävalenz der Herzinsuffizienz beträgt in den westlichen Ländern bei Erwachsenen 1-2% (Mosterd und Hoes 2007). In verschiedenen Studien wurde eine starke Altersabhängigkeit der Prävalenz gezeigt (Ho et al. 1993, Redfield et al. 2003, Bleumink et al. 2004). Die Rotterdam-Studie von 1998 zeigte eine Prävalenz von 0,9% für die Altersgruppe 55-64 Jahre, 4,0% für die Altersgruppe 65-74 Jahre, 9,7% für die Altersgruppe 75-84 Jahre und 17,4% für die Altersgruppe 85 Jahre und älter (Bleumink et al. 2004). Die Inzidenz ist dabei für Männer höher als für Frauen, vor allem ist das Alter der Männer bei Erstmanifestation niedriger als bei den Frauen (77,5 vs. 82,5 Jahre), die alterskorrigierte Prävalenz ist allerdings nach der Framingham-Studie bei Männern und Frauen gleich (Ho et al. 1993, Bleumink et al. 2004). Aufgrund höherer Lebenszeiterwartung und einer verbesserten medizinischen Versorgung insbesondere beim akuten Myokardinfarkt sowie aufgrund eines erhöhten kardiovaskulären Risikoprofils durch einen veränderten Lebensstil zeigt die Herzinsuffizienz weiterhin eine zunehmende Tendenz in Prävalenz und Inzidenz in den untersuchten Ländern (Okura et al. 2008).

Die Prognose nach Erstmanifestation einer Herzinsuffizienz ist weiterhin deutlich reduziert (Bleumink et al. 2004, Levy et al. 2002, Pocock et al. 2013). Die 30-Tages-Überlebensrate nach Erstmanifestation beträgt nach der Rotterdam-

– Einleitung und Hintergrund –

studie 86%, nach 1 Jahr lebten noch 63%, nach 2 Jahren 51% und nach 5 Jahren 35% (Bleumink et al. 2004). Ähnliche Daten wurden in den Auswertungen der Framingham-Studie veröffentlicht, wobei in der Beobachtungsperiode von 1990 bis 1999 eine 30-Tage-Mortalität von 11% bei den Männern und 10% bei den Frauen, eine 1-Jahres-Mortalität von 28% bei den Männern und 24% bei den Frauen, sowie eine 5-Jahres-Mortalität von 59% bei den Männern und 45% bei den Frauen beschrieben wurde (Levy et al. 2002). Eine kürzlich veröffentlichte Studie der MAGGIC – Metaanalyse aus 30 Studien mit insgesamt 39.372 Patienten zeigte für alle Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener und reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion eine Mortalität von 40,2 % im Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren (Pocock et al. 2013).

Laut WHO wird erwartet, dass die Herzinsuffizienz im Jahr 2030 eine der beiden häufigsten Todesursachen in den westlichen Ländern darstellen wird.

1.1.2 Definition, Ätiologie und Einteilung der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie. Die Herzinsuffizienz ist definiert als eine „Abnormalität der Herzstruktur oder –funktion, die zu einem Versagen des Herzens führt, den metabolisierenden Geweben die erforderliche Rate an Sauerstoff zuzuführen“ (Dickstein et al. 2008). Als klinische Definition wird in den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) die Herzinsuffizienz als ein „Syndrom mit typischen Symptomen und Zeichen resultierend aus einer abnormalen Herzstruktur oder –funktion“ benannt. Typische Symptome sind dabei vor allem Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, reduzierte Belastbarkeit, Beinödeme sowie rasche Ermüdbarkeit und erhöhte Erholungszeit nach Belastung. Als Zeichen gelten ein erhöhter zentralvenöser Druck (ZVD), hepatojugulärer Reflux, dritter Herzton (Galloprrhythmus), lateraler Herzspitzenstoß und Herzgeräusche (ESC *Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* 2012).

– Einleitung und Hintergrund –

Die häufigste Ursache für die Herzinsuffizienz ist mit 60-70% eine koronare Herzerkrankung (McMurray und Stewart 2000). Weitere häufige Ursachen sind dilatative Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, Klappenvitien, insbesondere die Aortenklappenstenose und Mitralklappeninsuffizienz, Myokarditis und hypertensive Herzerkrankung. Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus sind wesentliche Risikofaktoren bzw. Komorbiditäten für die Herzinsuffizienz (Ho et al. 1993, Swedberg et al. 2005).

Es wird eine akute von einer chronischen Herzinsuffizienz, eine systolische von einer diastolischen Herzinsuffizienz, eine Rechtsherz- von einer Linksherzinsuffizienz und ein low-output- von einem high-output- Versagen unterschieden (Swedberg et al. 2005).

Der Schweregrad der Symptomatik wird mit der NYHA-Klassifikation (ESC *Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure* 2012) beschrieben:

NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA)

Bei schwerer Dekompensation kann es zum Lungenödem und zum kardiogenen Schock sowie zu schwerwiegenden Rhythmusstörungen mit der Folge eines plötzlichen Herztodes kommen.

1.1.3 Diagnostik der Herzinsuffizienz

Die Beurteilung der Herzfunktion kann durch verschiedene Methoden und Parameter erfolgen. Die ESC- Leitlinien 2012 unterscheiden bei der Diagnosestellung die Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion („*heart failure with preserved ejection fraction*“ (HF-pEF)) von einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Herzinsuffizienz („*heart failure with reduced ejection fraction*“ (HF-rEF)). Zur Diagnosestellung müssen sowohl typische Symptome (s.o.) als auch typische Zeichen (s.o.) vorhanden sein, wobei die typischen Zeichen in den frühen Stadien noch fehlen können. Die Symptome und Zeichen wurden bereits 1971 in Auswertungen der Framingham-Studie als Haupt- und Nebenkriterien beschrieben (McKee et al. 1971). Allerdings weisen die Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz meist nur entweder eine gute Sensitivität mit geringer Spezifität oder eine gute Spezifität mit geringer Sensitivität auf (Davie et al. 1997, Mant et al. 2009). Als Leitsymptom gilt die Dyspnoe, welche anhand der o.g. NYHA-Klassifikation eingeteilt wird. Weiterhin müssen nach den ESC-Leitlinien 2012 für die Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz eine reduzierte oder bei erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion eine relevante strukturelle Herzerkrankung und/oder diastolische Dysfunktion nachgewiesen werden. Zum Nachweis einer solchen Funktions- und/oder strukturellen Veränderung ist eine echokardiographische Untersuchung notwendig (McMurray et al. 2012). Auch die Durchführung eines Elektrokardiogramms zur Feststellung von Rhythmusstörungen, Blockbildern, QT-Verlängerung und morphologischen Veränderungen wie Erregungsrückbildungsstörungen ist durch die ESC-Leitlinien empfohlen. Die Durchführung einer Thorax-Röntgenuntersuchung zur Feststellung von Herzvergrößerung und pulmonalvenöser Stauung sowie zum Ausschluss von strukturellen Lungenerkrankungen sowie laborchemische Untersuchungen inklusive der Bestimmung der natriuretischen Peptide sollten laut ESC-Leitlinien bei allen Patienten erwogen werden.

1.2 Kardiogener Schock

1.2.1 Definition und Diagnostik des kardiogenen Schocks

Nach den aktuellen S3-Leitlinien definiert sich der kardiogene Schock durch „eine kritische Verminderung der kardialen Pumpleistung mit konsekutiver Hypoperfusion und inadäquater Sauerstoffversorgung der Organe“ (Werdan et al. 2012). Eine invasive Diagnostik ist hiernach zur Diagnosestellung nicht notwendig, allerdings gibt es in der Literatur auch Definitionen des kardiogenen Schocks, die invasive hämodynamische Messungen mit einschließen. Hierbei kommt es zu einer Abnahme des Herzindex auf $< 2,2 \text{ l/min/m}^2$, einen Anstieg des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR) sowie eine Zunahme der Vorlast mit Zunahme der Ventrikelvolumina mit einem linksventrikulären enddiastolischen Druck von $> 20 \text{ mmHg}$, einem erhöhten PCWP (*pulmonary-capillary wedge pressure*) $> 15 \text{ mmHg}$ und Erhöhung des zentralvenösen Venendruckes (ZVD) (Buerke et al. 2011, Hochmann et al. 1999, Wampler et al. 1991).

Der Übergang von der akut dekompensierten Herzinsuffizienz zum kardiogenen Schock ist fließend. Klinisch fallen beidseitige basale Rasselgeräusche und Dyspnoe auf, weiterhin zeigen sich Zeichen der Kreislaufzentralisation und Organdysfunktion wie Agitiertheit, blasse, kühle und schweißige Haut, Zyanose und Oligurie ($< 0,5 \text{ ml/kg/l}$). Hämodynamisch ist nicht-invasiv ein systolischer Blutdruck $< 90 \text{ mmHg}$ für mindestens 30 Minuten oder ein Blutdruckabfall um mindestens 30 mmHg für mindestens 30 Minuten festzustellen, dabei besteht eine Herzfrequenz über 60/min. (Hochman et al. 1999, Gowda et al. 2008, Werdan et al. 2012).

1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie des kardiogenen Schocks

Der kardiogene Schock kommt am häufigsten im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes vor. Umgekehrt erleiden 5-10 % aller Patienten mit einer akuten Myokardischämie einen kardiogenen Schock. Etwa 50-80% aller betroffenen Patienten versterben, wobei die frühe Revaskularisierung im Rahmen einer

– Einleitung und Hintergrund –

akuten Myokardischämie sowie das Auftreten und die Behandlung eines Multiorgan dysfunktions-Syndroms (MODS) im Rahmen des kardiogenen Schocks ausschlaggebend für die Prognose des kardiogenen Schocks ist (Hochman et al. 1999, Hochman et al. 2000, Werdan et al. 2012).

Die häufigste Ursache für einen infarktbedingten kardiogenen Schock ist mit knapp 78,5 % ein akutes Linksherzversagen, weiterhin können vor allem eine im Rahmen einer akuten Myokardischämie entstandene akute Mitralklappeninsuffizienz, ein akuter Ventrikelseptumdefekt, Rechtsherzversagen, Perikardtamponade sowie eine stattgehabte Blutung oder Komplikation während der Akutintervention im Herzkatheterlabor zu einem kardiogenen Schock führen (Hochman et al. 2000, Werdan et al. 2012). Weitere Ursachen für den kardiogenen Schock sind nicht-ischämische Kardiomyopathien, Myokarditis, Intoxikation mit negativ inotropen Substanzen, höhergradige Klappenvitien, intrakavitäre Flussbeschleunigung durch kardiale Tumoren, traumatisch bedingte Myokardkontusionen sowie bradykarde und tachykarde Herzrhythmusstörungen. Zur Ursachendiagnostik spielt die echokardiographische Untersuchung daher eine zentrale Rolle.

In dieser Studie wurden Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz mit oder ohne kardiogenem Schock untersucht. Dabei wurden Patienten mit kardiogenem Schock mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI) als Patienten „mit akuter Myokardischämie“ und Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz ohne ST-Hebungsinfarkt als Patienten „ohne akute Myokardischämie“ festgelegt.

1.3 Natriuretische Peptide

1.3.1 Allgemeines zu den natriuretischen Peptiden

Die natriuretischen Peptide sind eine Gruppe strukturell verwandter Peptide, die infolge Volumenüberladung freigesetzt werden. Getriggert wird die Freisetzung entsprechend durch erhöhte Wandspannung, Ventrikeldilatation und erhöhte zirkulatorische Drücke (Yasue et al. 1994).

Das natriuretische Peptid vom A-Typ (ANP) und das natriuretische Peptid vom B-Typ (BNP) werden sowohl aus dem atrialen als auch aus dem ventrikulären Myokard freigesetzt, dabei entsteht das ANP überwiegend im Atrium und das BNP überwiegend im Kammermyokard (Hosoda et al. 1991, Yasue et al. 1994). Das natriuretische Peptid vom C-Typ (CNP) wird insbesondere aus dem Gefäßendothel sekretiert und sorgt für eine lokale Gefäßdilataion. Für das CNP ist eine natriuretische oder diuretische Wirksamkeit bisher nicht nachgewiesen worden, allerdings ist erst seit Kurzem ein Vorkommen in den Kardiomyozyten und die Beteiligung an der Regulierung einer kardialen Hypertrophie und am Remodeling bekannt geworden (Del Ry 2013). Neben ANP, BNP und CNP ist weiterhin ein viertes natriuretisches Peptid bekannt, das D-natriuretische Peptid („dendroaspis“-natriuretic peptide) (Pandit et al. 2011).

Die natriuretischen Peptide regulieren vor allem die Homöostase und schützen die Organsysteme bei Volumenüberladung. Sie haben eine starke diuretische und natriuretische Wirkung sowie eine relaxierende Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur. Sie sind natürliche Antagonisten des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Weiterhin werden ihnen, insbesondere dem BNP, antifibrotische und lusitrope Eigenschaften auf den linken Ventrikel zugesprochen (Silver et al. 2004).

Ihre Wirkung wird über die extrazelluläre Bindung an spezifische transmembrane natriuretische Peptid-Rezeptoren – NP-A, NP-B und NP-C – auf dem Endothel und den glatten Muskelzellen und intrazellulär cGMP second messenger-gesteuert entfaltet (Koller und Goeddel 1992).

1.3.2 BNP und NTproBNP

Das B-type-natriuretische Peptid wurde erstmals 1988 im Gehirn von Schweinen gefunden, wobei zunächst die strukturelle Ähnlichkeit mit dem bereits bekannten ANP auffiel (Sudoh et al. 1988). Es erhielt daher zunächst den Namen „brain“-natriuretic peptide. Kurze Zeit später zeigte sich ein überwiegend kardiakales Vorkommen mit einer relativ spezifischen Expression des ANP auf dem Vorhof- und dem BNP auf dem Ventrikelmyokard (Hosoda et al. 1991). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass BNP als diagnostischer und prognostischer Marker mit hoher Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Herzinsuffizienz dem ANP und NTproANP deutlich überlegen ist (Cowie et al. 1997, Maisel et al. 2002, Mukoyama et al. 1991, Tsutamoto et al. 1997).

Das bei der Entstehung von BNP aus dem pro-BNP mit abgespaltene NTproBNP bietet aufgrund seiner längeren Plasmahalbwertszeit, seiner hormonellen Inaktivität und seiner in-vivo- und in-vitro-Stabilität Vorteile für die Nutzung als Biomarker. Es konnte gezeigt werden, dass bei der Herzinsuffizienz etwa 10-20 Mal so hohe NTproBNP-Plasmaspiegel im Vergleich zu BNP-Spiegeln gemessen werden können, die allerdings miteinander korrelieren (Bionda et al. 2006, Hunt et al. 1997).

1.3.3 Biosynthese, Sekretion, Elimination und Halbwertszeiten des BNP/NTproBNP

Volumenüberladung und linksventrikuläre Wandspannung sind die Hauptfaktoren, die zu einer Sekretion von BNP und NTproBNP führen. Dabei wird der größte Teil des BNP aus dem linksventrikulären Myokard freigesetzt (Mair et al. 2001, Yasue et al. 1994). Nur sehr geringe Mengen proBNP sind in Granula im Myokard gespeichert. Der überwiegende Anteil wird sehr schnell transkriptionell hergestellt (Maggia et al. 1997). Hierbei entsteht zunächst ein Prohormon, das Pre-proBNP mit 134 Aminosäuren. Noch während der Translation des C-terminalen Endes des Pre-proBNP wird bereits ein Molekül mit 26 Aminosäuren

– Einleitung und Hintergrund –

vom N-terminalen Ende abgespalten, aus dem dann das proBNP mit 108 Aminosäuren entsteht (Mair 2008). Im nächsten Schritt erfolgt die Aufspaltung in ein N-terminales proBNP₁₋₇₆ - Fragment und ein aktives C-terminales Peptidhormon mit 32 Aminosäuren (Fragment ₇₇₋₁₀₈). Vermutlich wird dieser Schritt durch die beiden membrangebundenen Serinproteasen Corin und Furin gespalten (Sawada et al. 1997, Mair 2008).

Es sind drei NP-Rezeptoren bekannt, an die die natriuretischen Peptide ANP, BNP und CNP binden und ihre biologische Wirkung entfalten können (Bennett et al. 1991).

Während ANP lediglich eine sehr kurze Plasmahalbwertszeit von 3 Minuten besitzt, weist BNP eine Plasmahalbwertszeit von 13-20 Minuten auf.

NTproBNP besitzt im Gegensatz zu dem C-terminalen BNP₁₋₃₂ keine Hormonaktivität und besitzt mit 120 Minuten eine längere in-vivo-Halbwertszeit als das BNP. Sowohl BNP als auch NTproBNP werden zu 15-20% über die Niere ausgeschieden sowie passiv in Organen mit hohem Blutfluss wie den Muskeln und der Leber eliminiert (Mair 2008, Schou et al. 2005).

Für das NTproBNP wurde gezeigt, dass die Werte der Proben im EDTA Blut auch bei Raumtemperatur über 24 Stunden stabil blieben, weshalb NTproBNP bezüglich der Probenverarbeitung gegenüber dem BNP vorteilhaft ist (Karl et al. 1999). Für das NTproBNP ist weiterhin eine bessere Stabilität im Vergleich zum BNP und somit gute Lagerbarkeit bei -20°C bzw. besser bei – 80°C über einige Monate gezeigt worden (Hunt et al. 1997, Mueller et al. 2004).

1.3.4 Einflussgrößen auf das BNP/NTproBNP

Die Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide im Blut werden beeinflusst durch verschiedene Faktoren, dazu zählen das Alter, der zirkadiane Rhythmus, verschiedene Medikamente sowie bestimmte Erkrankungen. Bei Fettleibigkeit mit einem BMI > 30 kg/m² werden niedrigere BNP-Werte als bei anderen Patienten

– Einleitung und Hintergrund –

mit gleicher NYHA-Einstufung gefunden (Bionda et al. 2006, Horwich et al. 2006, Mehra et al. 2004). Bei höherem Alter werden höhere Plasmakonzentrationen von BNP und NTproBNP gemessen (Balion et al. 2008, Hogenhuis et al. 2005, Redfield et al. 2002, Tsutamoto et al. 1997). Eine signifikante Veränderung von BNP nach sportlicher Betätigung konnte nicht nachgewiesen werden (McNairy et al. 2002). Lange Zeit war man davon ausgegangen, dass bei Frauen höhere Plasmaspiegel zu messen seien, eine 2008 veröffentlichte Metaanalyse zeigt allerdings, dass es bisher etwa gleich viele Studien gibt, die für Frauen höhere bzw. niedrigere Plasmaspiegel in ihren Messungen ergaben (Balion et al. 2008).

Ein Einfluss der B-Typ-natriuretischen Peptide durch Medikamente wurde bisher für Amiodaron, Enalapril und Valsartan gezeigt, weiterhin für die β -Blocker Atenolol und Carvedilol (Balion et al. 2008).

Zu den beeinflussenden Erkrankungen gehört v.a. die Niereninsuffizienz. Bei einer höhergradigen Niereninsuffizienz ist mit einem deutlichen Anstieg der BNP- aber insbesondere auch der NTproBNP-Werte zu rechnen (Silver et al. 2004, Bionda et al. 2006). Der BNP-Plasmaspiegel wird weiterhin durch eine Rechtsherzbelastung im Rahmen einer pulmonalarteriellen Thrombembolie sowie bei primärer pulmonaler Hypertonie erhöht (Wolde et al. 2003). Bei einer arteriellen Hypertonie findet sich eine signifikante Erhöhung der Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide, die auch mit dem Schweregrad der Hypertonie assoziiert ist (Balion et al. 2008, Seki et al. 2008).

Außerdem finden sich höhere BNP/NTproBNP-Werte bei hyperthyreoter Stoffwechsellage (Pakuła et al. 2011), beim Diabetes mellitus Typ 2 (Magnusson et al. 2004) sowie bei Vorhofflimmern ohne gleichzeitig bestehende Herzinsuffizienz (Knudsen et al. 2005).

Nach Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems (LVAD) wurde eine Abnahme der BNP-Plasmaspiegel festgestellt (Thompson et al. 2005).

Pulmonale Erkrankungen wie die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) beeinflussen die Höhe des BNP kaum. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass BNP bei der Differentialdiagnose der Dyspnoe zur Differenzierung einer pulmonologischen von einer kardialen Ursache beitragen kann (Bayés-Genís 2004, Cabanes et al. 2001, Maisel et al. 2002, Morrison et al. 2002, Nielsen et al. 2004). Erhöhte Plasmaspiegel wurden auch bei schweren Erkrankungen der Lunge wie dem Cor pulmonale, der Lungenarterienembolie, bei Karzinomen der Lunge sowie beim akuten progressiven Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) gefunden (Zakynthinos et al. 2008), allerdings werden hierbei geringere BNP-Plasmaspiegel gefunden als beim Vorliegen von kardialen Erkrankungen (Levitt et al. 2008). Bei Inflammation und Sepsis dagegen werden deutlich erhöhte BNP-/ NTproBNP-Werte gefunden, die zumindest bei Vorliegen einer Sepsis den BNP- Plasmaspiegeln bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz entsprechen (Ogawa und de Bold 2012, Lentini et al. 2012, Rudiger et al. 2006).

1.4 BNP/ NTproBNP bei akuter Herzinsuffizienz und bei kardiogenem Schock

1.4.1 BNP / NTproBNP als diagnostischer Parameter bei akuter Herzinsuffizienz und bei kardiogenem Schock

Für BNP und NTproBNP ist in etlichen Studien die Validität als diagnostischer Marker gezeigt worden. Dies ist bereits 2004 in einer Metaanalyse aus drei großen europäischen Studien mit 3051 Patienten gezeigt worden (McDonagh et al. 2004). Sowohl bei diastolischer und als auch bei systolischer Herzinsuffizienz zeigen sich erhöhte BNP-Plasmaspiegel. Bei systolischer Herzinsuffizienz sind diese deutlich höher als bei der diastolischen Herzinsuffizienz (Maisel et al. 2003). Insbesondere für die akut dekompensierte Herzinsuffizienz konnten deutliche erhöhte Plasmaspiegel vor allem des NTproBNP festgestellt werden

– Einleitung und Hintergrund –

(Balion et al. 2008). In vorangegangenen Studien wurde gezeigt, dass sich für die Diagnostik der akut dekompensierten Herzinsuffizienz BNP und NTproBNP gleichermaßen eignen (Clerico et al. 2007).

Die BNP-/NTproBNP-Plasmaspiegel differieren nach Schweregrad der Herzinsuffizienz, dies konnte bereits in einigen Studien belegt werden (Tsutamoto et al. 1997, Yasue et al. 1994). Die 2002 publizierten Auswertungen der *Breathing-Not-Properly*-Studie konnten die Korrelation der aktuellen BNP-Werte mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassifikation zeigen (Maisel et al. 2002). In der REDHOT (*Rapid Emergency Department Heart Failure Output*) –Studie konnte aber auch gezeigt werden, dass oftmals eine Diskrepanz in der klinischen Beurteilung der Schwere der kardialen Dekompensation und der Einschätzung mittels BNP-Werten besteht (Maisel et al. 2004). Es konnte allerdings in weiteren Auswertungen der *Breathing-Not-Properly*-Studie auch gezeigt werden, dass die klinische Diagnose der Herzinsuffizienz und deren Einstufung durch zusätzliche BNP-/NTproBNP-Bestimmung deutlich verbessert werden konnte (McCullough et al. 2002). In einer Multicenterstudie mit 1256 Patienten konnte ein Cut-Off-Wert für die Diagnosestellung einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz mit 450 (< 50 Jahre) bzw. 900 (50-75 Jahre) und 1800 pg/ml (>75 Jahre) festgelegt werden (Januzzi et al. 2006 a).

Für das akute Koronarsyndrom wurde ein Anstieg der natriuretischen Peptide mit zunehmendem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung, mit einer Mehrgefäßerkrankung und vorangegangener Revaskularisation sowie bei Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren beobachtet (Balion et al. 2008). Obwohl es viele Studien zu den natriuretischen Peptiden als diagnostischer Parameter bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz als auch bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit und ohne NSTEMI und STEMI gibt, ist die Datenlage zur Wertigkeit von BNP-/NTproBNP bei Patienten mit kardiogenem Schock dagegen sehr spärlich.

1.4.2 NTproBNP als prognostischer Parameter bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz und bei kardiogenem Schock

Die B-natriuretischen Peptide können neben der Funktion als diagnostischer Parameter bei der Herzinsuffizienz auch zur Prognoseabschätzung und Risikostratifizierung bei Herzinsuffizienz verwendet werden (Fonarow et al. 2007, Tsutamoto et al. 1997). Auch hierzu wurde in vorangegangenen Studien dargestellt, dass BNP und NTproBNP die gleiche Wertigkeit zu haben scheinen (Gegenhuber et al. 2006).

In Auswertungen der ADHERE-Studie konnte gezeigt werden, dass die bei Krankenhausaufnahme gemessenen BNP-Werte bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz aufgeteilt nach Quartilen fast linear mit der Mortalität während des stationären Aufenthaltes korrelieren (Fonarow et al. 2007). Die Reduktion des BNP/NTproBNP-Plasmaspiegels während des Krankenhausaufenthaltes bzw. innerhalb der ersten Wochen nach Akutereignis korreliert zudem mit einer ausbleibenden Re-Hospitalisierung und/oder Tod im weiteren ambulanten Verlauf bei einem Beobachtungszeitraum von bis zu 6 Monaten (Betten-court et al. 2002 (BNP), Bayés-Genís et al. 2007 (NTproBNP, 3 Mo)). Eine prognostische Relevanz der NTproBNP-Absolutwerte konnte für die akut dekompensierte Herzinsuffizienz in mehreren Studien gezeigt werden (Januzzi et al. 2006 a, Metra et al. 2007).

Für den akuten Myokardinfarkt ist gezeigt worden, dass NTproBNP als prognostischer Marker Verwendung finden kann (Richard et al. 1998). Einem kardiogenem Schock liegt in über 90% der Fälle ein akuter Myokardinfarkt zugrunde. Zu NTproBNP-Plasmaspiegeln als prognostischem Marker bei kardiogenem Schock findet sich derzeit wenig Literatur.

Die Datenlage bezüglich Langzeitergebnissen über ein heterogenes Patientengut mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz mit NYHA IV sowie Langzeitergebnisse über Patienten mit kardiogenem Schock sind weiterhin gering vorhanden. Diese Studie zeigt die Langzeitergebnisse nach 18 Monaten eines solchen

– Einleitung und Hintergrund –

Patientenkollektivs. Insbesondere ob und wann NTproBNP im Rahmen einer akuten kardialen Dekompensation oder eines kardiogenen Schocks einen signifikanten Anstieg mit Peak-Wert innerhalb der ersten Stunden und Tage aufweist, ist bisher nicht bekannt. In vorangegangenen Studien wurde bereits beobachtet, dass die NTproBNP-Plasmaspiegel 12 Stunden nach Krankenhausaufnahme häufig im Vergleich zu den Aufnahmezeitpunkten angestiegen waren. Allerdings erfolgte bisher in keiner Studie eine engmaschige Kinetikanalyse innerhalb der ersten zwölf Stunden und Untersuchung der Sensitivität und Spezifität dieser Plasmaspiegel für die Langzeitprognose.

2 Fragestellung

Die Hypothesen der durchgeführten Studie sind:

- (1) Bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation findet sich das Maximum des im Rahmen der Akutsituation ansteigenden NTproBNP-Plasmaspiegels innerhalb der ersten 12 Stunden nach Krankenhausaufnahme

und
- (2) NTproBNP-Spiegel sind Prädiktoren der 18-Monatsmortalität bei Patienten mit kardialer Dekompensation.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Es handelt sich hier um eine prospektive klinische Observationsstudie. Ein Antrag zur Prüfung bei der zuständigen Ethikkommission wurde vor Beginn dieser klinischen Studie eingereicht und genehmigt (Antragsnummer 4/10/02, genehmigt am 09.12.02).

Es erfolgte eine Anamnese und ausführliche körperliche Untersuchung aller Patienten vor Einschluss in die Studie sowie zu mehreren weiteren im Studienprotokoll fest vorgegebenen Zeitpunkten. Eingeschlossen wurden Patienten, die mit kardialer Dekompensation und/oder kardiogenem Schock in die Klinik aufgenommen wurden und bei denen der Beginn der akuten Beschwerden nicht länger als 24 Stunden vor Krankenhausaufnahme zu anamnestizieren war.

Hierbei mussten zumindest zwei der folgenden klinischen Kriterien erfüllt sein:

- Positiver Schockindex,
- Lungenstauung mit feuchten Rasselgeräuschen über der Lunge beidseits,
- dritter und/oder vierter Herzton (Galopprrhythmus),
- klinische Zeichen der Zentralisation
- Rechtsherzinsuffizienz
- Oligurie.

Ausschlusskriterien waren:

- Alter unter 18 Jahren,
- Demenz oder floride Psychose,
- schwere pulmonale Erkrankungen
- andere Ursachen für den initialen Schockzustand, z.B. Hypovolämie oder Sepsis.

Für die Untersuchung der Aussagekraft des NTproBNPs als Prognoseparameter für die Langzeitmortalität wurden alle in die Studie eingeschlossenen Patienten

- Material und Methoden -

ten für 1,5 Jahre nachbeobachtet. Eine weitere Fragestellung dieser Studie war die Feststellung eines Peak-Wertes des NTproBNP- Plasmaspiegels im Akuterereignis. Dieser wurde anhand der bisherigen Studienlage im Zeitraum zwischen Aufnahme und den ersten 12 Stunden nach Aufnahme vermutet.

In den Studienabschnitt I wurden insgesamt 116 Patienten eingeschlossen (Patient 1-116). In den Studienabschnitt II wurden 32 Patienten eingeschlossen (Patient 117-148). Mit Studienabschnitt II wurde eine frühe NTproBNP-Verlaufsgruppe untersucht, wobei gezielt zusätzlich zu den Untersuchungszeitpunkten des Studienabschnittes I Blutabnahmen in zweistündlichen Abständen bis 12 Stunden nach Aufnahme durchgeführt wurden.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Untersuchungszeitpunkte mit den einzelnen Untersuchungen.

	Aufnahme	2 h *	4 h *	6 h *	8 h *	10 h *	12 h	24 h	48 h	96 h	8 d	4 w	3 mo	18 mo
Klin. Status	X							x	x	x	x	x	x	x
NTpro BNP	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Labor	X							x	x	x	x	x	x	x
EKG	X							x	x	x	x	x	x	x
Röntgen-Thorax	X													
Echokardiographie	X								x		x	x	x	x
Lungenfunktion									x		x	x	x	x

Tabelle 2: Studienablauf
Die mit * markierten Zeitpunkte sind nur in Studienabschnitt II durchgeführt worden.

3.2 Studienprotokoll

3.2.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamnese und körperliche Untersuchung wurden zu Beginn bei Einschluss in die Studie sowie zu fest im Studienprotokoll festgehaltenen Zeitpunkten durchgeführt. Bei Aufnahme wurde neben der Erfassung von Namen, Alter, Körpergröße und Gewicht, wenn möglich die Beschwerdesymptomatik, (pectanginöse Beschwerden, Dyspnoe) und deren Dauer sowie Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Vormedikation erfragt. Bei der körperlichen Untersuchung wurden die Atemfrequenz sowie Blutdruck und Herzfrequenz erfasst, weiterhin erfolgte die Auskultation insbesondere des Herzens und der Lunge als auch die Feststellung der Jugularvenenfüllung sowie das Vorhandensein von Beinödem.

3.2.2 Blutentnahme und laborchemische Untersuchungen

Die Blutentnahmen stellen einen sehr wesentlichen Anteil dieser Studie dar und wurden streng nach Studienprotokoll durchgeführt. Im Studienabschnitt I erfolgten die Blutentnahmen zum Aufnahmezeitpunkt sowie nach 12, 24 und 48 Stunden. Im weiteren Verlauf erfolgten die Blutentnahmen alle weitere 48 Stunden bis zur Entlassung. Weiterhin wurden die NT-proBNP-Werte zu den Zeitpunkten 1, 3 und 18 Monate nach initialer Aufnahme erfasst (siehe Abb.1). Die im Studienabschnitt II untersuchten Patienten erhielten zusätzlich zu den o.g. Zeitpunkten Blutentnahmen zu den Zeitpunkten 2, 4, 6, 8 und 10 Stunden nach Aufnahme. Die weiteren noch in Studienabschnitt I durchgeführten und nicht näher beschriebenen Blutentnahmen in 48-stündigen Intervallen wurden für Studienabschnitt II bei nicht zu erwartendem Ergebnis gestrichen. Alle Blutentnahmen wurden am liegenden Patienten vorgenommen, auch wenn Veränderungen der BNP-/ NTproBNP-Werte in Lageabhängigkeit bisher nicht nachgewiesen werden konnten.

Zur Weiterverarbeitung der entnommenen Blutproben wurden diese nach einer etwa 30-minütigen Liegezeit für 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen zentrifugiert und das Serum anschließend abpipettiert. Die Messung des Troponin T, BNP und NTproBNPs erfolgte direkt durch die Firma Roche Diagnostics GmbH (Penzberg) mittels Roche Immunoassay-Analyseautomaten Elecsys 2010. Dieser ist im vollautomatischen Betrieb, die Analysen erfolgten gemäß den Angaben des Hersteller-Protokolls. Der für das Testkit definierte NTproBNP-Messbereich liegt im Bereich 5 – 35.000 pg/ml, höhere Messwerte wurden in dieser Studie entsprechend auf 35.000 pg/ml gesetzt.

Zur Konservierung und Lagerung bis zum Transport zur Firma Roche Diagnostics wurden die Proben bei -80°C eingefroren. Um eine Unterbrechung der Kühlkette zu verhindern, erfolgte der Transport ausschließlich auf Trockeneis und nach Terminabsprache mit der Firma Roche Diagnostics GmbH.

3.2.3 Elektrokardiogramm

Es erfolgte sowohl in Studienabschnitt I als auch in Studienabschnitt II die Durchführung eines 12-Kanal-Elektrokardiogramms nach Einthoven/Goldberger und Wilson zum Zeitpunkt der Aufnahme zur Feststellung eines möglichen ST-Hebungsinfarktes sowie zu den Zeitpunkten 12, 24 und 48 Stunden sowie nach 8 Tagen, 1, 3 und 18 Monaten, insbesondere auch zur Verifizierung eines möglichen Vorhofflimmerns, da sich dies stark auf die Ausschüttung des BNP und somit auch des NT-proBNPs auswirkt und daher Beachtung in der Auswertung finden sollte. Die elektrokardiographischen Untersuchungen wurden bei Aufnahme in der Notaufnahme, bei den Folgeuntersuchungen in den EKG-Funktionsräumen der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen mit Geräten der Firma Schiller unter Ruhebedingungen durchgeführt. Bei Patienten, die die Station aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung nicht verlassen konnten, wurden die elektrokardiographischen Untersuchungen mit entsprechenden Geräten im Patientenzimmer durchgeführt.

3.2.4 Echokardiogramm

In beiden Studienabschnitten wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme, nach 48 Stunden, 8 Tagen, sowie 1,3, und 18 Monaten echokardiographische Untersuchungen durchgeführt. Diese wurden bei allen Patienten mit dem Echokardiographie-Gerät Sonos 7500 der Firma Philipps durchgeführt, der Schallkopf wurde entsprechend aktuellen Richtlinien mit 4-7 Mhz gewählt.

Die linksventrikuläre Pumpfunktion wurde mittels Simpson (biplan) bestimmt, zusätzlich wurden visuell im apikalen 4-, 2- und 3- Kammerblick Wandbewegungsstörungen beurteilt. Als normale linksventrikuläre Pumpfunktion gilt eine Pumpfunktion von $\geq 55\%$, eine leichtgradig eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) ist festgelegt mit 45-54%, eine mittelgradig eingeschränkte LV-EF mit 30 – 44% und eine hochgradig eingeschränkte LV-EF mit $\leq 29\%$ (ESC Guidelines, Lang et al. 2006).

Neben der morphologischen Beurteilung der Herzklappen und Quantifizierung möglicher Vitien mittels Farb-, CW (*continuous wave*) - und PW (*pulsed wave*) - Doppler im apikalen 4-, 5- und 3-Kammerblick erfolgte die Messung der Dimensionen im M-Mode in der parasternalen langen Achse.

Weiterhin wurden echokardiographisch eine akute Rechtsherzbelastung sowie eine pulmonale Hypertonie mittels Feststellung des PAPsys bestimmt, um anderweitige Ursachen für die Beschwerdesymptomatik auszuschließen.

Die derzeit für die Bestimmung der diastolischen Dysfunktion relevanten Parameter wurden ebenfalls erhoben. Dies beinhaltete insbesondere das mit dem PW-Doppler gemessene Einstromprofil über der Mitralklappe mit der E-Welle, die den passiven Einstrom über der Mitralklappe widerspiegelt, sowie der A-Welle als Ausdruck des Einstroms durch Vorhofkontraktion als auch die früh- und spätdiastolische Einwärtsbewegung des Mitralklappenringes, welche mittels Gewebefarbdoppler über dem medialen und lateralen Mitralklappenangulus abgeleitet werden können. Ergänzend dazu wurden auch der systolische und diastolische Einstrom in den Vorhof mit dem PW-Doppler in den Pulmonalvenen sowie weitere Parameter der diastolischen Funktion gemessen.

3.3 Patienten

Soweit möglich, wurden die Vorerkrankungen der Patienten anamnestisch erhoben. Für die Auswertung der BNP-/ NTproBNP-Messungen relevant sind dabei insbesondere die Nierenfunktion, eine arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, das Vorliegen einer Rechtsherzbelastung sowie endokrinologische Erkrankungen, welche zu einem Anstieg der BNP-/ NTproBNP-Werte führen können.

Bei intubierten und beatmeten Patienten mit Sedierung, vor allem nach initialer Reanimation, erfolgte die Anamnese als Fremdanamnese der Ehepartner und/oder der Kinder. Bei diesen Patienten erfolgte auch die schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie durch die Betreuungsperson.

Laborchemisch wurden neben dem kleinen Blutbild, den Herzenzymen und den Schilddrüsenwerten vor allem auch die Kreatininwerte im Blut bestimmt. Der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz wurden gemessen, weiterhin wurde im Aufnahme-EKG sowie beim Monitoring auf das Auftreten von Vorhofflimmern geachtet und im Echokardiogramm eine mögliche Rechtsherzbelastung erfasst bzw. ausgeschlossen.

Höhergradige pulmonale Erkrankungen, die als Hauptursache der Dyspnoe zu werten sind, zählten in unserer Studie zu den Ausschlusskriterien. Zur Objektivierung wurden zusätzlich zur klinischen Beurteilung und zum initialen Thorax-Röntgenbild Lungenfunktionstests, beginnend ab 48 Stunden nach Aufnahme, durchgeführt. Da diese allerdings nur ergänzend zum Nachweis des Fehlens von Ausschlusskriterien durchgeführt wurden, erfolgte keine gezielte statistische Auswertung bezüglich dieser Untersuchungen.

Im Rahmen der Datenerhebung wurde auch die Vormedikation der Patienten erfragt. Für die Auswertung der BNP-/ NTproBNP-Messungen von Interesse sind hier insbesondere die herzwirksamen, diuretischen und blutdrucksenkenden Medikamentengruppen.

3.4 Datenerfassung und statistische Auswertung

Die Untersuchung der Laborwerte erfolgte unter einfacher Verblindung des die Proben untersuchenden Labors.

Die statistische Auswertung selbst erfolgte mit Excel sowie SPSS Version 19.0.

Für die deskriptive Statistik wurden zunächst die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen bzw. die Anzahlen der Betroffenen und ihre prozentualen Anteile ausgerechnet.

Bei der Auswertung der formulierten Fragestellungen wurden weiterhin die Mediane und die 25%- und 75%- Perzentilen der NTproBNP - Plasmaspiegel dargestellt. Die graphische Darstellung der Mediane und der 25%- und 75%- Perzentilen erfolgte mittels Boxplot- Tabellen. Da es sich hier um nicht- normalverteilte Werte handelt, ist hier grundsätzlich die Darstellung der Mediane angezeigt. Zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Studien wurden hier allerdings zusätzlich die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen im Ergebnisteil mit aufgeführt.

Für die induktive Statistik wurde zur Beantwortung der Frage eines Peakwertes innerhalb der ersten 12 Stunden (Frage 1) bei nicht-normalverteilten Daten als nicht-parametrischer Test mit zwei abhängigen Variablen der Wilcoxon- Test angewandt.

Zur Bestimmung der Kurz- und Langzeitprognose in Hinsicht auf die Mortalität (Frage 2) verwendeten wir den U-Test nach Mann & Whitney sowie weiterhin den Log-Rank-Test für eine Survival-Analyse. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurven.

Zur Feststellung von Cut-Off-Werten mit Bestimmung der Sensitivität und Spezifität wurden ROC-Analysen durchgeführt. Die Cut-Off- Werte finden sich am Youden-Punkt. Dieser bezeichnet in der ROC-Kurve den Punkt, an dem die

Summe von Sensitivität und Spezifität am höchsten ist. Die ROC- Analysen zu den einzelnen Messzeitpunkten mussten bei sich stets verändernden Patientenzahlen jeweils einzeln erfolgen, weshalb eine zusätzliche Bonferoni- Adjustierung an dieser Stelle nicht indiziert und daher an dieser Stelle nicht durchgeführt wurde.

Als statistisch signifikant galt bei allen Tests eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$.

3.5 Einordnung dieser Arbeit in das Gesamtprojekt

Das Gesamtprojekt untersucht 148 Patienten mit kardialer Dekompensation mit oder ohne kardiogenem Schock. Dabei wurde in einer vorangegangenen Arbeit die Wertigkeit des NTproBNP zu den Zeitpunkten 0, 12 Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden nach Aufnahme in Hinsicht auf die 30-Tage-Mortalität beschrieben (Sutcliffe 2009, Lüers et al 2010), wobei die ersten 116 Patienten zur Auswertung kamen.

Diese Arbeit ergänzt im Gesamtprojekt weitere 32 Patienten, bei denen zusätzlich die frühzeitigen Verläufe der NTproBNP-Plasmaspiegel innerhalb der ersten 12 Stunden in 2-stündlichen Abständen, also nach 2 Stunden, 4 Stunden, 6 Stunden, 8 Stunden und 10 Stunden, untersucht wurden. Weiterhin untersucht diese Arbeit die 18-Monats-Mortalität des Gesamtkollektivs der 148 Patienten.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

4.1.1 Anzahl, Geschlecht, Alter, BMI

Anzahl und Geschlecht

Insgesamt wurden n = 148 Patienten in die Gesamtstudie eingeschlossen. Die Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs sowie die Aufteilung innerhalb der beiden Studienabschnitte sind in folgender Tabelle aufgeführt.

	Studienabschnitt I		Studienabschnitt II		Gesamt
Männer	n = 70	60,3 %	n = 18	56,25 %	n = 88
Frauen	n = 46	39,7 %	n = 14	43,75 %	n = 60
Gesamt	n = 116	100 %	n = 32	100 %	n = 148

Tabelle 3: Geschlechterverteilung auf die Studienabschnitte

Ischämisches vs. nicht-ischämisches Akutereignis

Die Verteilung der Patienten nach ischämischer bzw. nicht-ischämischer Aufnahme-diagnose sowie die Geschlechterverteilung ist in folgender Tabelle aufgeführt.

	Ischämisches Akutereignis			Nicht-ischämisches Akutereignis		
	Studienabschnitt I	Studienabschnitt II	Gesamt	Studienabschnitt I	Studienabschnitt II	Gesamt
Männer	n = 44 (68,8%)	n = 13 (61,9%)	n = 57 (67,1%)	n = 26 (50,0%)	n = 5 (45,5%)	n = 31 (49,2%)
Frauen	n = 20 (31,3 %)	n = 8 (38,1%)	n = 28 (32,9%)	n = 26 (50,0%)	n = 6 (54,5%)	n = 32 (50,8%)
Gesamt	n = 64 (55,2%)	n = 21 (65,6%)	n = 85 (57,4%)	n = 52 (44,8%)	n = 11 (34,4%)	n = 63 (42,6%)

Tabelle 4. Geschlechterverteilung und Aufnahme-diagnose

- Ergebnisse -

Alter und BMI

Das durchschnittliche Alter betrug insgesamt $69,80 \pm 12,07$ Jahre, darunter betrug das durchschnittliche Alter der Männer insgesamt $66,47 \pm 11,70$ Jahre und das der Frauen $74,70 \pm 10,95$ Jahre.

Unter allen Patienten die in die Studie aufgenommen wurden, konnte ein mittlerer BMI von $27,97 \pm 5,71$ ermittelt werden, darunter betrug der mittlere BMI $27,32 \pm 5,10$ bei den Männern und $28,93 \pm 6,44$ bei den Frauen.

		Ischämisches Akutereignis	Nicht-ischämisches Akutereignis	Total
Alter in Jahren	Männer	$64,33 \pm 12,18$	$70,39 \pm 9,78$	$66,47 \pm 11,70$
	Frauen	$73,32 \pm 12,06$	$75,91 \pm 9,92$	$74,70 \pm 10,95$
	Gesamt	$67,29 \pm 12,80$	$73,19 \pm 10,16$	$69,80 \pm 12,07$
BMI	Männer	$26,30 \pm 4,21$	$29,22 \pm 6,08$	$27,32 \pm 5,10$
	Frauen	$29,84 \pm 6,67$	$28,15 \pm 6,13$	$28,93 \pm 6,44$
	Gesamt	$27,44 \pm 5,35$	$28,67 \pm 6,13$	$27,97 \pm 5,71$

Tabelle 5: Altersverteilung und mittlerer BMI der beiden Aufnahmegruppen (ischämisches vs. nicht-ischämisches Akutereignis)

4.1.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren

Die kardiovaskulären Risikofaktoren wurden anamnestisch erfasst, häufig fremdanamnestisch über Angehörige oder den Hausarzt. Die unten aufgeführte Tabelle gibt die numerischen und prozentualen Häufigkeiten der jeweiligen relevanten Vorerkrankungen und Risikofaktoren in beiden Studienabschnitten wieder. Das Vorliegen einer positiven Familienanamnese im Sinne eines kar-

- Ergebnisse -

diovaskulären Risikofaktors konnte nicht flächendeckend in ausreichender Form ermittelt werden, so dass dieser Risikofaktor hier nicht enthalten ist.

		Aufnahmegruppe			
		akute Myokardischämie		akute Dekompensation ohne akute Ischämie	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
Diabetes mellitus	ja	24	28,2 %	27	42,9 %
	nein	57	67,1 %	35	55,5 %
	nicht bekannt	4	4,7 %	1	1,6 %
Arterieller Hypertonus	ja	54	63,5 %	47	74,6 %
	nein	26	30,6 %	14	22,2 %
	nicht bekannt	5	5,9 %	2	3,2 %
Hyperlipoproteinämie	ja	38	44,7 %	24	38,1 %
	nein	40	47,1 %	38	60,3 %
	nicht bekannt	7	8,2 %	1	1,6 %
Nikotin	ja	31	36,5 %	33	52,4 %
	nein	18	2,1 %	22	34,9 %
	nicht bekannt	36	42,4 %	8	12,7 %
Koronare Herz-erkrankung	ja	47	55,3 %	32	50,8 %
	nein	33	38,8 %	28	44,4 %
	nicht bekannt	5	5,9 %	3	4,8 %
Klappenvitien	ja	21	24,7 %	27	42,9 %
	nein	57	67,1 %	35	55,6 %
	nicht bekannt	7	8,2 %	1	1,6 %
Herz-rhythmus-störungen	ja	21	24,7 %	38	60,3 %
	nein	58	68,2 %	25	39,7 %
	nicht bekannt	6	7,1 %	0	0 %
Hyperthyreo-se	ja	4	4,7 %	6	9,5 %
	nein	74	87,1 %	56	88,9 %
	nicht bekannt	7	8,2 %	1	1,6 %
Nieren-insuffizienz	ja	18	21,2 %	24	38,1 %
	nein	60	70,6 %	38	60,3 %
	nicht bekannt	7	8,2 %	1	1,6 %

Tabelle 6: Relevante Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren des Gesamtkollektivs – Darstellung nach Aufnahmegruppe

- Ergebnisse -

4.1.3 Vormedikation

Die folgende Tabelle zeigt die numerischen und prozentualen Häufigkeiten der Vormedikation des Gesamtkollektivs aufgeteilt nach Aufnahmeerdiagnose.

		Aufnahmegruppe			
		akute Myokardischämie		akute Dekompensation ohne akute Ischämie	
		Anzahl	(%)	Anzahl	(%)
ACE - Hemmer	ja	29	34,1 %	26	41,3 %
	nein	42	49,4 %	32	50,8 %
	nicht bekannt	14	16,5 %	5	7,9 %
Angiotensin II - Blocker	ja	5	5,9 %	9	14,3 %
	nein	66	77,6 %	49	77,8 %
	nicht bekannt	14	16,5 %	5	7,9 %
Betablocker	ja	30	35,3 %	29	46,0 %
	nein	41	48,2 %	29	46,0 %
	nicht bekannt	14	16,5 %	5	7,9 %
Digitalis	ja	7	8,2 %	16	25,4 %
	nein	64	75,3 %	42	66,7 %
	nicht bekannt	14	16,5 %	5	7,9 %
Calciumantagonist	ja	9	10,6 %	12	19,1 %
	nein	62	72,9 %	46	73,0 %
	nicht bekannt	14	16,5 %	5	7,9 %
Diuretikum	ja	32	37,6 %	45	71,4 %
	nein	39	45,9 %	13	20,6 %
	nicht bekannt	14	16,5 %	5	7,9 %

Tabelle 7: Relevante Vormedikation des Gesamtkollektivs – Darstellung nach Aufnahmeerdiagnose

- Ergebnisse -

4.1.4 Intensivmedizinische Maßnahmen, IABP-Anlage, Reanimation, Versterben am Aufnahmetag

Einen Überblick über die Häufigkeiten einer notwendigen intensivmedizinischen Therapie mit mindestens kurzzeitiger Beatmungspflichtigkeit (invasiv oder nicht-invasiv) sowie die Häufigkeiten der Notwendigkeit einer IABP-Anlage oder einer Reanimation sowie das Versterben am Aufnahmetag gibt die folgende Tabelle.

		Akute Myokardischämie				Akute Dekompensation ohne akute Ischämie			
		m	%	w	%	m	%	w	%
Intensivmedizin. Behandlung mit Beatmung	ja	53	92,98%	23	82,14%	15	48,39%	10	31,25%
	nein	4	7,02%	5	17,86%	16	51,61%	22	68,75%
Reanimation bis einschl. 12 h nach Aufnahme	ja	41	71,9%	11	39,3%	6	19,4%	3	9,4%
	nein	15	26,3%	15	53,6%	25	80,6%	29	90,6%
	nicht bekannt	1	1,8%	2	7,1%	0	0,0%	0	0,0%
Reanimation im Zeitraum 12 - 24 h nach Aufnahme	ja	4	7%	2	7,1%	2	6,5%	0	0,0%
	nein	43	75,4%	20	71,4%	2	80,6%	26	81,2%
	nicht bekannt	1	1,8%	3	10,7%	2	6,5%	3	9,4%
Versterben in 0 - 24 h n. Aufn.	ja	9	15,8%	3	10,7%	2	6,5%	3	9,4%
	nein	48	84,2%	25	89,3%	29	93,5%	29	90,6%
Implantation einer IABP am Aufnahmetag	ja	17	29,8%	5	17,9%	1	3,2%	2	6,3%
	nein	40	70,2%	23	82,1%	30	96,8%	30	93,7%

Tabelle 8: Intensivmedizinische Behandlung mit Beatmungspflichtigkeit, IABP-Anlage, Reanimation, Versterben – Darstellung des Gesamtkollektivs nach Aufnahmegruppen

4.2 Beantwortung der Hypothese 1:

Bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation bzw. kardiogenem Schock findet sich das Maximum des im Rahmen der Akutsituation ansteigenden NTproBNP-Plasmaspiegels innerhalb der ersten 12 Stunden nach Krankenhausaufnahme

Die NTproBNP- Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen sowie die Mediane der NTproBNP-Werte aller Patienten zu den einzelnen Zeitpunkten von der Krankenhausaufnahme bis zum 18-Monats-Follow-up sind in folgender Tabelle aufgeführt.

	N	Median (25%-; 75%Perzentile) (pg/ml)	NTproBNP- Mittelwert und Standardabweichung in pg/ml
bei Aufnahme	142	4.825 (743; 10.622)	7.675 ± 9.341
nach 2 h	32	6.969 (981; 13.806)	10.468 ± 11.562
nach 4 h	29	5.030 (1.070; 12.462)	9.475 ± 11.373
nach 6 h	30	5.217 (1.383; 12.587)	10.014 ± 11.413
nach 8 h	29	5.913 (1.478; 12.898)	10.457 ± 11.601
nach 10 h	27	4.434 (1.237; 12.908)	9.657 ± 11.057
nach 12 h	117	5.076 (1.803; 11.686)	8.814 ± 9.708
nach 24 h	119	4.769 (1.759; 10.677)	7.965 ± 8.975
nach 48 h	116	3.542 (1.304; 8.043)	5.641 ± 6.483
nach 4d	108	2.356 (964; 6.593)	5.409 ± 7.283
nach 8d	97	2.331 (947; 5.861)	4.865 ± 6.778
nach 14d	54	2.261 (1.038; 4.712)	4.329 ± 6.607
nach 4W	67	1.507 (728; 3.172)	3.308 ± 5.967
nach 3m	53	1.214 (395; 2.509)	2.202 ± 2.754
nach 18m	42	679 (255; 1.845)	1.248 ± 1.374

Tabelle 9: NTproBNP-Mittelwerte mit Standardabweichung und – Mediane sowie die 25- und 75%-Perzentilen zu den einzelnen Zeitpunkten – Darstellung des Gesamtkollektivs

- Ergebnisse -

Die Auswertung des Gesamtkollektivs hatte einen doppelgipfeligen Verlauf mit Spitzenmittelwerten und –medianen zu den Untersuchungszeitpunkten 2 Stunden (Median 6.969 pg/ml, Mittelwert und Standardabweichung 10.467 ± 9.341 pg/ml) und 8 Stunden (Median 5.913 pg/ml, Mittelwert und Standardabweichung 10.457 ± 11.601 pg/ml) nach Aufnahme ergeben.

Bei der Auswertung der einzelnen Aufnahmegruppen (1. akut dekompensierte Herzinsuffizienz und 2. kardiogener Schock im Rahmen eines ST-Hebungsinfarktes) waren zwei unterschiedliche Verläufe in der Frühphase festzustellen.

In der Gruppe der Patienten mit akuter kardialer Dekompensation erreichten die NTproBNP- Mittelwerte bei 2 bis 8 Stunden nach Aufnahme ein Plateau (höchster Mittelwert nach 8 Stunden: 10.579 ± 9.607 pg/ml), das im weiteren Verlauf wieder abfällt. Dies trifft ebenfalls auf den Median zu (8.995 pg/ml 2 Stunden nach Aufnahme und 8.658 pg/ml 8 Stunden nach Aufnahme), auch der Median fällt anschließend wieder deutlich ab.

In der Gruppe der Patienten mit kardiogenem Schock bei akuter Myokardischämie zeigte sich ein doppelgipfliger Anstieg der mittleren NTproBNP-Plasmaspiegel im Verlauf der ersten 12 Stunden. Hier zeigten sich die mittleren Spitzenwerte zu den Zeitpunkten 2 Stunden (n =21, Mittelwert 10.801 ± 12.941 pg/ml) und 10 Stunden nach Krankenhausaufnahme (n =20, Mittelwert 10.558 ± 12.641 pg/ml). Die Mediane zeigten nach erstem Messmaximum nach 2 Stunden (2.762 pg/ml) einen Abfall der Messwerte nach 4 Stunden und anschließend einen Wiederanstieg bis zum Erreichen des Maximums nach 12 Stunden (2.368 pg/ml bei Aufnahme vs. 5.076 pg/ml nach 12 Stunden). Im weiteren zeitlichen Verlauf sind wieder insgesamt fallende NTproBNP- Medianwerte zu verzeichnen.

- Ergebnisse -

Die Verläufe der mittleren NTproBNP-Plasmaspiegel über 18 Monate nach Aufnahme sind für beide Aufnahmegruppen in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 2 zeigt Boxplot- Tabellen mit ihren Medianen, 25%- und 75%-Perzentilen sowie den Ausreißern (o = Ausreißer) und extremen Werten (* = extremer Wert) für die Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt, Abbildung 3 zeigt dies entsprechend für die Patienten mit akuter kardialer Dekompensation.

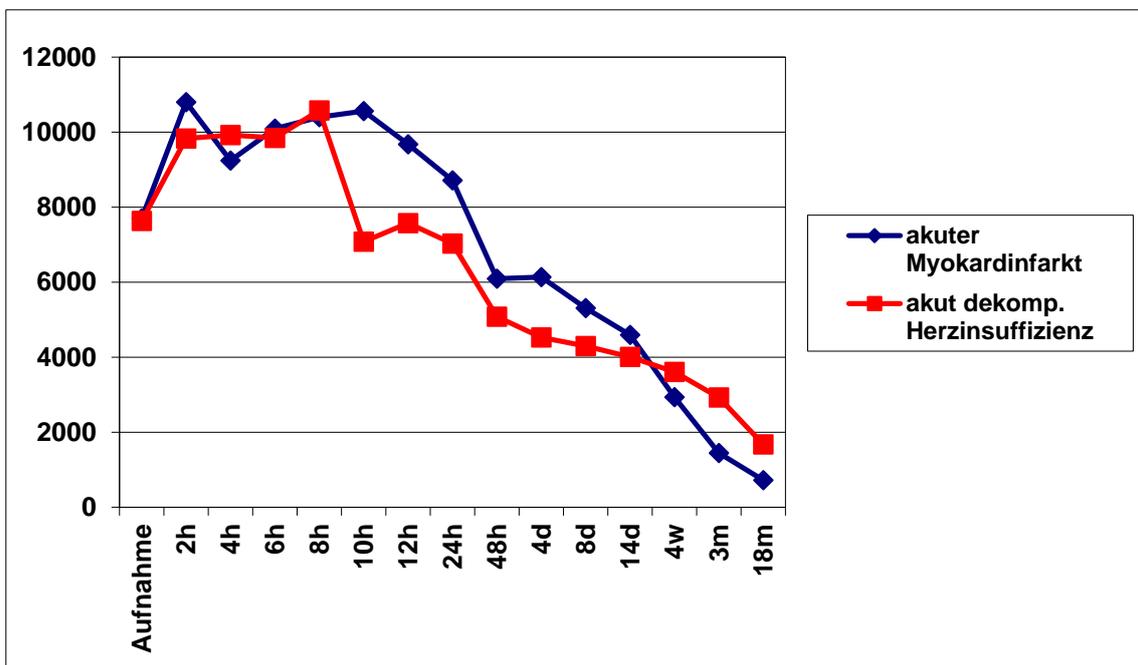


Abbildung 1: Graphischer Verlauf der NTproBNP-Mittelwerte der beiden Aufnahmegruppen (blau: kardiogener Schock bei akutem Myokardinfarkt, rot: akut dekompensierte Herzinsuffizienz NYHA IV)

- Ergebnisse -

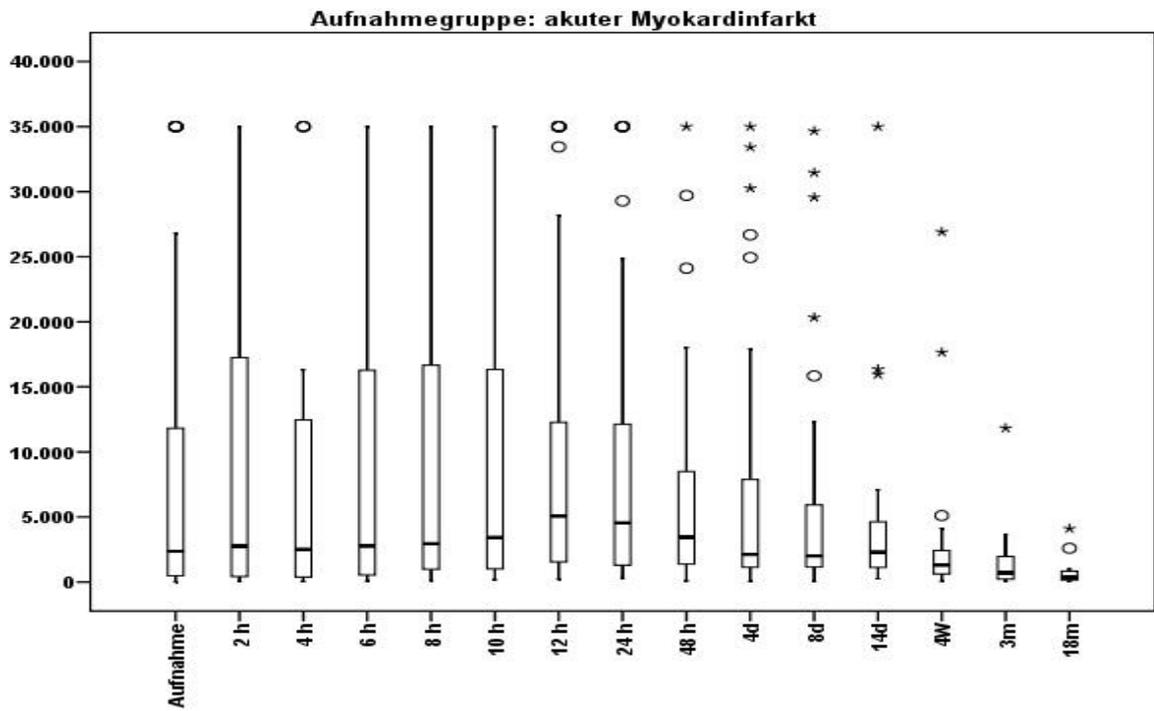


Abbildung 2: Boxplot-Darstellung der NTproBNP-Werte der Patienten mit kardiogenem Schock bei akuter Myokardischämie

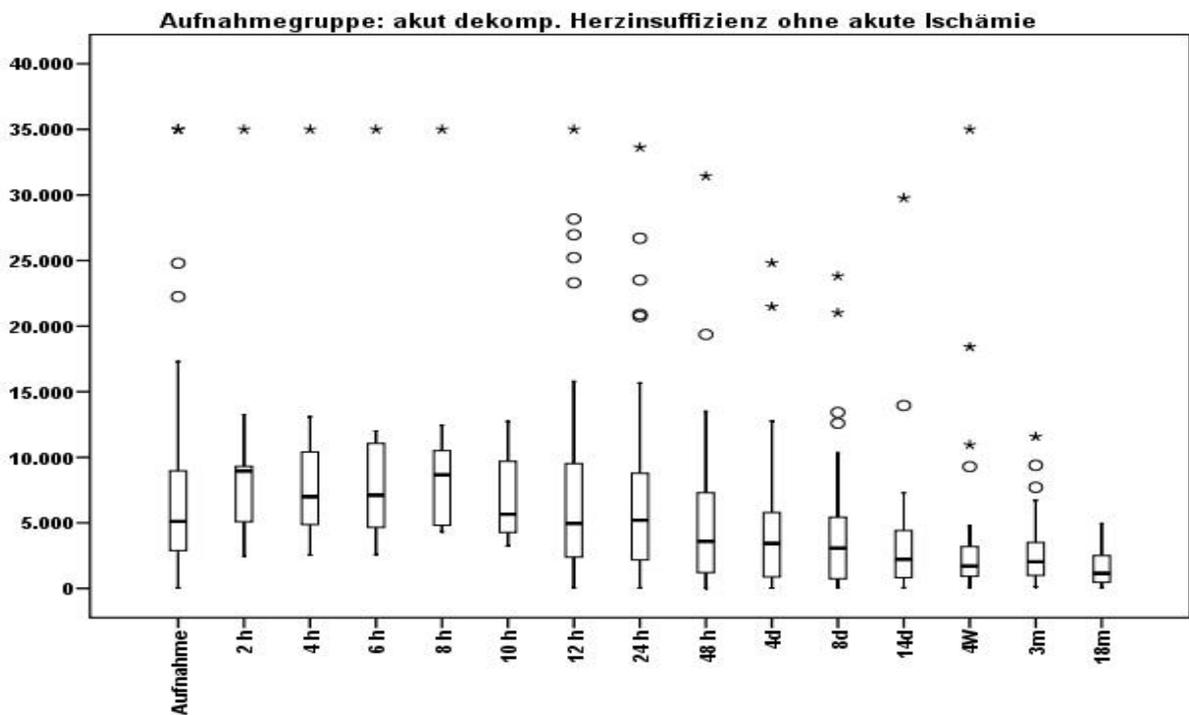


Abbildung 3: Boxplot-Darstellung der NTproBNP-Werte der Patienten mit akuter kardialer Dekompensation

- Ergebnisse -

Mittels Wilcoxon-Test wurden die NTproBNP-Plasmaspiegel der jeweiligen Untersuchungszeitpunkte bis zwölf Stunden nach Aufnahme mit denen zum Aufnahmezeitpunkt verglichen und auf Signifikanz überprüft.

Bei Auswertung der Daten für die Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz zeigte sich ein initialer NTproBNP- Median von 5.109 pg/ml mit einem weiteren Anstieg der Werte zu den Zeitpunkten 2-8 Stunden. Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon-Test ergab allerdings keine statistischen Signifikanzen für den Anstieg der NTproBNP-Werte im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt. Die Zusammenfassung der Auswertungen für diese Patientengruppe ist in Tab. 10 dargestellt.

Zeitpunkt	Anzahl Patienten	Median (25%- und 75%- Perzentile) (pg/ml)	p-Wert
Aufnahme	62	5.109 (2.885; 8.992)	-
nach 2 Stunden	11	8.955 (5.053; 9.367)	0,445
nach 4 Stunden	10	7.004 (4.866; 11.078)	0,110
nach 6 Stunden	10	7.110 (4.624; 11.291)	0,594
nach 8 Stunden	9	8.658 (4.586; 11.472)	0,889
nach 10 Stunden	7	5.661 (4.116; 10.665)	0,499
nach 12 Stunden	48	4.959 (2.391; 9.534)	0,053

*signifikant bei $p < 0,05$

Tabelle 10: Vergleich der NTproBNP-Plasmaspiegel zu den einzelnen Zeitpunkten mit denen zum Aufnahmezeitpunkt - Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz

- Ergebnisse -

In der Aufnahmegruppe der Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt fanden sich ebenfalls im Kurzzeitverlauf nach Aufnahme weiter ansteigende Werte mit einem maximalem Median 12 Stunden nach Aufnahme (5.075,70 pg/ml). Die Auswertung mittels Wilcoxon-Test zeigte zu allen Untersuchungszeitpunkten zwischen 2 und 12 Stunden nach Aufnahme statistisch signifikant höhere NTproBNP- Werte im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt. Die tabellarische Zusammenfassung der Auswertung dieser Patientengruppe ist in Tab. 11 dargestellt:

Zeitpunkt	Anzahl Patienten	Median (25%- und 75%- Perzentile) (pg/ml)	p-Wert
Aufnahme	80	2.368 (477; 12.010)	-
nach 2 Stunden	21	2.762 (332; 20.496)	0,018*
nach 4 Stunden	19	2.512 (310; 12.544)	0,031*
nach 6 Stunden	20	2.773 (531; 17.749)	0,014*
nach 8 Stunden	20	2.943 (947; 18.406)	0,028*
nach 10 Stunden	20	3.418 (968; 16.778)	0,031*
nach 12 Stunden	69	5.076 (1.471; 12.801)	0,000*

Tabelle 11: Vergleich der NTproBNP-Plasmaspiegel zu den einzelnen Zeitpunkten im Vergleich mit den Aufnahmewerten - Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt

4.3 Beantwortung der Hypothese 2:

NTproBNP-Spiegel sind Prädiktoren der 18-Monatsmortalität bei Patienten mit kardialer Dekompensation bzw. kardiogenem Schock

Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurden zunächst die NTproBNP-Plasmaspiegel der nach 18 Monaten überlebenden Patienten mit denen der nach 18 Monaten verstorbenen Patienten innerhalb der einzelnen Meßzeitpunkte verglichen. Beim Vergleich der Mediane zeigten sich bereits bei Aufnahme deutlich erhöhte NTproBNP-Werte bei den Patienten, die im Verlauf von insgesamt 18 Monaten verstarben (verstorbene Pat. 8.156 pg/ml vs. 2.450 pg/ml nichtverstorbene Pat.). Das Gleiche gilt auch für die Mittelwerte (siehe Tabelle 13).

Mit dem U-Test nach Mann & Whitney konnte für die im Beobachtungszeitraum von 18 Monaten verstorbenen Patienten gezeigt werden, dass die erhöhten NTproBNP-Plasmaspiegel zu fast allen Untersuchungszeitpunkten bezogen auf die Gesamtmortalität statistisch signifikant waren. Lediglich zu den Zeitpunkten 4, 8 und 10 Stunden nach Krankenhausaufnahme zeigte sich keine statistische Signifikanz, allerdings war auch hier ein statistischer Trend bezüglich der 18-Monats-Gesamtmortalität nachweisbar ($p=0,084$ bzw. $0,053$ bzw. $0,071$).

Bei der Auswertung der beiden Aufnahmegruppen (akut dekompensierte Herzinsuffizienz vs. kardiogener Schock bei akutem Myokardinfarkt) zeigten sich in der Gruppe der akut dekompensierten Herzinsuffizienz lediglich zu den Zeitpunkten 12 Stunden, 4 Wochen und 3 Monate nach Aufnahme statistisch signifikant höhere NTproBNP-Werte bei den im Gesamtzeitraum von 18 Monaten verstorbenen Patienten ($p=0,027$ nach 12 Stunden, $p=0,014$ nach 4 Wochen, $p=0,044$ nach 3 Monaten). Zur Aufnahme, 24 Stunden nach Aufnahme und 8 Tage nach Aufnahme konnte ein statistischer Trend aufgewiesen werden ($p=0,065$ zur Aufnahme, $p=0,057$ nach 24 Stunden, $p=0,087$ nach 8 Tagen).

- Ergebnisse -

In der Gruppe der Patienten mit kardiogenem Schock bei akuter Myokardischämie konnte dagegen für fast alle Zeitpunkte festgestellt werden, dass bei den im Gesamtzeitraum von 18 Monaten verstorbenen Patienten statistisch signifikant höhere NTproBNP-Werte vorlagen. Lediglich zum Messzeitpunkt 4 Stunden nach Aufnahme konnte nur ein statistischer Trend nachgewiesen werden ($p=0,082$).

Tabelle 12 zeigt den Vergleich der NTproBNP-Plasmaspiegel zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten im Gesamtkollektiv sowie die jeweiligen Mediane, die 25%- und 75%-Perzentilen sowie die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen. Für die Gruppe der Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz ohne akute Myokardischämie wird dies in Tabelle 13 gezeigt und für die Gruppe der Patienten mit kardiogenem Schock nach akuter Myokardischämie in Tabelle 14.

- Ergebnisse -

	gestorben (n= 66)		nicht gestorben (n= 76)		p-Wert
	Median (25%- und 75%- Perzentile) (pg/ml)	NTproBNP- MW und SD (pg/ml)	Median (25%- und 75%- Perzentile) (pg/ml)	NTproBNP MW und SD (pg/ml)	
Aufnahme	8.156 (2.793; 14.283)	11.291 ± 11.167	2.450 (406; 5.946)	4.535 ± 5.869	0,000*
nach 2 Stunden	15.615 (3.913; 32.805)	17.125 ± 14.378	3.907 (747; 9.275)	5.290 ± 4.560	0,030*
nach 4 Stunden	9.332 (2.146; 35.000)	15.551 ± 15.103	3.178 (682; 9.906)	5.186 ± 4.721	0,084
nach 6 Stunden	12.344 (3.191; 35.000)	16.161 ± 14.551	2.937 (915; 10.396)	5.313 ± 4.805	0,042*
nach 8 Stunden	10.928 (3.594; 35.000)	16.483 ± 14.591	3.691 (1.116; 10.174)	5.561 ± 4.884	0,053
nach 10 Stunden	8.443 (3.341; 32.741)	14.832 ± 14.170	3.231 (928; 10.665)	5.517 ± 5.288	0,071
nach 12 Stunden	10.445 (4.121; 22.008)	13.296 ± 10.856	2.716 (867; 6.818)	5.350 ± 7.042	0,000*
nach 24 Stunden	7.926 (4.303; 15.667)	11.968 ± 10.298	2.847 (806; 6.425)	5.352 ± 6.902	0,000*
nach 48 Stunden	6.787 (2.605; 11.339)	8.548 ± 7.569	1.827 (595; 6.146)	3.799 ± 4.916	0,000*
nach 4 Tagen	5.207 (1.846; 12.452)	8.620 ± 8.834	1.671 (817; 4.073)	3.444 ± 5.327	0,000*
nach 8 Tagen	5.494 (2.185; 11.611)	8.609 ± 9.273	1.735 (597; 3.308)	2.844 ± 3.678	0,000*
nach 14 Tagen	3.542 (1.930; 7.076)	7.539 ± 9.909	1.835 (883; 3.354)	2.587 ± 2.680	0,036*
nach 4 Wochen	3.900 (2.498; 14.302)	8.420 ± 10.099	1.152 (628; 1.962)	1.570 ± 1.582	0,000*
nach 3 Monaten	3.693 (2.021; 7.459)	4.973 ± 3.892	970 (331; 1.999)	1.392 ± 1.649	0,000*

MW Mittelwert, SD Standardabweichung

Tabelle 12: Vergleich verstorbene vs. nicht verstorbene Patienten – Darstellung des Gesamtkollektivs

- Ergebnisse -

	gestorben (n=23)		nicht gestorben (n=39)		p-Wert
	Median (25%- und 75%- Perzentile) (pg/ml)	NTproBNP- MW und SD (pg/ml)	Median (25%- und 75%- Perzentile) (pg/ml)	NTproBNP- MW und SD (pg/ml)	
Aufnahme	6.034 (3.089; 13.585)	10.529 ± 10.672	4.831 (2.552; 7.076)	5.927 ± 5.473	0,065
nach 2 Stunden	5.395 (5.012; 27.665)	12.691 ± 14.876	9.067 (5.053; 9.367)	8.198 ± 3.475	0,705
nach 4 Stunden	5.575 (4.909; 27.780)	12.755 ± 14.841	8.645 (4.282; 11.078)	8.033 ± 3.827	1,000
nach 6 Stunden	5.217 (4.584; 27.676)	12.493 ± 15.014	9.127 (4.133; 11.291)	8.090 ± 3.722	0,831
nach 8 Stunden	5.363 (4.473; 27.728)	12.521 ± 15.000	9.198 (6.492; 11.472)	9.025 ± 3.005	0,624
nach 10 Stunden	4.434 (3.253; 5.661)	4.449 ± 1.204	9.694 (5.268; 12.215)	9.059 ± 3.679	0,157
nach 12 Stunden	7.442 (3.855; 15.707)	10.835 ± 9.798	3.597 (1.168; 7.054)	5.783 ± 6.443	0,027*
nach 24 Stunden	6.851 (4.245; 12.989)	8.776 ± 6.975	3.412 (1.002; 7.608)	6.205 ± 7.403	0,057
nach 48 Stunden	4.008 (2.083; 8.675)	5.741 ± 4.981	2.863 (734; 7.410)	4.764 ± 5.905	0,246
nach 4 Tagen	3.968 (873; 6.422)	5.480 ± 6.232	2.640 (858; 5.728)	4.020 ± 4.409	0,501
nach 8 Tagen	4.150 (1.718; 9.289)	6.767 ± 7.325	2.331 (536; 4.369)	3.113 ± 3.392	0,087
nach 14 Tagen	2.302 (776; 6.740)	6.837 ± 10.415	1.895 (774; 3.692)	2.915 ± 3.356	0,506
nach 4 Wochen	3.237 (2.221; 10.952)	7.722 ± 10.473	1.434 (707; 2.148)	1.869 ± 1.866	0,014*
nach 3 Monaten	5.141 (1.411; 7.459)	5.008 ± 3.798	1.214 (853; 3.054)	2.054 ± 2.110	0,044*

Tabelle 13: Vergleich verstorbene vs. nicht verstorbene Patienten – Darstellung der Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz

- Ergebnisse -

	gestorben (n=43)		nicht gestorben (n=37)		p-Wert
	Median (25%- und 75%- Perzentile (pg/ml))	NTproBNP-MW und SD (pg/ml)	Median (25%- und 75%- Perzentile) (pg/ml)	NTproBNP-MW und SD (pg/ml)	
Aufnahme	8.475 (1.259; 15.269)	11.699 ± 11.526	525 (225; 2.368)	3.068 ± 5.987	0,000*
nach 2 Stunden	20.496 (613; 32.805)	18.899 ± 14.581	1.366 (148; 8.276)	3.439 ± 4.292	0,024*
nach 4 Stunden	14.424 (543; 35.000)	16.949 ± 16.043	1.390 (284; 7.407)	3.633 ± 4.562	0,082
nach 6 Stunden	19.226 (1.200; 35.000)	17.792 ± 14.945	1.409 (392; 7.231)	3.798 ± 4.782	0,036*
nach 8 Stunden	20.145 (1.873; 35.000)	18.244 ± 14.955	1.603 (542; 7.324)	3.987 ± 4.842	0,044*
nach 10 Stunden	17.223 (2.344; 35.000)	18.293 ± 14.893	1.924 (613; 7.074)	4.230 ± 5.315	0,030*
nach 12 Stunden	11.686 (4.498; 25.031)	14.527 ± 11.285	2.142 (827; 6.143)	4.967 ± 7.607	0,000*
nach 24 Stunden	8.350 (5.528; 21.196)	13.778 ± 11.489	2.097 (770; 5.119)	4.499 ± 6.351	0,000*
nach 48 Stunden	8.174 (4.424; 12.094)	10.252 ± 8.407	1.602 (561; 3.648)	2.861 ± 3.554	0,000*
nach 4 Tagen	8.656 (2.668; 16.816)	10.845 ± 9.810	1.550 (696; 2.162)	2.918 ± 6.063	0,000*
nach 8 Tagen	6.059 (2.447; 12.165)	9.899 ± 10.411	1.398 (594; 2.829)	2.616 ± 3.942	0,000*
nach 14 Tagen	3.941 (1.958; 13.735)	7.949 ± 10.051	1.762 (1.003; 2.773)	2.239 ± 1.746	0,037*
nach 4 Wochen	4.026 (3.066; 19.966)	9.699 ± 10.197	1.054 (215; 1.889)	1.245 ± 1.154	0,001*
nach 3 Monaten	2.905 (2.021; 9.780)	4.902 ± 4.677	520 (180; 1.354)	819 ± 791	0,004*

Tabelle 14: Vergleich verstorbene vs. nicht verstorbene Patienten – Darstellung der Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt

– Ergebnisse –

Mit dem Log-Rank-Test wurde für das Gesamtkollektiv der statistische Nachweis erbracht, dass sich bei hohen NTproBNP-Werten eine verkürzte Überlebenszeit zeigt. Hierfür wurde das Gesamtkollektiv in drei Gruppen geteilt: niedrige NTproBNP-Werte mit maximal 1.000 pg/ml, mittlere NTproBNP-Werte zwischen 1.000 und 10.000 pg/ml und hohe NTproBNP-Werte über 10.000 pg/ml. Dabei konnte ein deutlicher Unterschied im Median der Überlebenszeit der einzelnen Gruppen nachgewiesen werden. Bezogen auf den Beobachtungszeitraum von 18 Monaten (540 Tage) betrug die mediane Überlebenszeit der Patienten der Gruppe mit niedrigen NTproBNP-Plasmawerten >540 Tage (entspricht dem statistischen Median von 570 Tagen), in der Gruppe mit mittleren NTproBNP-Werten 255 Tage und in der Gruppe mit hohen NTproBNP-Werten 25 Tage.

Median der Überlebenszeit			
Kontrollgrößen erster Ordnung		Median der Zeit	p-Wert
NTproBNP	niedrige NTproBNP	570	0,002
	mittlere NTproBNP	255	
	höhere NTproBNP	25	

Tabelle 15: Median der Überlebenszeiten bei Einteilung des Gesamtkollektivs nach hohen, mittleren und niedrigen NTproBNP-Aufnahmewerten

Zwischen den einzelnen Gruppen konnten deutliche Unterschiede im Kurzzeit- als auch im Langzeitüberleben festgestellt werden.

In der Gruppe mit niedrigen NTproBNP-Werten bei Aufnahme (< 1.000 pg/ml) lebten aus dem Gesamtkollektiv nach 30 Tagen noch 68% der Patienten, nach 1 Jahr (360 Tage) 56% und zum Ende des Untersuchungszeitraumes von 18 Monaten (540 Tage) ebenfalls 56%. In der Gruppe mit den mittleren NTproBNP-Werten bei Aufnahme (1.000 – 10.000 pg/ml) lebten nach 30 Tagen noch 61 % der Patienten, nach 1 Jahr (360 Tage) 49% und nach 18 Monaten (540 Tage) 47%. In der Gruppe mit hohen NTproBNP-Werten (> 10.000 pg/ml)

– Ergebnisse –

lebten nach 30 Tagen noch 34%, nach 1 Jahr (360 Tage) 22% und nach 18 Monaten 16% der Patienten.

Die graphische Darstellung der Überlebenswahrscheinlichkeiten des Gesamtkollektivs aufgeteilt nach niedrigen (<1.000 pg/ml), mittleren (1.000-10.000 pg/ml) und hohen (>10.000 pg/ml) NTproBNP-Plasmaspiegeln zum Aufnahmezeitpunkt ist in folgender Abbildung als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

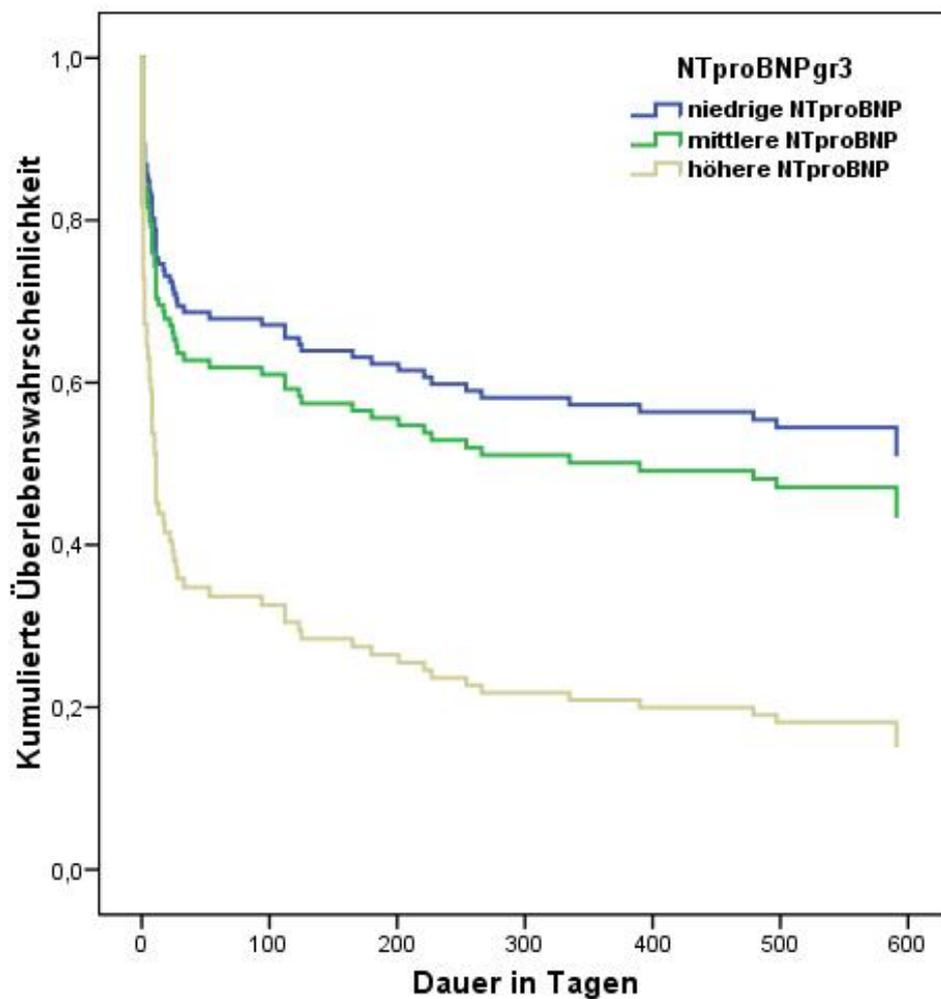


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei niedrigen, mittleren und hohen NTproBNP-Aufnahmewerten – Darstellung des Gesamtkollektivs

– Ergebnisse –

Bei der Auswertung der beiden Aufnahmegruppen ergibt sich für die Gruppe „kardiogener Schock bei akutem Myokardinfarkt“ im Vergleich zum Gesamtkollektiv eine deutliche Annäherung der Überlebenskurve der Patienten mit mittleren NTproBNP- Werten an die Überlebenskurve der Patienten mit hohen NTproBNP- Werten (siehe Abbildung 5).

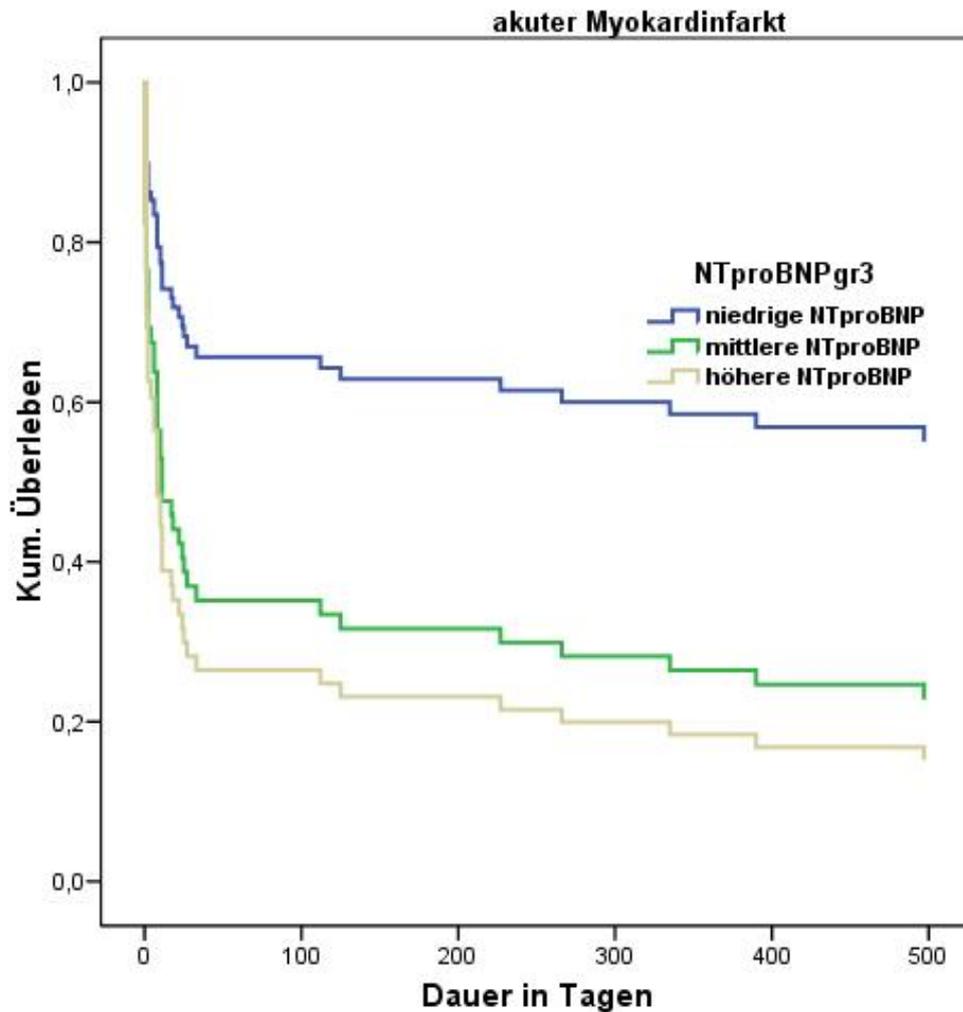


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei niedrigen, mittleren und hohen NTproBNP-Werten – Darstellung der Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt

– Ergebnisse –

In der Gruppe „akut dekompensierte Herzinsuffizienz“ zeigte sich dagegen ein gegenteiliger Verlauf. Hier gibt es bei den Patienten mit den mittleren NTproBNP-Werten nicht nur eine Annäherung an die Überlebenskurve der Patienten mit niedrigen NTproBNP-Werten, sondern bereits ein Überschreiten der Kurve.

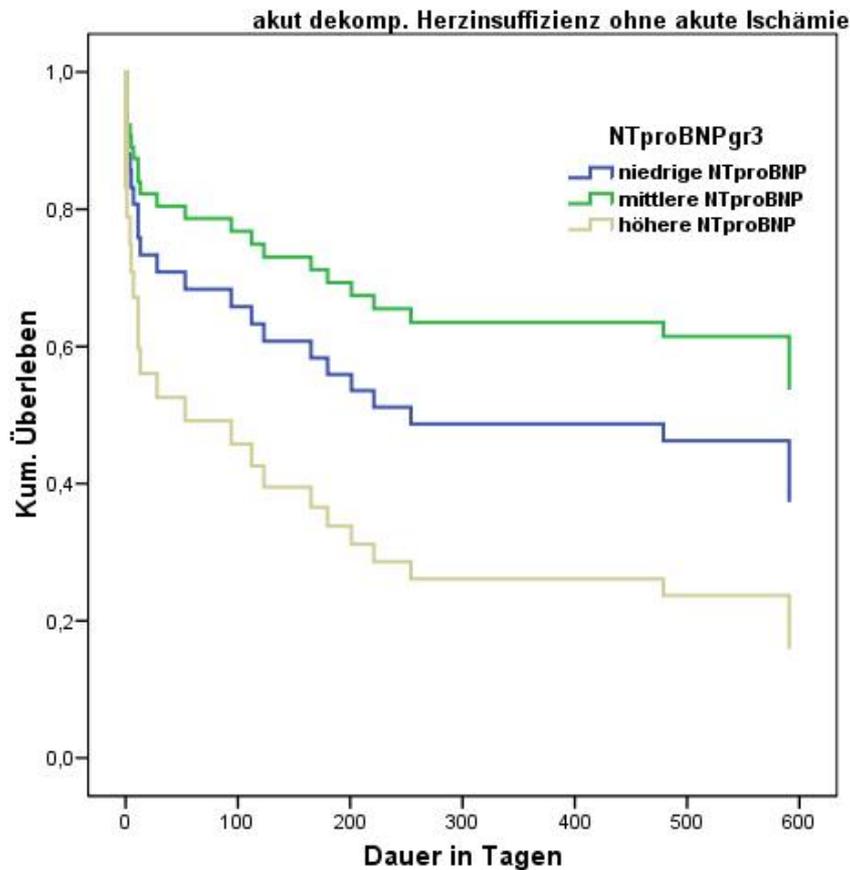


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei niedrigen, mittleren und hohen NTproBNP-Werten – Darstellung der Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz

- Ergebnisse -

Die Auswertung zur prognostischen Aussagekraft der NTproBNP-Werte zu den einzelnen Zeitpunkten, bezogen auf die 18-Monats-Mortalität, wurde mittels ROC-Analysen durchgeführt.

In der Gruppe der Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz waren innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 18 Monaten 37,1% aller Patienten verstorben. Es zeigte sich lediglich zum Meßzeitpunkt 12 Stunden nach Aufnahme eine statistische Signifikanz bezüglich der prognostischen Aussagekraft ($p= 0,027$). Hier konnte ein Cut-Off-Wert in Hinsicht auf die 18-Monats-Mortalität bei 4.219,05 pg/ml gefunden werden (AUC 0,694, Sensitivität 70,6%, Spezifität 51,6 %). Ein Trend, aber keine statistische Signifikanz, war auch zur Aufnahme und 24 Stunden nach Aufnahme zu verzeichnen, bei allen anderen Zeitpunkten war keine statistische Signifikanz oder Trend feststellbar.

Die tabellarische Zusammenfassung der ROC-Analysen der Patientengruppe mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz ist in Tabelle 16 dargestellt.

	verstor- bene Patienten	überle- bende Patienten	p-Wert	AUC	KI	Cut-Off	Sensi- tivität	Spezi- fität
Auf- nahme	23	39	0,065	-	-	-	-	-
2 h	4	7	0,705	-	-	-	-	-
4 h	4	6	1,000	-	-	-	-	-
6 h	4	6	0,831	-	-	-	-	-
8 h	4	5	0,624	-	-	-	-	-
10 h	3	4	0,157	-	-	-	-	-
12 h	17	31	0,027 *	0,694	0,543; 0,846	4.219,05	70,6 %	51,6 %
24 h	17	36	0,057	-	-	-	-	-
48 h	17	35	0,246	-	-	-	-	-

AUC Area under the curve, KI Konfidenzintervall

Tabelle 16: ROC-Analyse - Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz

- Ergebnisse -

In der Aufnahmegruppe der Patienten mit akuter Myokardischämie mit kardiogenem Schock waren innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 18 Monaten 53,75% aller Patienten verstorben. Unter den Patienten mit hohen NTproBNP-Werten (> 10.000 pg/ml) waren nach 18 Monaten 86% verstorben. Es zeigten sich fast alle Zeitpunkte signifikant in Hinsicht auf die prognostische Relevanz. Lediglich für den Untersuchungszeitpunkt 4 Stunden nach Krankenhausaufnahme ließ sich nur ein Trend verzeichnen ($p = 0,082$). Zu den Zeitpunkten 2, 6, 8 und 10 Stunden nach Aufnahme ergab sich eine statistische Signifikanz ($p = 0,024$ bzw. $0,037$, $0,044$ und $0,030$). Die Werte zur Aufnahme und zu den Zeitpunkten 12, 24 und 48 Stunden zeigten sich statistisch hoch-signifikant ($p = 0,000$). Bei Aufnahme sowie zu den Zeitpunkten 8, 10, 12, 24 und 48 nach Aufnahme zeigte sich eine gute Sensitivität und eine gute Spezifität in Bezug auf die 18-Monats-Mortalität. Die größte Area-under-the-Curve fand sich dabei nach 48 Stunden ($AUC = 0,844$), hier konnte auch der für die 18-Monats-Mortalität knapp größte gemittelte Wert für die Sensitivität und Spezifität ermittelt werden, die Sensitivität betrug $85,7\%$ und die Spezifität $69,4\%$.

Die tabellarische Zusammenfassung der ROC-Analysen für die Patientengruppe mit akuter Myokardischämie mit kardiogenem Schock ist in Tabelle 17 dargestellt.

- Ergebnisse -

	verstor- bene Pat.	überle- bende Pat.	p-Wert	AUC	KI	Cut-Off	Sensi- tivität	Spezi- fität
Auf- nahme	43	37	0,000 *	0,805	0,708; 0,901	1.017,64	79,1 %	62,2 %
2 h	10	11	0,024 *	0,791	0,574; 1,008	582,85	80,0 %	36,4 %
4 h	8	11	0,082	-	-	-	-	-
6 h	9	11	0,037 *	0,778	0,556; 1,000	1.627,56	77,8 %	54,5 %
8 h	9	11	0,044 *	0,768	0,541; 0,994	2.788,60	77,8 %	63,6 %
10 h	9	11	0,030 *	0,788	0,572; 1,004	3.417,56	77,8 %	72,7 %
12 h	34	35	0,000 *	0,805	0,701; 0,909	3.998,03	82,4 %	65,7 %
24 h	30	36	0,000 *	0,823	0,723; 0,924	3.777,50	83,3 %	69,4 %
48 h	28	36	0,000 *	0,844	0,746; 0,943	2.495,70	85,7 %	69,4 %

Tabelle 17: ROC-Analyse - Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt

- Ergebnisse -

ROC-Kurve

Aufnahmegruppe: akut dekomp. Herzinsuffizienz ohne akute Ischämie

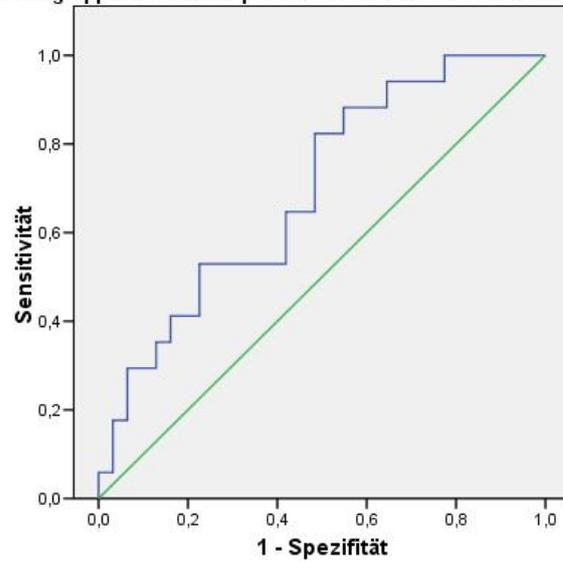


Abbildung 7: ROC-Kurve der NTproBNP-Plasmaspiegel 12 Stunden nach Aufnahme im Vergleich mit der 18-Monats-Mortalität in der Gruppe der Patienten mit akut dekompenzierter Herzinsuffizienz

ROC-Kurve

Aufnahmegruppe: akuter Myokardinfarkt

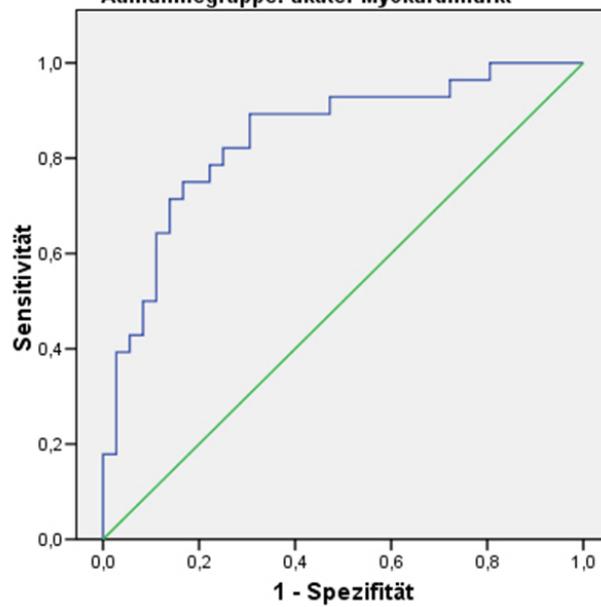


Abbildung 8: ROC-Kurve der NTproBNP-Plasmaspiegel 48 Stunden nach Aufnahme im Vergleich mit der 18-Monats-Mortalität in der Gruppe mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt

5 Diskussion

5.1 Hauptbefunde

(a) Hypothese 1

Die engmaschigen Messungen der NTproBNP-Plasmaspiegel am Aufnahmetag zeigten für die Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz ein Plateau der Werte während der Messungen 2 bis 8 Stunden nach Aufnahme. Eine statistische Signifikanz für den Anstieg der Messwerte im Vergleich zur Aufnahme konnte allerdings nicht nachgewiesen werden. Für die Patienten mit kardiogenem Schock zeigte sich ebenfalls ein Anstieg der NTproBNP- Werte im Kurzzeitverlauf mit maximalem Medianwert 12 Stunden nach Aufnahme. Eine statistische Signifikanz bezüglich des Anstieges der NTproBNP- Plasmaspiegel im Vergleich zur Aufnahme konnte in dieser Gruppe zu allen Untersuchungszeitpunkten zwischen 2 und 12 Stunden nach Aufnahme gezeigt werden.

(b) Hypothese 2

Es konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass im Gesamtkollektiv zu fast allen Abnahmezeitpunkten bis 3 Monate nach Aufnahme statistisch signifikant höhere NTproBNP- Werte bei den im 18- Monatsverlauf Verstorbenen aufzufinden waren. Das Gleiche trifft auch bei getrennter Auswertung nach Aufnahme- gruppe für die Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt zu. Für die Gruppe der Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz zeigte sich dies lediglich nach 12 Stunden, nach 4 Wochen sowie nach 3 Monaten.

Bei der Aufteilung des Gesamtkollektivs nach niedrigen (<1.000 pg/ml), mittleren (1.000-10.000 pg/ml) und hohen (>10.000 pg/ml) NTproBNP- Plasmaspiegeln bei Aufnahme zeigte sich eine verkürzte mediane Überlebenszeit mit statistischer Signifikanz der Gruppe mit mittleren und höheren NTproBNP-Werten ($p=0,002$). Bei getrennter Auswertung der Aufnahmegruppen, kardiogener Schock bei akuter Myokardischämie versus akut dekompensierte Herzinsuffizienz ohne akuten Myokardischämie, zeigte sich der Überlebenszeitkurve im Bereich der mittleren Werte: in der Gruppe der Patienten mit kardioge-

nem Schock hin zur schlechteren Prognose, in der Gruppe der Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz hin zur besseren Prognose.

In den ROC-Analysen konnten in dieser Studie für Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz nur für 12 Stunden nach Aufnahme eine Signifikanz bezüglich der Überlebensprognose festgestellt werden. Für die Patienten mit kardiogenem Schock im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes ergab sich bei den ROC-Analysen für die 18-Monats-Mortalität eine statistische Signifikanz für fast alle gemessenen Zeitpunkte mit überwiegend hoher Sensitivität und Spezifität. Die größte Area-under-the-Curve und die beste Sensitivität und Spezifität war 48 Stunden nach Aufnahme zu verzeichnen.

5.2 Kinetik des NTproBNP

5.2.1 Kinetik des NTproBNP bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV)

Der Anstieg der Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide in der Frühphase der akut dekompensierten Herzinsuffizienz und ihr Nutzen zur Diagnosestellung wurde durch mehrere Studien belegt (Balion et al. 2008, Januzzi et al. 2006 a, McDonagh et al. 2004). Häufig untersuchte Zeitpunkte der NTproBNP-Plasmaspiegel zur Untersuchung der prognostischen Relevanz nach akuter Krankenhausaufnahme sind der Aufnahmezeitpunkt bzw. Aufnahmetag sowie der Entlasstag aus dem Krankenhaus (Bayés-Genís et al. 2005, Bettencourt et al. 2004, O'Brien et al. 2003).

Studien, die die Kinetik des NTproBNP in der Frühphase nach einer akuten kardialen Dekompensation untersuchen, gibt es nur sehr spärlich. Noveanu et al. zeigten bei den Patienten, die 1 Jahr überlebten, die höchsten NTproBNP-Plasmaspiegel bei Aufnahme, nach 24 und 48 Stunden fielen die NTproBNP-Werte signifikant ab (Noveanu et al. 2011). Metra et al. zeigten unabhängig von der Mortalität keine signifikante Veränderung der NTproBNP-Plasmaspiegel

– Diskussion –

zwischen Aufnahme, 6 und 12 Stunden nach Aufnahme. Erst nach 24 Stunden war ein signifikanter Abfall der Werte zu verzeichnen (Metra et al. 2007). Im Vergleich dazu konnten wir für unser Gesamtkollektiv zumindest einen numerischen Anstieg der NTproBNP-Werte zu den Messzeitpunkten 2-8 Stunden nach Aufnahme verzeichnen. Dass eine statistische Signifikanz bezüglich der Veränderung der Plasmaspiegel hier nicht nachzuweisen war, ist am ehesten durch die zu geringe Patientenzahl in dieser Patientengruppe zu den frühen Verlaufskontrollen zu erklären. Nach 10 Stunden ließ sich ein numerischer Abfall der Plasmaspiegel feststellen, wobei sich diese noch erhöht im Vergleich zum Aufnahmewert zeigten. Im Gegensatz zu Metra et al. fanden wir in unseren Untersuchungen nach 12 Stunden zumindest einen statistischen Trend bezüglich der Abnahme des NTproBNP-Spiegels im Vergleich zum Aufnahmewert.

Insgesamt fanden wir höhere Plasmaspiegel als Metra et al., diese hatten Medianwerte zwischen 4.421 pg/ml und 4.609 pg/ml (Metra et al. 2007). In unserer Studie dagegen zeigten sich die Medianwerte zwischen 4.958,87 pg/ml und 8.955,40 pg/ml. Die etwas geringeren Medianwerte in der Studie von Metra et al. im Vergleich zu unserer Studie könnten damit erklärt werden, dass in der Studie von Metra et al. nur aus dem Krankenhaus entlassene Patienten ausgewertet wurden, während unsere Daten auch die noch während des primären Krankenhausaufenthaltes verstorbenen Patienten enthält (Metra et al. 2007). Außerdem sind viele Einflussfaktoren auf das NTproBNP wie Alter, BMI, Niereninsuffizienz und Hypertonie bekannt, deren Ausprägungen zwischen den einzelnen Studien mit sehr heterogenen Patientenkollektiven stark voneinander abweichen können (Balion et al. 2008, Bionda et al. 2006, Hogenhuis et al. 2005, Horwich et al. 2006, Mehra et al. 2004, Redfield et al. 2002, Seki et al. 2008, Silver et al. 2004, Tsutamoto et al. 1997).

Bei Noveanu et al. betrug der Plasmaspiegel des Gesamtkollektivs bei Aufnahme 6.964 pg/ml und ist damit mit den in unserer Studie gemessenen NTproBNP-Medianwerten innerhalb der ersten zwölf Stunden (4.958,87 pg/ml – 8.955,40 pg/ml) vergleichbar. Bei den Nicht-Überlebenden wurden im Vergleich

– Diskussion –

zu den 1-Jahres-Überlebenden numerisch höhere Plasmaspiegel gefunden (Noveanu et al. 2011). Auch in unserer Studie fanden sich bei Aufnahme und nach 12 Stunden sowie zu allen späteren Messungen numerisch höhere Werte bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Nicht-Verstorbenen, wobei wir einen Beobachtungszeitraum von 1,5 Jahren zugrunde legten. Eine statistische Signifikanz wurde allerdings nur nach 12- Stunden, 4 Wochen und 3- Monaten festgestellt sowie ein Trend bei Aufnahme und nach 24 Stunden. Zu den Zeitpunkten 2 bis 10 Stunden nach Aufnahme waren in unserer Studie zu wenige Patienten in dieser Patientengruppe untersucht worden, um eine valide Aussage zu diesen Zeitpunkten treffen zu können. Die scheinbar höheren Werte bei den Nicht-Verstorbenen zu diesen Zeitpunkten lassen sich durch das zufällige Vorhandensein einzelner Ausreißerwerte bei den hier zu geringen Patientenzahlen erklären. Der Vollständigkeit halber wurden diese Zeitpunkte dennoch im Ergebnisteil mit dokumentiert.

Der von Noveanu et al. bei den nicht-verstorbenen Patienten gezeigte NTproBNP-Plasmaspiegelabfall zu den Zeitpunkten 24 und 48 Stunden nach Aufnahme lässt sich in unserer Studie bestätigen. Darüber hinaus konnten wir für diese Patientengruppe eine Reduktion des Plasmaspiegels bereits nach 12 Stunden sowie kontinuierlich im weiteren Verlauf zeigen (Noveanu et al. 2011). Dieser am Aufnahmetag und im Frühverlauf beobachtete Abfall des NTproBNP-Plasmaspiegels könnte bereits ein Ausdruck der eingeleiteten und erfolgreichen Therapie nach Krankenhausaufnahme sein. Erst kürzlich publizierte Studien zeigten den Zusammenhang zwischen Rückgang klinischer Symptome der akut dekompensierten Herzinsuffizienz und dem NTproBNP-Plasmaspiegel unter der Therapie mit dem Mineralokortikoidantagonisten Spironolacton und dem Schleifendiuretikum Furosemid (Ferreira et al. 2013 a, Ferreira et al. 2013 b). Der Effekt einer Betablockerauftitration auf das NTproBNP ist dagegen allerdings erst etwa 12 Wochen nach Beginn der Therapie zu erwarten (Loncar et al. 2012). Letzteres jedoch könnte den anhaltenden Abfall der NTproBNP-Plasmaspiegel im Langzeitverlauf nach dem Krankenhausaufenthalt erklären, der sich in unserer Studie bei den nicht-verstorbenen Patienten gezeigt hat.

5.2.2 Kinetik des NTproBNP bei kardiogenem Schock mit akutem Myokardinfarkt

In der Patientengruppe mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt zeigte sich in den Kurzzeitverläufen zunächst ein starker Anstieg der NTproBNP-Plasmaspiegel mit einem ersten Maximum des Mittelwertes ($10.800,97 \pm 12.941,41$ pg/ml), des Medians (2.761,50 pg/ml) und des 75%-Perzentils (20.495,89 pg/ml) nach 2 Stunden. Der anschließende kurzzeitige Abfall des Medians und des 75%- Perzentils nach 4 Stunden ist möglicherweise auf ein frühes Versterben zurückzuführen. Im weiteren Verlauf ist vor allem ein Wiederanstieg des Medians und des 25%- Perzentils bis 12 Stunden nach Aufnahme zu verzeichnen, welches auch ein Ausdruck des auch nach Akutintervention noch zunehmenden kardiogenen Schocks im Frühverlauf sein könnte.

Zu allen Zeitpunkten nach Aufnahme bis einschließlich 12 Stunden können statistisch signifikant ansteigende NTproBNP-Werte nachgewiesen werden. Vergleiche mit anderen Studien sind für diese Patientengruppe kaum möglich, da sich bisher kaum Studien finden, die für dieses Kollektiv die Kurzzeitverläufe der Plasmaspiegel am Aufnahmetag untersuchten.

Dass sich für diese Patientengruppe im Vergleich zu der Patientengruppe mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz ein unterschiedlicher Verlauf und eine unterschiedliche Höhe der NTproBNP- Plasmaspiegel findet, könnte durch einen eher plötzlichen Ereignisbeginn im Rahmen eines Akutinfarktes im Gegensatz zu einem eher schleichenden und individuell unterschiedlich empfundenen Beschwerdebeginn im Rahmen einer kardialen Dekompensation erklärbar sein. Andererseits liegt bei Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt bereits in der frühen Untersuchungsphase eine höhere Mortalität vor, weshalb es zu einer stärkeren Verdünnung des Patientenkollektivs kommen kann.

Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt weisen in unserer Studie niedrigere Mediane und 25%- Perzentile, aber höhere 75%- Perzenti-

le und somit höhere NTproBNP- Mittelwerte auf als Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz. Es zeigten sich also in der Gruppe der Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt deutlich höhere Interquartilräume als in der Gruppe der akuten kardialen Dekompensation ohne akuten Myokardinfarkt. In der Studie von Januzzi et al. wurden Intensivpatienten unterschiedlicher Genese ihres Schockgeschehens untersucht. Dabei wurde für Patienten mit kardiogenem Schock ein Median von 3.046 pg/ml (IQR 2.444 – 17.951 pg/ml) ermittelt, in unserer Studie zeigten sich im Vergleich dazu im Verlauf der ersten 12 Stunden Werte von 2.367,45 bis 5.075,70 pg/ml (IQR nach 12 Stunden 1.470,79 – 12.801,15 pg/ml). Es zeigten sich also in diesen beiden Studien vergleichbare NTproBNP-Plasmaspiegel (Januzzi et al. 2006 b).

5.3 NTproBNP als Überlebensprädiktor

Bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz (NYHA IV)

In den vergangenen Jahren wurde für Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz in diversen Studien die prognostische Wertigkeit des NTproBNP untersucht. Metra et al. beschrieben dabei den stärksten prognostischen Wert dieser Plasmaspiegel am Entlasstag, wohingegen O'Brien et al. die im stationären Verlauf vor Entlassung gemessenen NTproBNP-Plasmaspiegel als prognostisch bedeutsam beschreiben (Metra et al. 2007, O'Brien et al. 2003). Andere Autoren werteten die Reduktion des NTproBNP-Plasmaspiegels bis zur Entlassung als prognostisch relevant (Bayés-Genís et al. 2005, Bettencourt et al. 2004, Di Somma et al. 2007, Noveanu et al. 2011). Während die üblichen Bestimmungszeitpunkte wie der Aufnahmezeitpunkt sowie 12, 24 und 48 Stunden nach Aufnahme von den meisten Autoren gleichermaßen untersucht wurden, ist bisher in keiner Studie ein systematisches Screening des Plasmaspiegelverlaufs am Aufnahmetag und die prognostische Relevanz dieser einzelnen Messpunkte gezeigt worden.

In unserer Studie konnte bezüglich des NTproBNP-Plasmaspiegels ein numerischer Anstieg mit Plateau im Bereich 2 bis 8 Stunden nach Aufnahme festge-

– Diskussion –

stellt werden. Es zeigte sich für die prognostische Aussagekraft der NTproBNP-Werte in dieser Gruppe aber der einzige statistisch signifikante Zeitpunkt 12 Stunden nach Aufnahme. Für diesen Messzeitpunkt konnte in unserer Studie unter Ermittlung des Youden-Punktes ein Cut-Off bezüglich der 18-Monats-Mortalität bei 4.219,05 pg/ml mit einer Sensitivität von 70,6% und einer Spezifität von 51,6% ermittelt werden ($p= 0,027$, AUC 0,694). Zum Zeitpunkt der Aufnahme und nach 24 Stunden hatte sich in unserer Studie außerdem ein Trend ohne statistische Signifikanz für die 18-Monats-Mortalität ergeben.

Obwohl Cut-Off-Werte grundsätzlich variable Werte darstellen, die je nach Fragestellung zugunsten der Sensibilität und zuungunsten der Spezifität oder umgekehrt festgelegt werden können, finden sich dennoch auch bei anderen Autoren Cut-Off-Plasmaspiegel hinsichtlich der Mortalität, die in ähnlichen Bereichen festzustellen sind wie die Werte in unserer Studie. Beispielsweise zeigten Januzzi et al. bei Aufnahme im Rahmen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz für die 76-Tages-Mortalität einen Cut-Off-NTproBNP-Wert bei >5180 pg/ml (Januzzi et al. 2006 a).

Wie Januzzi et al. bezogen sich die meisten anderen Autoren im Vergleich zu unserer Studie auf kürzere Überlebenszeiten wie 30-Tage-, 6- oder 12-Monats-Überleben (Bayés-Genís et al. 2005, Bettencourt et al. 2004, Metra et al. 2007, Noveanu et al. 2011).

Bei Metra et al. waren nach 12 Monaten etwa 45% der Patienten mit einem Entlass-NTproBNP > 3000 pg/ml verstorben, wohingegen unter den Patienten < 3.000 pg/ml lediglich etwa 5% verstorben waren (Metra et al. 2007). In unserer Studie teilten wir das Gesamtkollektiv zur weiteren Auswertung der Überlebenszeiten in Tertile auf (niedrige < 1.000 pg/ml, mittlere $1.000 - 10.000$ pg/ml und hohe NTproBNP-Werte zur Aufnahme > 10.000 pg/ml). Dabei fanden sich signifikant unterschiedliche Medianwerte der Überlebenszeit sowie der 18-Monats-Mortalität zwischen den Gruppen.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich insbesondere eine deutlich erhöhte Mortalität in der Gruppe mit hohen NTproBNP-Plasmaspiegeln bei Aufnahme, in dieser Gruppe überlebten nach 18 Monaten noch 16% aller Patienten. Bei der Auswertung der Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz zeigte sich für die Patienten mit mittleren Werten ein ähnlicher Verlauf und sogar ein Überschreiten der Kurve der Patienten mit niedrigen Werten. Eine mögliche Ursache für diesen Verlauf könnte auch hier sein, dass aufgrund der niedrigen Patientenzahl in dieser Gruppe im Frühverlauf ein atypischer Verlauf eines Einzelfalles auf die Gesamtkurve dieser Gruppe einen relativ hohen Einfluss gehabt haben könnte. Ein Beispiel hierfür wäre ein Auftreten einer sekundären Sepsis sowie ggf. ein zusätzliche infektbedingtes Nierenversagen eines Patienten in der Gruppe der nach 18 Monaten Überlebenden.

Bei kardiogenem Schock mit akutem Myokardinfarkt

Es gibt einige Untersuchungen zu NTproBNP-Verläufen und deren prognostische Relevanz bei akutem Myokardinfarkt (Bibbins-Domingo et al. 2007, Luchner et al. 2005, Luchner et al. 2002, Mayr et al. 2011, Richards et al. 2003, Valente et al. 2009). Die Literatur bietet dagegen derzeit noch wenige Studien, die gezielt die NTproBNP-Verläufe beim kardiogenen Schock untersuchen.

In unserer Studie untersuchten wir Patienten mit kardiogenem Schock im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes und fanden zu fast allen Untersuchungszeitpunkten eine prognostische Relevanz der NTproBNP-Plasmaspiegel. Ausgenommen war lediglich der Zeitpunkt 4 Stunden nach Aufnahme, wo nur ein Trend zu verzeichnen war, zu allen anderen Zeitpunkten wiesen die im Verlauf von 18 Monaten verstorbenen Patienten statistisch signifikant höhere NTproBNP-Werte auf.

In einer vorangegangenen Studie mit Intensivpatienten im Schock wurden ebenfalls statistisch signifikant höhere NTproBNP-Plasmaspiegel bei den im Beobachtungsverlauf verstorbenen Patienten beobachtet (11.859 pg/ml Verstorbene versus 2.534 pg/ml Nicht-Verstorbene) (Januzzi et al. 2006 b). Obwohl

– Diskussion –

diese Studie Patienten im Schock unterschiedlicher Genese untersucht, ist diese Studie dennoch vergleichbar, da sich nach Meyer et al. die NTproBNP-Plasmawerte bei Patienten mit kardiogenem und nicht-kardiogenem Schock ähnlich verhalten (Meyer et al. 2007). Bei unserer Auswertung der Gruppe mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt zeigten sich insbesondere 12 Stunden nach Aufnahme annähernd identische Werte mit denen der Studie von Januzzi et al. (11.686,30 pg/ml Verstorbene versus 2.141,77 pg/ml). Die 25%- und 75%- Perzentile zeigten sich in beiden Studien ebenfalls vergleichbar.

Bei den ROC-Analysen bezüglich der 18-Monats-Mortalität (bis 48 Stunden nach Aufnahme) ergab sich in unserer Studie die beste Sensitivität und Spezifität für den Cut-Off-Wert 2.495,70 pg/ml zum Zeitpunkt 48 Stunden nach Aufnahme ($p=0,000$, AUC 0,844, Sensitivität 85,7%, Spezifität 69,4%), aber auch bei Aufnahme sowie zu den Zeitpunkten 10, 12 und 24 Stunden nach Aufnahme fanden sich eine hohe Sensitivität und Spezifität (s. Tabelle 18).

Jarai et al. konnten kürzlich in einem Kollektiv von Patienten mit STEMI ebenfalls zeigen, dass NTproBNP bei Patienten, die überlebten, höher war als bei Patienten, die nicht überlebten (Jarai et al. 2010 a). Jarai et al. fanden in einer weiteren Untersuchung bei Patienten mit STEMI, dass 15% der Patienten mit einem NTproBNP >1492 pg/ml einen kardiogenen Schock entwickelten. Insofern könnte NTproBNP nicht nur bei Patienten mit kardiogenem Schock die 18-Monats-Prognose vorhersagen, sondern auch bei Patienten mit STEMI ohne kardiogenen Schock bei Aufnahme das Risiko für Komplikationen vorhersagen (Jarai et al. 2010 b).

Die Überlebenskurven der Patienten mit kardiogenem Schock in unserer Studie zeigten bei Aufteilung in die Tertile (< 1.000 pg/ml; $1.000 - 10.000$ pg/ml; >10.000 pg/ml) im Vergleich zum Gesamtkollektiv eine Annäherung der Kurve der Patienten mit mittleren Werten an die Kurve der Patienten mit hohen NTproBNP-Werten. Demnach scheinen also Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt bei mittleren NTproBNP-Werten eine schlechtere

Prognose haben als das Gesamtkollektiv mit gleichen Werten zu haben. Leider sind hierzu Vergleiche mit anderen Studien nicht möglich.

5.4 Limitationen der Studie /Diskussion der Methoden

Population

Bei akuter Myokardischämie mit kardiogenem Schock wurden insgesamt 67,1% Männer und 32,9% Frauen in die Studie eingeschlossen. Die Geschlechterverteilung entspricht dabei in etwa der zu erwartenden Geschlechterverteilung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Nauta et al. 2012). In unserer Studie zeigten die Frauen mit akuter Myokardischämie und kardiogenem Schock ein höheres Alter als die Männer ($73,32 \pm 12,06$ Jahre vs. $64,33 \pm 12,18$ Jahre), dies entspricht in etwa den in der Literatur beschriebenen Beobachtungen (Abdel-Qadir et al. 2013).

Unter den Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz wurden in dieser Studie 49,2% Männer und 50,8% Frauen eingeschlossen. Das Alter bei den Frauen $75,91 \pm 9,92$ Jahre und bei den Männern $70,31 \pm 9,78$ Jahre. Die Geschlechterverteilung und die Altersverteilung entsprechen dabei ungefähr der zu erwartenden Verteilung vorangegangener großer Studien wie der Framingham- und der Rotterdam-Studie (Ho et al. 1993, Bleumink et al. 2004). In kürzlich veröffentlichten Studien konnten im Vergleich zwischen Männern und Frauen vergleichbare Mortalitätsraten gefunden werden, die geschlechtsspezifische Verteilung und Relevanz der Risikofaktoren wird allerdings bisher kontrovers diskutiert (Hsich et al. 2012, Stein et al. 2013).

Zeitlicher Ablauf, Probenentnahmen

Vorangegangene Studien beschäftigen sich mit den NTproBNP-Werten bei Aufnahme oder am Aufnahmetag und im Verlauf von Tagen bis Wochen bei akutem Myokardinfarkt (Rosetti et al. 2010, Wu et al. 2012). Vergleichbare Studien mit Untersuchung der Verläufe der natriuretischen Peptide am Aufnahme-

tag bei kardiogenem Schock sind bisher kaum durchgeführt worden, so dass diese Studie die bisherigen Untersuchungen erweitert.

Einflussfaktoren auf das NTproBNP

Niereninsuffizienz, Hyperthyreose, Diabetes mellitus, Hypertonus, Body-Mass-Index > 30 und das Alter sind Faktoren, die Einfluß auf die NTproBNP-Plasmaspiegel im Blut nehmen (Balion et al. 2008, Bionda et al. 2006, Hogenhuis et al. 2005, Horwich et al. 2006, Januzzi et al. 2006 a, Mehra et al. 2004, Magnusson et al. 2004, Pakuła et al. 2011, Redfield et al. 2002, Seki et al. 2008, Silver et al. 2004, Tsutamoto et al. 1997). Die Fallzahl der hier vorgelegten Studie war zu klein, um für alle diese Faktoren adäquat zu kontrollieren, was sicherlich eine Limitation darstellt.

Darüber hinaus sind die akut dekompensierte Herzinsuffizienz und der kardiogene Schock durch eine Vielzahl an Komplikationen im stationären Verlauf gekennzeichnet, die ihrerseits zu einer NTproBNP-Erhöhung führen können. Beispielhaft sei die Sepsis genannt (Rudiger et al. 2006). Patienten mit primärer Sepsis zum Aufnahmezeitpunkt wurden allerdings von der Studie ausgeschlossen.

Die Entwicklung einer sekundären SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) u/o. Sepsis kann allerdings in Folge eines kardiogenen Schocks vorkommen (Buerke et al. 2011), dabei handelt es sich jedoch um einen typischen Verlauf und ist deshalb nicht sicher von der Erkrankung zu trennen.

Da davon auszugehen ist, dass intensivmedizinische Therapieansätze wie invasive Beatmung und der Einsatz der IABP durchaus erheblichen Einfluss auf Kreislaufparameter wie den LVEDP u.a. haben (Morioka et al. 1992), ist auch eine Einflussnahme auf das NTproBNP denkbar. Unser nicht-randomisiertes Studiendesign und die geringe Anzahl von Patienten, die diese einzelnen Maßnahmen erhielten, lassen hierzu leider keine differenzierten Aussagen zu.

Der Einsatz von LVAD, neuroprotektiver Kühlung, invasiver Beatmung, koronarer Revaskularisierung und möglicherweise auch Inotropika könnten weiterhin Einfluss auf die NTproBNP-Plasmaspiegel haben, dies ist bisher jedoch nur in wenigen Studien untersucht [Cabiati et al. 2012(LVAD), Jarai et al. 2010 b (Revaskularisation bei STEMI), Principi et al. 2009 (invasive Beatmung), Wilker et al. 2012 (BNP und Körpertemperatur)]. Da der Einsatz dieser intensivmedizinischen Mittel allerdings zu den typischen Behandlungsstrategien gehört, ist auch die dadurch bedingte Veränderung der NTproBNP-Plasmaspiegel für dieses Patientenkollektiv repräsentativ. Die spezifischen Effekte dieser Therapien auf den NTproBNP-Spiegel konnte unsere Studie aufgrund des Observationscharakters leider nicht beurteilen, dies bleibt randomisierten kontrollierten Interventionsstudien vorbehalten.

5.5 Klinischer Ausblick

Die Ergebnisse zeigen eine gute Prädiktion der 18-Monats-Prognose für die früh bei den Patienten gemessenen NTproBNP-Werte, insbesondere 12 Stunden nach Aufnahme. Die engmaschige Kontrolle des NTproBNP-Wertes könnte helfen, frühzeitig Patienten mit schlechter Prognose zu identifizieren. Ob diese Patienten dann allerdings von einer intensivierten Therapie, z.B. Impella-Pumpe, linksventikuläres Assist-Device, etc., besonders profitieren, müssen randomisierte Therapiestudien zeigen.

6 Zusammenfassung

Diese Studie wurde durchgeführt, um den maximalen Anstieg der NTproBNP-Plasmaspiegel im Frühverlauf nach Krankenhausaufnahme und dessen prognostische Aussagekraft bei Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz und mit kardiogenem Schock zu erfassen. Gleichzeitig sollte die Relevanz der NTproBNP-Plasmaspiegel in Hinsicht auf die Langzeitprognose von 18 Monaten untersucht werden. Hierzu wurden Patienten in zwei Studienabschnitten untersucht, insgesamt wurden 148 Patienten in beide Studienabschnitte eingeschlossen. Für die Auswertung erfolgte die Einteilung in die Aufnahmegruppen akut dekompensierte Herzinsuffizienz und kardiogener Schock bei akutem Myokardinfarkt.

Statistisch signifikante Erhöhungen der NTproBNP-Plasmaspiegel im Vergleich zu den Aufnahmewerten fanden sich für die Gruppe mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz zu keinem Zeitpunkt, für die Gruppe mit kardiogenem Schock dagegen zu allen gemessenen Zeitpunkten des Frühverlaufs bis 12 Stunden nach Aufnahme. Statistisch signifikant höhere NTproBNP-Plasmaspiegel bei Patienten, die im 18-Monats-Verlauf verstarben, fanden sich in der Gruppe mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz zu den Zeitpunkten 12 Stunden sowie 1 und 3 Monate nach Aufnahme, in der Gruppe mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt dagegen zu fast allen Zeitpunkten. Eine statistische Signifikanz bezüglich der 18-Monats-Mortalität fand sich innerhalb der ersten zwei Tage in der Gruppe der akut dekompensierten Herzinsuffizienz nur 12 Stunden nach Aufnahme, in der Gruppe mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt waren alle Zeitpunkte - außer 4 Stunden nach Aufnahme - statistisch signifikant. Die meisten in unserer Studie festgelegten Cut-Off-Werte zeigen zudem eine gute Sensitivität und Spezifität.

7 Abkürzungsverzeichnis

ANP	natriuretisches Peptid vom A-Typ
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>
AUC	<i>area under the curve</i>
BMI	<i>body mass index</i>
BNP	natriuretisches Peptid vom B-Typ
cGMP	cyclisches Guanosin- Monophosphat
CNP	natriuretisches Peptid vom C-Typ
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i>
CW	<i>continuous wave</i>
DNP	natriuretisches Peptid vom D-Typ
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EF	Ejektionsfraktion
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
HF-pEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>
HF-rEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>
IABP	intra-aortale Ballonpumpe
ICM	ischämische Kardiomyopathie
IQR	Interquartilsabstand (engl. <i>interquartile range</i>)
KI	Konfidenzintervall
LVAD	<i>left ventricular assist device</i>
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MODS	Multiorgandysfunktions-Syndrom
MW	Mittelwert
NSTEMI	<i>non ST-segment-elevation myocardial infarction</i>
NPR-A	natriuretisches Peptid: Rezeptor A
NPR-B	natriuretisches Peptid: Rezeptor B
NPR-C	natriuretisches Peptid: Rezeptor C
NT-proANP	N-terminales pro-atriales natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminales pro-natriuretisches Peptid vom B-Typ
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

– Abkürzungsverzeichnis –

PAPsys	systolischer pulmonalerarterieller Druck
Pat.	Patient
PCWP	<i>pulmonary-capillary wedge pressure</i>
PW	<i>pulsed wave</i>
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REDHOT	<i>rapid emergency department heart failure output</i>
ROC	<i>receiver-operating-characteristics</i>
SD	Standardabweichung
SIRS	<i>systemic inflammatory response syndrome</i>
STEMI	<i>ST-segment-elevation myocardial infarction</i>
SVR	systemischer Gefäßwiderstand
WHO	<i>World Health Organization</i>
ZVD	Zentralvenöser Druck

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Graphischer Verlauf der NTproBNP-Mittelwerte der beiden Aufnahmegruppen	34
Abbildung 2: Boxplot-Darstellung der NTproBNP-Werte der Patienten mit kardiogenem Schock bei akuter Myokardischämie	35
Abbildung 3: Boxplot-Darstellung der NTproBNP-Werte der Patienten mit akuter kardialer Dekompensation	35
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei niedrigen, mittleren und hohen NTproBNP-Aufnahmewerten – Darstellung des Gesamtkollektivs.....	44
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei niedrigen, mittleren und hohen NTproBNP-Werten – Darstellung der Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt	45
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve bei niedrigen, mittleren und hohen NTproBNP-Werten – Darstellung der Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz	46
Abbildung 7: ROC-Kurve der NTproBNP-Plasmaspiegel 12 Stunden nach Aufnahme im Vergleich mit der 18-Monats-Mortalität in der Gruppe der Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz	50
Abbildung 8: ROC-Kurve der NTproBNP-Plasmaspiegel 12 Stunden nach Aufnahme im Vergleich mit der 18-Monats-Mortalität in der Gruppe mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt	50

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA)	6
Tabelle 2:	Studienablauf.....	20
Tabelle 3:	Geschlechterverteilung auf die Studienabschnitte	27
Tabelle 4:	Geschlechterverteilung und Aufnahmediagnose	27
Tabelle 5:	Altersverteilung und mittlerer BMI.....	28
Tabelle 6:	Relevante Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	29
Tabelle 7:	Relevante Vormedikation.....	30
Tabelle 8:	Intensivmedizinische Behandlung mit Beatmungspflichtigkeit, IABP-Anlage, Reanimation, Versterben	31
Tabelle 9:	NTproBNP-Mittelwerte mit Standardabweichung und – Mediane sowie die 25- und 75%-Perzentilen zu den einzelnen Zeitpunkten – Darstellung des Gesamtkollektivs	32
Tabelle 10:	Vergleich der NTproBNP-Plasmaspiegel zu den einzelnen Zeitpunkten mit denen zum Aufnahmezeitpunkt - Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz	36
Tabelle 11:	Vergleich der NTproBNP-Plasmaspiegel zu den einzelnen Zeitpunkten im Vergleich mit den Aufnahmewerten - Patienten mit kardiogenem Schock im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes.....	37
Tabelle 12:	Vergleich verstorbene vs. nicht verstorbene Patienten – Darstellung des Gesamtkollektivs.....	40

– **Abbildungsverzeichnis** –

Tabelle 13:	Vergleich verstorbene vs. nicht verstorbene Patienten – Darstellung der Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz	41
Tabelle 14:	Vergleich verstorbene vs. nicht verstorbene Patienten – Darstellung der Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt	42
Tabelle 15:	Median der Überlebenszeiten bei Einteilung des Gesamtkollektivs nach hohen, mittleren und niedrigen NTproBNP-Aufnahmewerten	43
Tabelle 16:	ROC-Analyse - Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz	47
Tabelle 17:	ROC-Analyse - Patienten mit kardiogenem Schock bei akutem Myokardinfarkt	49

10 Literaturverzeichnis

Abdel-Qadir HM, Ivanov J, Austin PC, Tu JV, Džavík V (2013): Sex Differences in the Management and Outcomes of Ontario Patients With Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Can J Cardiol* 29, 691-696.

Balion CM, Santaguida P, McKelvie R, Hill SA, McQueen MJ, Worster A, Raina PS (2008): Physiological, pathological, pharmacological, biochemical and hematological factors affecting BNP and NT-proBNP. *Clin Biochem* 41, 231-239.

Bayés-Genís A, Santaló-Bel M, Zapico-Muñiz E, López L, Cotes C, Bellido J, Leta R, Casan P, Ordóñez-Llanos J (2004): N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 6, 301-308.

Bayés-Genís A, Lopez L, Zapico E, Cotes C, Santaló M, Ordonez-Llanos J, Cinca J (2005): NT-ProBNP reduction percentage during admission for acutely decompensated heart failure predicts long-term cardiovascular mortality. *J Card Fail* 11, 3-8.

Bayés-Genís A, Pascual-Figal D, Fabregat J, Domingo M, Planas F, Casas T, Ordoñez-Llanos J, Valdes M, Cinca J (2007): Serial NT-proBNP monitoring and outcomes in outpatients with decompensation of heart failure. *Int J Cardiol* 120, 338-343.

Bennett BD, Bennett GL, Vitangcol RV, Jewett JR, Burnier J, Henzel W, Lowe DG (1991): Extracellular domain-IgG fusion proteins for three human natriuretic peptide receptors. Hormone pharmacology and application to solid phase screening of synthetic peptide antisera. *J Biol Chem* 266, 23060-23067.

Bettencourt P, Ferreira S, Azevedo A, Ferreira A (2002): Preliminary data on the potential usefulness of B-type natriuretic peptide levels in predicting outcome after hospital discharge in patients with heart failure. *Am J Med* 113, 215-219.

Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S, Ferreira A (2004): N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 110, 2168-2174.

Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA (2007): N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *JAMA* 297, 169-176.

Bionda C, Bergerot C, Ardail D, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R (2006): Plasma BNP and NT-proBNP assays by automated immunoanalyzers: analytical and clinical study. *Ann Clin Lab Sci* 36, 299-306.

Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH (2004): Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 25, 1614-1619.

Buerke M, Lemm H, Dietz S, Werdan K (2011): Pathophysiology, diagnosis, and treatment of infarction-related cardiogenic shock. *Herz* 36, 73-83.

Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloïre F, Vuilleumard C, Weber S, Dusser D (2001): Brain natriuretic peptide blood levels in the differential diagnosis of dyspnea. *Chest* 120, 2047-2050.

Cabiati M, Caruso R, Caselli C, Frigerio M, Prescimone T, Parodi O, Giannessi D, Del Ry S (2012): The natriuretic peptide time-course in end-stage heart failure patients supported by left ventricular assist device implant: focus on NT-proCNP. *Peptides* 36, 192-8.

Clerico A, Fontana M, Zyw L, Passino C, Emdin 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, 813-22.

Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC (1997): Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 350, 1349-1353.

Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJ (1997): Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 90, 335-339.

Del Ry S (2013): C-type natriuretic peptide: A new cardiac mediator. *Peptides*. 40, 93-98.

Di Somma S, Magrini L, Mazzone M, De Leva R, Tabacco F, Marino R, Talucci V, Ferri E, Forte P, Cardelli P et al. (2007): Decrease in NTproBNP plasma levels indicates clinical improvement of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med* 25, 335-339.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW et al. (2008): ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 10, 933-89.

Ferreira JP, Santos M, Almeida S, Marques I, Bettencourt P, Carvalho H (2013 a): Mineralocorticoid receptor antagonism in acutely decompensated chronic heart

failure. Eur J Intern Med. 2013 Sep 23.

Ferreira JP, Santos M, Almeida S, Marques I, Bettencourt P, Carvalho H (2013 b): Tailoring diuretic therapy in acute heart failure: insight into early diuretic response predictors. Clin Res Cardiol 102, 745-753.

Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM, Lopatin M; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators (2007): Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 49, 1943-1950.

Gegenhuber A, Mueller T, Dieplinger B, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M (2006): B-type natriuretic peptide and amino terminal proBNP predict one-year mortality in short of breath patients independently of the baseline diagnosis of acute destabilized heart failure. Clin Chim Acta 370, 174-179.

Gowda RM, Fox JT, Khan IA (2008): Cardiogenic shock: basics and clinical considerations. Int J Cardiol 123, 221-228.

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

Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J et al. (1999): Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. N Engl J Med 341, 625-634.

Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, Godfrey E, White HD, Lim J, LeJemtel T (2000): Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? J Am Coll Cardiol 36, 1063-1070.

Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hillege HL, Boomsma F, van Veldhuisen DJ (2005): Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. Eur J Heart Fail 7, 81-86.

Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC (2006): B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 47, 85-90.

Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, Imura H (1991): Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. Hypertension 17, 1152-1155.

– Literaturverzeichnis –

Hsich EM, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, Schwamm LH, Bhatt DL, Fonarow GC (2012): Sex differences in in-hospital mortality in acute decompensated heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Am Heart J* 163, 430-437.

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 (Oxf)* 47, 287-96.

Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayés-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M (2006 a): NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 27, 330-337.

Januzzi JL, Morss A, Tung R, Pino R, Fifer MA, Thompson BT, Lee-Lewandrowski E (2006 b): Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with shock in the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care* 10, 37.

Jarai R, Huber K, Bogaerts K, Sinnaeve PR, Ezekowitz J, Ross AM, Zeymer U, Armstrong PW, Van de Werf FJ, ASSENT-4 PCI investigators (2010 a): Prediction of cardiogenic shock using plasma B-type natriuretic peptide and the N-terminal fragment of its pro-hormone [corrected] concentrations in ST elevation myocardial infarction: an analysis from the ASSENT-4 Percutaneous Coronary Intervention Trial. *Crit Care Med* 38, 1793-1801.

Jarai R, Huber K, Bogaerts K, Droogne W, Ezekowitz J, Granger CB, Sinnaeve PR, Ross AM, Zeymer U, ASSENT IV-PCI investigators et al. (2010 b): Plasma N-terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide concentrations in relation to time to treatment and Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) flow: a substudy of the Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT IV-PCI) trial. *Am Heart J* 159, 131-140.

Karl J, Borgya A, Gallusser A, Huber E, Krueger K, Rollinger W, Schenk J (1999): Development of a novel, N-terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 230, 177-181.

Koller KJ, **Goeddel DV** (1992): Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 86, 1081-8.

Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Wu AH, Duc P, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Storrow AB et al. (2005): Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide concentration in dyspneic patients: an analysis from the breathing not properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 46, 838-844.

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, American Society of

– Literaturverzeichnis –

Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology et al. (2006): Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 7, 79-108.

Lentini P, de Cal M, Clementi A, D'Angelo A, Ronco C (2012): Sepsis and AKI in ICU Patients: The Role of Plasma Biomarkers. *Crit Care Res Pract* 2012, 856401.

Levitt JE, Vinayak AG, Gehlbach BK, Pohlman A, Van Cleve W, Hall JB, Kress JP (2008): Diagnostic utility of B-type natriuretic peptide in critically ill patients with pulmonary edema: a prospective cohort study. *Crit Care* 12, R3.

Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, Murabito JM, Vasan RS (2002): Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 347, 1397-1402.

Loncar G, von Haehling S, Tahirovic E, Inkrot S, Mende M, Sekularac N, Lainscak M, Apostolovic S, Putnikovic B, Edelmann F, Wachter R et al. (2012): Effect of beta blockade on natriuretic peptides and copeptin in elderly patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: results from the CIBIS-ELD trial. *Clin Biochem* 45, 117-122.

Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger GA, Schunkert H, Holmer S (2002): N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function. *Hypertension* 39, 99-104.

Luchner A, Hengstenberg C, Löwel H, Buchner S, Schunkert H, Riegger GA, Holmer S (2005): NT-ProBNP in outpatients after myocardial infarction: interaction between symptoms and left ventricular function and optimized cut-points. *J Card Fail* 11, 21-27.

Lüers C, Schmidt A, Wachter R, Fritzsche F, Sutcliffe A, Kleta S, Zapf A, Hagenah G, Binder L, Maisch B et al. (2010): Serial NT-proBNP measurements for risk stratification of patients with decompensated heart failure. *Herz* 35, 488-95.

Magga J, Vuolteenaho O, Tokola H, Marttila M, Ruskoaho H (1997): Involvement of transcriptional and posttranscriptional mechanisms in cardiac overload-induced increase of B-type natriuretic peptide gene expression. *Circ Res* 81, 694-702.

Magnusson M, Melander O, Israelsson B, Grubb A, Groop L, Jovinge S (2004): Elevated plasma levels of Nt-proBNP in patients with type 2 diabetes without overt cardiovascular disease. *Diabetes Care* 27, 1929-1935.

Mair J (2008): Biochemistry of B-type natriuretic peptide - where are we now? *Clin Chem Lab Med* 46, 1507-1514.

Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B (2001): The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clin Chem Lab Med* 39, 571-588.

Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Breathing Not Properly Multinational Study Investigators et al. (2002): Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347, 161-167.

Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AH, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Breathing Not Properly Multinational Study Investigators et al. (2003): Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 41, 2010-2017.

Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators et al. (2004): Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 44, 1328-1333.

Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, Mant D, McManus RJ, Holder R, Deeks J et al. (2009): Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 13, 1-207.

Mayr A, Mair J, Schocke M, Klug G, Pedarnig K, Haubner BJ, Nowosielski M, Grubinger T, Pachinger O, Metzler B (2011): Predictive value of NT-pro BNP after acute myocardial infarction: relation with acute and chronic infarct size and myocardial function. *Int J Cardiol* 147, 118-23.

McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW (2002): B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 106, 416-422.

McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ (2004): NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 6, 269-273.

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB (1971): The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 285, 1441-1446.

McMurray JJ, Stewart S (2000): Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83, 596-602.

McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA 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. *Eur J Heart Fail* 14, 803-869.

McNairy M, Gardetto N, Clopton P, Garcia A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Ziegler M, Maisel AS (2002): Stability of B-type natriuretic peptide levels during exercise in patients with congestive heart failure: implications for outpatient monitoring with B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 143, 406-411.

Mehra MR, Uber PA, Park MH, Scott RL, Ventura HO, Harris BC, Frohlich ED (2004): Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 43, 1590-1595.

Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, Fracassi F, Bordonali T, Milani P, Danesi R et al. (2007): The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 9, 776-86.

Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P, Delle Karth G, Berger R, Moertl D, Szekeres T, Pacher R, Heinz G (2007): N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. *Crit Care Med* 35, 2268-2273.

Morioka S, Ninomiya J, Shoji T (1992): Experimental study on hemodynamic and cardiac effects of counterpulsatile blood flow assisted IABP for acute left ventricular Failure 40, 1046-1054.

Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A (2002): Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 39, 202-209.

Mosterd A, Hoes AW (2007): Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 93, 1137-1146.

Mueller T, Gegenhuber A, Dieplinger B, Poelz W, Haltmayer M (2004): Long-term stability of endogenous B-type natriuretic peptide (BNP) and amino terminal proBNP (NT-proBNP) in frozen plasma samples. *Clin Chem Lab Med* 42, 942-944.

Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, 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, 1402-1412.

Nauta ST, Deckers JW, van Domburg RT, Akkerhuis KM (2012): Sex-related trends in mortality in hospitalized men and women after myocardial infarction between 1985 and 2008: equal benefit for women and men. *Circulation* 126, 2184-2189.

Neumann T, Biermann J, Erbel R, Neumann A, Wasem J, Ertl G, Dietz R (2009): Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives. *Dtsch Arztebl Int* 106, 269-275.

Nielsen LS, Svanegaard J, Klitgaard NA, Egeblad H (2004): N-terminal pro-brain natriuretic peptide for discriminating between cardiac and non-cardiac dyspnoea. *Eur J Heart Fail* 6, 63-70.

Noveanu M, Breidhardt T, Potocki M, Reichlin T, Twerenbold R, Uthoff H, Socrates T, Arenja N, Reiter M, Meissner J 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. *Crit Care* 15, R1.

O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, Davies JE, Ng LL (2003): Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 5, 499-506.

Ogawa T und de Bold AJ (2012): Brain natriuretic Peptide production and secretion in inflammation. *J Transplant.* 2012, 962347.

Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, Mitsuma W, Tanaka K, Ito M, Suzuki K, Tanabe N, Kodama M, Aizawa Y (2008): Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J* 72, 489-491.

Pakuła D, Marek B, Kajdaniuk D, Krysiak R, Kos-Kudła B, Pakuła P, Gatnar A, Borgiel-Marek H, Nowak M, Siemińska L (2011): Plasma levels of NT-pro-brain natriuretic peptide in patients with overt and subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol Pol* 62, 523-528.

Pandit K, Mukhopadhyay P, Ghosh S, Chowdhury S (2011): Natriuretic peptides: Diagnostic and therapeutic use. *Indian J Endocrinol Metab* 15, 345-353.

Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, Maggioni A, Køber L, Squire IB, Swedberg K, Dobson J, Poppe KK, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure et al. (2013): Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 34, 1404-1413.

Principi T, Falzetti G, Elisei D, Donati A, Pelaia P (2009): Behavior of B-type natriuretic peptide during mechanical ventilation and spontaneous breathing after extubation. *Minerva Anestesiol* 75, 179-183.

Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC Jr (2002): Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 40, 976-982.

Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003): Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289, 194-202.

Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H et al. (1998): Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 97, 1921-1929.

Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton C, Turner J, Crozier IG, Yandle TG (2003): B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 107, 2786-2792.

Rossetti E, Mariani M, Poli A, Palmerini T, Finazzi S, Lotzniker M, Sangiorgi D, De Servi S (2010): NT pro-B-type natriuretic peptide levels are related to microvascular reperfusion in patients undergoing direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Med* 11, 359-364.

Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M (2006): Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* 34, 2140-2144.

Sawada Y, Inoue M, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S, Minamino N, Nagai R, Takeuchi T (1997): Co-elevation of brain natriuretic peptide and proprotein-processing endoprotease furin after myocardial infarction in rats. *FEBS Lett* 400, 177-182.

Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB, Gustafsson F, Hildebrandt PR, Secher NH (2005): Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* 99, 1676-1680.

Seki S, Tsurusaki T, Kasai T, Taniguchi I, Mochizuki S, Yoshimura M (2008): Clinical significance of B-type natriuretic Peptide in the assessment of untreated hypertension. *Circ J* 72, 770-777.

Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC Jr, Francis GS, Mehra MR, Peacock WF 4th, Fonarow G, Gibler WB; BNP Consensus Panel (2004): A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 10, 1-30.

Stein GY, Ben-Gal T, Kremer A, Bental T, Alon D, Korenfeld R, Yedidia I, Porter A,

– Literaturverzeichnis –

Abramson E, Sagie A et al. (2013): Gender-related differences in hospitalized heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 15, 734-741.

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

Sutcliffe A: Die Wertigkeit des natriuretischen Peptids NT-proBNP für die Risikostratifizierung von Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz oder kardiogenem Schock. Med. Diss. Göttingen 2009.

Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA (2005): Diagnosis and treatment of chronic heart disease. Guidelines of the European Society of Cardiology. *Kardiol Pol.* 63, 509-548.

Thompson LO, Skrabal CA, Loebe M, Lafuente JA, Roberts RR, Akgul A, Jones V, Bruckner BA, Thohan V, Noon GP et al. (2005): Plasma neurohormone levels correlate with left ventricular functional and morphological improvement in LVAD patients. *J Surg Res* 123, 25-32.

Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M (1997): Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 96, 509-516.

Valente S, Lazzeri C, Chiostrì M, Giglioli C, Sori A, Tigli S, Gensini GF (2009): NT-proBNP on admission for early risk stratification in STEMI patients submitted to PCI. Relation with extension of STEMI and inflammatory markers. *Int J Cardiol* 132, 84-89.

Wampler RK, Frazier OH, Lansing AM, Smalling RW, Nicklas JM, Phillips SJ, Guyton RA, Golding LA (1991): Treatment of cardiogenic shock with the Hemopump left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg* 52, 506-513.

Werdan K, Ruß M, Buerke M, Delle-Karth G, Geppert A, Schöndube FA; German Cardiac Society; German Society of Intensive Care and Emergency Medicine; German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery; Austrian Society of Internal and General Intensive Care Medicine; German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine; Austrian Society of Cardiology; German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine; German Society of Preventive Medicine and Rehabilitation (2012): Cardiogenic shock due to myocardial infarction: diagnosis, monitoring and treatment: a German-Austrian S3 Guideline. *Dtsch Arztebl Int* 109, 343-351.

WHO Fact Sheet N°317, September 2012.

Wilker EH, Yeh G, Wellenius GA, Davis RB, Phillips RS, Mittleman MA (2012): Ambient temperature and biomarkers of heart failure: a repeated measures analysis.

– Literaturverzeichnis –

Environ Health Perspect 120, 1083-1087.

Wolde M, Tulevski II, Mulder JW, Söhne M, Boomsma F, Mulder BJ, Büller HR (2003): Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation* 107, 2082-2084.

Wu XL, Zhu R, Jiang H, Li B (2012): Different treatment interventions affect plasma NT-ProBNP levels and early exercise tolerance in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Postgrad Med* 124, 58-63.

Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K (1994): Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 90, 195-203.

Zakynthinos E, Kiropoulos T, Gourgoulianis K, Filippatos G (2008): Diagnostic and prognostic impact of brain natriuretic peptide in cardiac and noncardiac diseases. *Heart Lung* 37, 275-85.

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. G. Hasenfuß und bei Herrn Prof. Dr. B. Pieske für die Ermöglichung dieser Arbeit und für die Bereitstellung aller notwendigen Mittel zur Durchführung der Studie.

Herrn Dr. Claus Lüers danke ich für die Unterstützung als Betreuer während der Observationsphase dieser Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. Sibylle Kleta für die echokardiographischen Untersuchungen, für das Verständnis und die Geduld, die sie in dieser Zeit immer wieder aufgebracht hat.

Insbesondere möchte ich Herrn PD Dr. Rolf Wachter danken, der mir als nachfolgender Arbeitsgruppenleiter im weiteren Verlauf als kompetenter Berater am Ort stets bei Fragen zur Seite stand und mir damit die Fortsetzung dieser Arbeit überhaupt ermöglichte.

Weiterhin bedanke ich mich bei Herrn Dr. Ulrich Kahle, Herrn Dr. Jan-Carsten Jüchtern und Herrn Murat Karaman für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung sowie Frau Friedlinde Becker für die Hilfe bei der Formatierung.

Ein großer Dank gilt außerdem allen Schwestern und Pflegern auf der Notaufnahme und im Herzkatheterlabor, die mich während der Rekrutierungsphase immer wieder sehr rasch informierten, wenn Patienten aufgenommen wurden, die die Einschlusskriterien meiner Aushänge erfüllten, was die vorgesehene Durchführung der frühen Untersuchungszeitpunkte überhaupt erst ermöglichte.

Den Schwestern und Pflegern auf den Wachstationen und den technischen Assistentinnen im Labor, die mich ebenfalls immer wieder zur jeder Tages- und Nachtzeit unterstützten, sei ebenfalls ein herzlicher Dank ausgesprochen.

Nicht zuletzt danke ich den Patienten und ihren Angehörigen für die großzügige Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie, ohne die diese Studie natürlich nicht hätte stattfinden können.