

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie
Direktor: Prof. Dr. B. Maisch

In Zusammenarbeit mit der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG VON B-TYP NATRIURETISCHEN
PEPTID-PLASMAKONZENTRATIONEN
BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER HERZINSUFFIZIENZ UND
IMPLANTIERTEM CARDIOVERTER/DEFIBRILLATOR**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
Somer Bayrakcioglu
aus Altinözü (Türkei)

Marburg 2007

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 19.07.2007
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch
Referent: PD Dr. M. Christ
Korreferent: Prof. Dr. H. Wulf

Gewidmet meiner Familie...

*Der erste Schluck aus dem Becher der Natur führt zum Atheismus,
aber auf dem Grund wartet Gott.*

Werner Heisenberg

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

1.1	Die natriuretischen Peptide (ANP, BNP, CNP)	1-3
1.2	Synthese, Wirkungsmechanismus und Metabolismus des B-Typ natriuretischen Peptids (BNP)	3-4
1.3	Freisetzung und Wirkung von BNP	5-11
1.4	Chronische Herzinsuffizienz	12-14
1.5	Prognostische Bedeutung von BNP	14-16
1.6	Zielsetzung der Studie	16

2. Methoden

2.1	Patienten, Studiendesign	17-19
2.2	Studienparameter	20
2.2.1	Elektrokardiographie (EKG)	20
2.2.2	Echokardiographie	21
2.2.3	Laborverfahren	21-22
2.3	Prinzip der Messung von BNP	22-23
2.4	Implantable Cardioverter/Defibrillator (ICD)	24
2.5	Patientennachbeobachtung (Follow-up)	24
2.6	Statistische Auswertung	25-26

3. Ergebnisse

		27-29
3.1	Prädiktoren des ereignisfreien Überlebens	29-34
3.2	Prädiktoren der malignen tachyarrhythmischen Ereignisse	35

4. Diskussion	37-41
5. Zusammenfassung	42-43
6. Literaturverzeichnis	44-67
7. Anhang	
7.1 Abkürzungsverzeichnis	68
7.2 Verzeichnis akademischer Lehrer	69
7.3 Danksagung	70
7.4 Curriculum vitae	71-72
7.5 Veröffentlichung	73
7.8 Ehrenwörtliche Erklärung	73

1.1 Die natriuretischen Peptide (ANP, BNP, CNP)

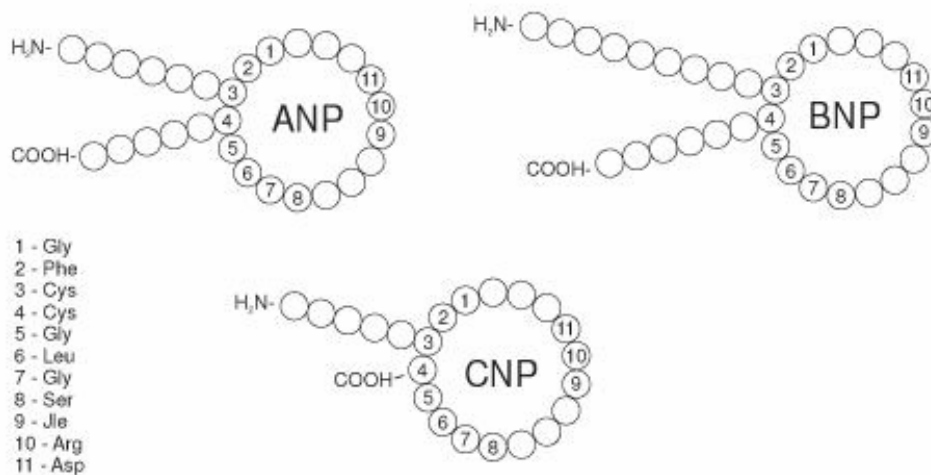
Das Herz synthetisiert und sezerniert als endokrines Organ drei natriuretische Peptide,^{46,76,77} „atriales natriuretisches Peptid“ (ANP),³⁷ „Brain natriuretic peptide“ oder „B-Typ natriuretisches Peptid“ (BNP)¹²⁶ und „C-Typ natriuretisches Peptid“ (CNP).¹⁵⁷ ANP und BNP haben natriuretische und diuretische^{28,45,110} Wirkungen sowie eine hemmende Wirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).^{68,96,145}

Die Entdeckungsgeschichte der aus dem Herzen stammenden natriuretischen Peptide reicht bis in die 50er Jahre zurück, wo zum ersten Mal von Henry und Gauer durch eine balloninduzierte Dehnung des linken Vorhofs eine Diurese beobachtet wurde.⁶⁰ Einige Jahre später wurden von Kisch elektronenmikroskopisch granuläre Speichervesikel in den atrialen Myozyten beschrieben und eine endokrine Funktion des Herzens angenommen.⁹⁰ Erst in den frühen 80er Jahren konnte zum ersten Mal das ANP nachgewiesen und beschrieben werden.^{35,36,46,84} ANP wird hauptsächlich in den Vorhöfen sowohl synthetisiert als auch sezerniert¹³² und hat eine natriuretische sowie diuretische Wirkung.^{44,146,168}

Etwa 10 Jahre später wurden zwei weitere Hormone, das BNP und CNP, nachgewiesen und beschrieben.⁷⁷ BNP wurde zuerst aus dem Hirngewebe isoliert und bekam daher den Namen „Brain natriuretic peptide“^{154,156} Wenige Jahre später konnte der linke Ventrikel als Hauptbildungsort des BNP identifiziert^{83,98,180} und eine ähnliche Struktur sowie Wirkung wie bei ANP beschrieben werden.^{99,129,154} Das führte dazu, dass BNP auch den Herzhormonen zugeordnet wurde.⁹³ CNP wurde wie das BNP ebenfalls erstmalig aus dem Hirngewebe isoliert und besitzt eine ähnliche Struktur wie ANP und BNP.^{24,157} Es wird daher auch den Herzhormonen zugeordnet. Diverse Forschungsarbeiten zeigen, dass CNP vor allem im Endothel der Gefäße^{24,77} sowie im ZNS gebildet wird und andere Wirkungseigenschaften als ANP und BNP hat. So besitzt CNP eher eine vasodilatierende¹⁵³ sowie wachstumshemmende Wirkung auf glatte Muskelzellen der Gefäße, jedoch nur eine geringe natriuretische Wirkung.^{24,77} Durch die wachstumshemmende Wirkung spielt CNP beim vaskulären Remodeling eine große Rolle.^{24,77}

Den drei natriuretischen Peptiden ist ein aus 17 Aminosäuren bestehender Ring, der durch eine Disulfidbrücke geschlossen ist, gemeinsam (Abb. 1).¹⁵³ ANP besteht aus 28 Aminosäuren,^{46,84} BNP aus 32 Aminosäuren^{155,156} und CNP aus 22 Aminosäuren^{24,157} (Abbildung 1).

Abbildung 1: Struktur der natriuretischen Peptide (ANP, BNP, CNP). (Modifiziert nach Nakao et al.; 1992)



Drei verschiedene Rezeptortypen sind im menschlichen Gewebe für die natriuretischen Peptide identifiziert worden.^{53,79} „natriuretic peptide receptor type-A“ (NPR-A), „natriuretic peptide receptor type B“ (NPR-B) und „natriuretic peptide receptor type C“ (NPR-C).^{22,158}

NPR-A und NPR-B besitzen eine Guanylatcyclase, die nach Bindung des natriuretischen Peptids in das aktive cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP) umgewandelt wird.^{79,98} cGMP fungiert bei der intrazellulären Vermittlung von Hormonwirkung als second messenger.^{55,95,158} Der NPR-C enthält im Gegensatz zu NPR-A und NPR-B keine Cyclase.⁷⁹ Die natriuretischen Peptide werden durch die Bindung an NPR-C zunächst inaktiviert und schließlich eliminiert.^{50,77,134} Des Weiteren geschieht die Elimination der natriuretischen Peptide durch die Spaltung

mittels neutraler Endopeptidasen^{24,32,133} oder über die glomeruläre Filtration und Ausscheidung.

NPR-A kommt überwiegend im Herzen (im Endokard beider Vorhöfe und im rechten Ventrikel), der glatten Muskulatur, den Nieren, den Nebennierenrinden (Zona Glomerulosa) und dem -mark, der Lunge sowie im Fettgewebe vor.^{53,62,127,165} BNP und ANP besitzen eine annähernd gleich hohe Bindungsaffinität für NPR-A (CNP eine niedrigere).¹⁵⁸

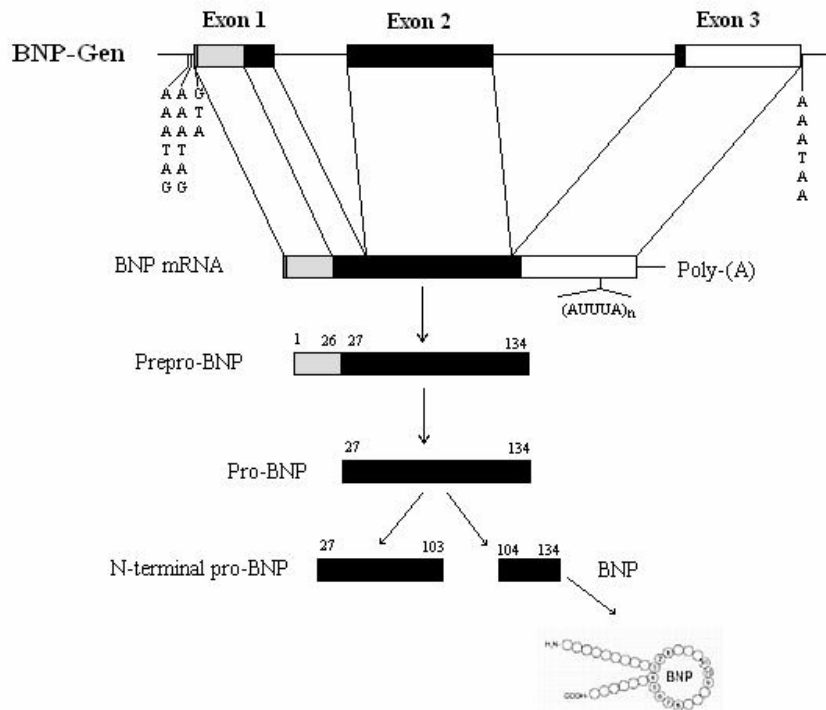
NPR-B befindet sich vor allem im Gehirn, den glomerulären Mesangiumzellen der Nieren, in der Zona glomerulosa der Nebennieren sowie im Nebennierenmark.^{22,53,76,184} In geringer Häufigkeit außerdem in Venen, Lunge, Leber, Ileum, Prostata, Uterus und Ovarien.^{127,149} CNP hat eine höhere Bindungsaffinität für NPR-B^{24,76,79,94} als BNP und ANP.¹⁵⁸

NPR-C ist im gesamten Endokard des Herzens, im Myokard des rechten Atriums, der Lunge, den Nieren (Glomerula und Tubuli), den Nebennierenrinden und den Venen nachweisbar.^{49,53,127,149} ANP weist die höchste Bindungsaffinität für NPR-C, gefolgt von CNP und BNP.¹⁵⁸

1.2 Synthese, Wirkungsmechanismus und Metabolismus des BNPs

Das BNP-Gen befindet sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 1 und besteht aus drei Exons¹⁶⁰ (Abb. 2). Die Expression des BNP-Gens erfolgt vor allem durch myokardiale Dehnung.¹⁸ Nach Transkription bzw. Translation entsteht über eine Messenger-RNA und weitere Schritte das pro-BNP mit 134 Aminosäuren, welches schließlich in das aktive BNP und das N-terminal (NT) Fragment, NT-pro BNP, proteolytisch abgespalten wird.¹⁵⁵ Sowohl BNP als auch NT-pro BNP werden für die Diagnostik eingesetzt.^{74,105}

Abbildung 2: Expression des B-Typ natriuretischen Peptids. (Modifiziert nach Nakao et al.; 1992)



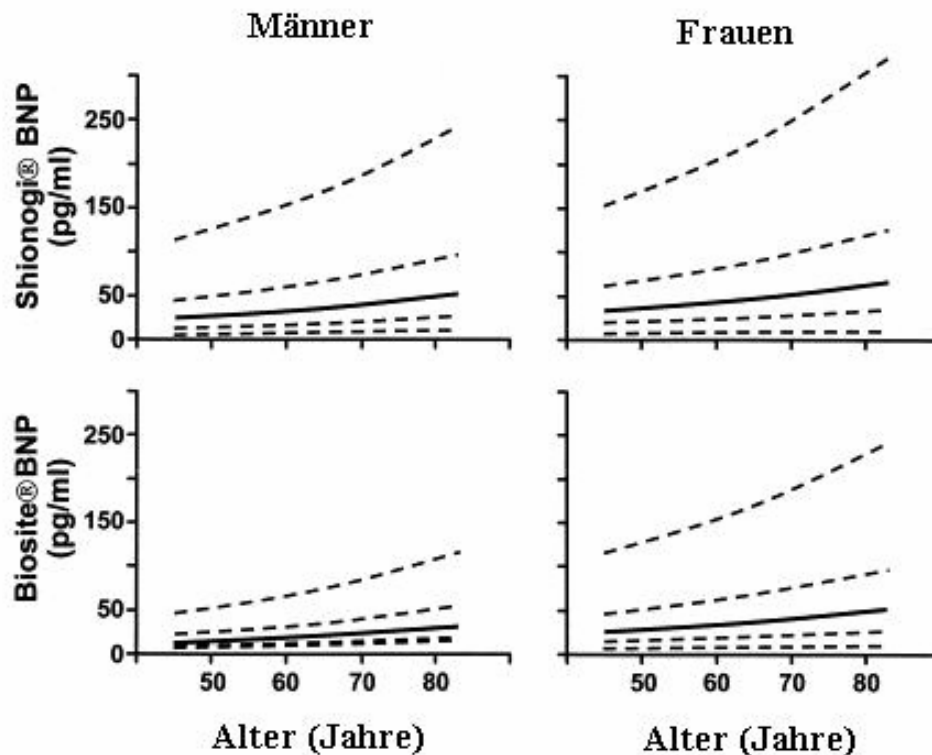
BNP bindet an NPR-A, NPR-B und NPR-C mit unterschiedlicher Affinität (an NPR-B stärker als an den anderen beiden Rezeptoren).^{94,158} Durch Bindung an NPR-A und NPR-B entfaltet BNP seine Wirkung über eine Aktivierung des cGMPs als second messenger.^{77,94,95} Die Halbwertszeit von BNP beträgt 18,9-22,6 min^{45,68,145} und ist deutlich höher als die des ANPs (HWZ 3,4 ±0,3 min).⁷³ Die Elimination des BNPs geschieht, wie bei den anderen beiden natriuretischen Peptiden, entweder über die Bindung an NPR-C,^{79,95} die Spaltung mittels neutraler Endopeptidasen^{24,32,133} oder über die glomeruläre Filtration und Ausscheidung. Wegen der niedrigeren Affinität des BNPs zu NPR-C^{129,158} und der höheren Stabilität gegenüber neutraler Endopeptidasen ist die längere Eliminationszeit des BNPs im Vergleich zu den anderen Hormonen (ANP, CNP) zu erklären.^{3,98,126}

1.3 Freisetzung und Wirkung von BNP

Die Plasmakonzentration von BNP bei Gesunden liegt bei etwa 20 ± 18 pg/ml.^{6,80,87,180} Diese große Variabilität der BNP-Plasmakonzentrationen kann bei gesunden Menschen zu etwa 40 % durch genetische Faktoren erklärt werden.¹⁷² Außerdem besteht die Möglichkeit, dass die Variabilität durch andere Einflussfaktoren (z.B. durch den verwendeten Assay, das Alter, das Geschlecht und den Body-mass-Index) verursacht wird.¹⁴⁴

Als ein physiologischer Einfluss ist die gesteigerte Sekretion durch Dehnung der Ventrikel zu nennen.^{77,88} Die Dehnung der Herzhöhlen kann z.B. eine Folge der Zunahme des Plasmavolumens sein,^{20,112} welche zu einer Volumenbelastung des Herzens führt.⁹⁸ BNP und ANP spielen bei der Regulierung der Hämodynamik eine große Rolle.^{45,99,110} Bei der Sekretion des BNP ist keine zirkadiane Rhythmik zu beobachten,⁸⁰ sie ist auf die oben genannten physiologischen Einflüsse zurück zu führen. Die zirkulierenden BNP-Plasmakonzentrationen sind im Alter erhöht und verhalten sich geschlechtsspezifisch, wobei Frauen höhere Werte als Männer aufweisen (Abb.3).^{80,144}

Abbildung 3: BNP-Plasmakonzentrationen bei Männer und Frauen in Bezug auf Alter und Assay-Art. Die Nomogramme zeigen jeweils die 5., 25., 50., 75. und 95. Perzentile. (Modifiziert nach Redfield, M.M.; 2002)



Bei übergewichtigen Menschen sind niedrigere BNP-Plasmakonzentrationen als bei normal gewichtigen Menschen nachweisbar.^{34,115,119,173} Zur Zeit wird kontrovers diskutiert, ob eine direkte Verbindung zwischen Übergewicht und niedrigen BNP-Plasmakonzentrationen besteht oder ob diese niedrigen Werte eine Funktion anderer Variablen wie Alter, Geschlecht oder der Höhe der Herzfrequenz sind. Bei chronischer Herzinsuffizienz sind jedoch in allen Body-mass-Index-Kategorien höhere BNP-Plasmakonzentrationen zu finden (Übergewichtige mit Herzinsuffizienz vs. Übergewichtige ohne Herzinsuffizienz), die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind.⁷¹ Unter Belastung erhöhen sich die BNP-Plasmakonzentrationen bei Gesunden nur diskret.¹³¹

Die natriuretischen Peptide (ANP, BNP, CNP) besitzen eine relaxierende Wirkung auf glatte Muskelzellen.^{15,16,75,98} Es ist anzunehmen, dass sie durch die Erhöhung der Gefäßpermeabilität eine Abnahme des peripheren Widerstandes und somit eine Senkung der Vor- und Nachlast bewirken^{1,75} (Abb. 4). Untersuchungen zeigen, dass eine iatrogene BNP-Gabe bei chronisch herzinsuffizienten Patienten eine forcierte Diurese, Natriurese^{28,45,110,118} und Senkung der Noradrenalin- sowie Aldosteronkonzentration im Serum verursacht,¹³⁸ die wiederum zu einer Senkung der Vor- und Nachlast führen, was konsekutiv in einer Steigerung des Auswurfvolumens resultiert.^{1,68,100,145} Die Herzleistung wird über den Frank-Starling-Mechanismus verbessert; es kommt zu einer Reduktion des linksventrikulären Durchmessers und zu einer Erhöhung der Verkürzungsfraction und damit zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens.^{1,142} BNP scheint jedoch keinen relevanten Einfluss auf den Blutdruck^{81,97,100} und auf die Kontraktilität des Herzens zu haben.⁶³

Die erhöhten Werte der natriuretischen Peptide im Serum ergeben sich bei der Herzinsuffizienz¹⁷⁹ durch erhöhte atriale (ANP) und ventrikuläre (BNP) Füllungsdrücke, die zu einer vermehrten Dehnung des atrialen bzw. ventrikulären Myokards führen,^{11,78,89} was zu einer erhöhten Ausschüttung der natriuretischen Peptide führt^{86,88,126} (Abb.4). Bei verschiedenen Krankheiten, die mit reduzierter Pumpkapazität, erhöhtem Herzzeitvolumen oder zunehmender Druckbelastung in den Ventrikeln^{128,143} assoziiert sind, ist eine Erhöhung der BNP-Plasmakonzentrationen zu beobachten^{93,98,179} (zum Beispiel: chronische Herzinsuffizienz, Myokardischämie, Kardiomyopathie, linksventrikuläre (LV) Hypertrophie, chronische Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie).^{5,80}

Bei chronischer Herzinsuffizienz verhält sich die Höhe der BNP-Plasmakonzentrationen proportional zur Schwere der Erkrankung,^{29,174,181} wobei schon im Stadium NYHA I eine Erhöhung der BNP-Plasmakonzentrationen festzustellen ist.^{74,129} Die Plasmakonzentrationen von ANP und BNP sind bei Patienten mit asymptomatischer und symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion erhöht,^{106,147,179} weshalb die Konzentrationsbestimmung in der Diagnostik zum Einsatz kommt.^{58,98,114} Anders als bei Gesunden kann bei herzinsuffizienten Patienten durch körperliche Belastung ein Anstieg der BNP-

Plasmakonzentration verursacht werden.¹⁵² BNP verhindert außerdem die Kollagenbildung im Myokard und schützt vor dem pathologischen Remodeling, welche zu einer Progression der Herzinsuffizienz führen. Dies wurde in Studien mit BNP-Knockoutmäusen, die als eine Folge der ventrikulären Drucküberlastung eine erhöhte Herzfibrose aufwiesen, herausgefunden¹⁶¹ (Abb. 4).

Die Wirkung von BNP an der Niere beruht (wie bei ANP^{151,175}) auf der Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate und einer verminderten tubulären Rückresorption von Natrium und Wasser, vor allem im distalen Tubulus.^{50,94,95} Außerdem ist eine vermehrte Ausscheidung von Kalzium und Magnesium zu beobachten.¹¹⁶ Des Weiteren hemmt BNP die Sekretion von Endothelin, die systemische und renal-sympathische-Aktivität,¹⁹ sowie die Sekretion von Renin aus der Niere, Aldosteron^{116,118} aus der Nebenniere und hat somit einen hemmenden Einfluss auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.^{1,62,138,142} Bei Herzinsuffizienz können erhöhte ANP- und BNP-Plasmakonzentrationen der Wirkung von Noradrenalin, Endothelin und Angiotensin-II entgegenwirken^{1,96} und das Ausmaß von Vasokonstriktion und Natriumretention begrenzen.^{42,68,76,177} Dadurch bewirken BNP und ANP eine ausgewogene Vasodilatation der Arterien (auch der Koronararterien) und Venen^{75,183} (Abb. 4).

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist umgekehrt proportional zur BNP-Plasmakonzentration,⁵ so dass die cut-off-Werte von BNP zur Diagnose der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Niereninsuffizienz sich von denen für Patienten mit normaler Nierenfunktion unterscheiden.⁸⁰ Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sind die BNP-Plasmakonzentrationen häufig erhöht,^{80,125,179} da die Niereninsuffizienz - je nach Schweregrad - einerseits zu einer Volumenexpansion, andererseits zu einer linksventrikulären Hypertrophie führen kann,⁵ die unabhängig davon ist, ob die Patienten eine Herzinsuffizienz haben oder nicht.^{23,159} Daher ist der Einsatz von BNP zur Diagnosestellung oder Behandlung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Niereninsuffizienz mit oder ohne Dialysepflichtigkeit kontrovers diskutiert.

Zur Klärung der Ätiologie einer Dyspnoe (kardiale vs. nicht-kardiale Ursache) spielt die Bestimmung von BNP eine wichtige Rolle, da die klinische Symptomatik und die

körperliche Untersuchung alleine nicht suffizient bzw. sensitiv genug sind, um eine Herzinsuffizienz zu diagnostizieren. Wang et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie Daten von Patienten (aus der Datenbank Medline), die sich im Notfallbereich mit Dyspnoe vorgestellt hatten (von 1966 bis 5/2005), um die Diagnosefindung zu charakterisieren.¹⁷¹ Sie bewerteten die Anamnese, klinische Symptomatik und die durchgeführte Diagnostik (Röntgenaufnahme des Thorax, Elektrokardiogramm und BNP-Bestimmung) dieser Patienten. Die BNP-Bestimmung stellte sich bei einem Verdacht auf eine Herzinsuffizienz als nützlich heraus.

Für die Evaluation einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Dyspnoesymptomatik stehen Bedside-Tests zur Verfügung. Diese können zum Ausschluss bzw. zur Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz als Ursache der Dyspnoe sehr nützlich sein.^{33,91,106}

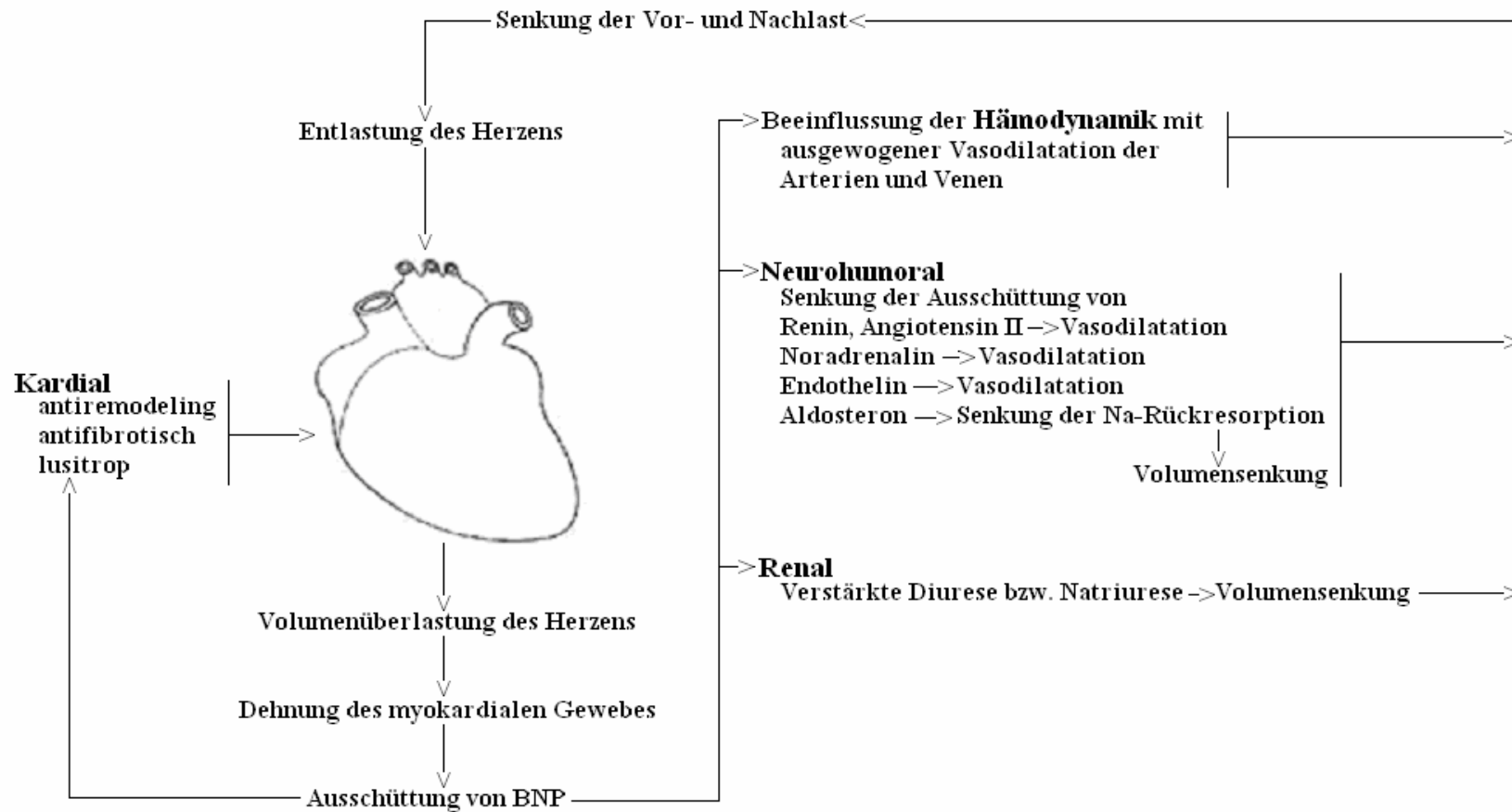
Müller et al. stellten in ihrer Studie "Use of BNP in the evaluation and management of acute dyspnea" höhere BNP-Plasmakonzentrationen bei herzinsuffizienten Patienten mit akuter Dyspnoe fest, als bei Patienten mit akuter Dyspnoe ohne kardiale Ursache.^{124,125} In die Studie wurden 452 Patienten, die sich im Notfallbereich mit akuter Dyspnoe vorgestellt hatten, eingeschlossen und randomisiert. Bei 225 der Patienten wurde in diagnostischer Absicht eine BNP-Bestimmung durchgeführt. Die Zeit bis zur Entlassung der Patienten und die Gesamtkosten der Therapie waren der primäre Endpunkt. Die Bestimmung der BNP-Plasmakonzentrationen reduzierte die Zeit des Krankenhausaufenthaltes sowie der intensivmedizinischen Behandlung. Die stationäre Aufnahme erfolgte bei 75 % der Patienten mit BNP-Bestimmung im Notfallbereich (im Vergleich dazu 85 % der Patienten der Kontrollgruppe); (P= 0,008) und 15 % der Patienten in der BNP-Gruppe benötigten intensivmedizinische Behandlung (im Vergleich dazu 24 % der Patienten der Kontrollgruppe); (P=0,01). Die durchschnittliche Liegezeit der Patienten in der Kontrollgruppe betrug 3 Tage länger als bei den Patienten in der BNP-Gruppe. Die Kosten der Behandlung waren in der BNP-Gruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe.

In einer weiteren Studie (Maisel et al., "Rapid measurement of B-type natriuretic

peptide in the emergency diagnosis of heart failure”) mit 1586 Patienten, die sich in der Notaufnahme mit Dyspnoesyndromatik vorgestellt hatten, konnte die Zuverlässigkeit von BNP bei der Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz gezeigt werden.^{107,117} Patienten mit klinisch diagnostizierter Herzinsuffizienz wiesen deutlich höhere BNP-Plasmakonzentrationen (675 pg/ml) als Patienten ohne Herzinsuffizienz (110 pg/ml) auf. Bei Patienten mit einer LV-Dysfunktion ohne akute Symptomatik wurden hingegen mittlere Werte (346 pg/ml) festgestellt. Die Herzinsuffizienz konnte bei einem BNP-cut-off-Wert von >100 pg/ml mit einer Sensitivität von 90 %, einer Spezifität von 76 % und einer Vorhersagegenauigkeit von 83 % diagnostiziert werden. BNP-cut-off-Werte >125 pg/ml oder >150 pg/ml verringerten die Sensitivität und erhöhten die Spezifität, aber an der Vorhersagegenauigkeit konnten sie nichts ändern. Die Aussagekraft von BNP für die Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz wird im Vergleich zu anderen Parametern, wie beispielsweise Röntgenaufnahme des Thorax, körperliche Untersuchung oder NHANES- und Framingham-Kriterien als signifikant höher eingeschätzt.

Bei Patienten mit Vorhofflimmern (auch bei Patienten ohne Herzinsuffizienz) werden erhöhte BNP-Plasmakonzentrationen beobachtet.⁹² Allerdings beeinflusst das Vorhofflimmern die Höhe der BNP-Plasmakonzentration bei Herzinsuffizienz nicht signifikant. In einer Studie mit 292 Patienten mit Vorhofflimmern konnte festgestellt werden, dass für die Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz ein BNP-cut-off-Wert von ≥ 100 pg/mL mit einer Spezifität von nur 40 % assoziiert ist (im Vergleich dazu 79 % bei Patienten ohne Vorhofflimmern) und bei einem cut-off-Wert von ≥ 200 pg/mL sich die Spezifität von 40 auf 73 % erhöht, jedoch mit einer kleineren Reduktion der Sensitivität von 95 auf 85 %.⁹² Offenbar ist die diagnostische Wertigkeit von BNP zur Diagnose einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Vorhofflimmern erst bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz die mit deutlich erhöhten BNP-Plasmakonzentrationen einhergeht ausdrucksvoll.

Abbildung 4: Freisetzung und Wirkung von BNP



Referenz: 1,19,40,45,77,81,88,97,98,110,118,161,183

1.4 Chronische Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen, wobei die Inzidenz und Prävalenz derselben weiter zunehmen.^{13,186} Sie wird nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als verminderte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung definiert. Aus pathophysiologischer Sicht ist das Herz nicht mehr in der Lage, die Gewebe ausreichend mit Blut und somit ausreichendem Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe und vor allem unter Belastung sicherzustellen. Auch bei optimaler Therapie sind Mortalität sowie Morbidität der Herzinsuffizienz weiterhin hoch und nehmen mit zunehmendem Alter weiter zu.^{87,110,149,195} Die Herzinsuffizienz geht häufig mit Dyspnoe, Ödemen, Müdigkeit und verminderter körperlicher Belastbarkeit sowie Arrhythmien einher.^{70,164}

Die Prävalenz beträgt in der Bevölkerung ca. 1,5-2 %; sie ist altersabhängig und steigt mit zunehmendem Alter.¹³ Die Inzidenz verhält sich ähnlich und nimmt mit zunehmendem Alter ebenfalls zu.^{13,104} So sind etwa 10 % der 80jährigen davon betroffen.⁷⁰ Das Lebenszeitrisiko, an eine Herzinsuffizienz zu erkranken, ist für Frauen und Männer über 40 Jahre etwa gleich hoch¹¹¹ (zuungunsten der Männer⁶⁵) und liegt bei durchschnittlich 20 %.¹⁰⁴ Es wird erwartet, dass die Prävalenz der Herzinsuffizienz wegen der zunehmenden Lebenserwartung der Bevölkerung und den besseren Überlebenschancen nach akuten Koronarsyndromen weiter zunimmt.

* NYHA-Stadieneinteilung:

NYHA I: Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit

NYHA II: Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung

NYHA III: Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung

NYHA IV: Beschwerden in Ruhe

** Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz nach AHA/ACC:

Stadium A - Hohes Risiko für Herzinsuffizienz, ohne strukturelle/funktionelle Herzerkrankung oder Symptomatik

Stadium B - Strukturelle Herzerkrankung ohne Herzinsuffizienzsymptomatik

Stadium C - Frühere oder aktuelle Herzinsuffizienzsymptomatik und strukturelle Herzerkrankung

Stadium D - Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und deutliche Herzinsuffizienzsymptomatik in Ruhe

Als Ursache der Herzinsuffizienz ist primär eine Verminderung der Pumpfunktion des Herzens zu nennen (z.B. durch koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, Kardiomyopathie).^{59,113} Der Organismus versucht durch neurohumorale Kompensationsmechanismen einen ausreichenden Gewebestoffwechsel aufrecht zu erhalten.^{9,30,47,150} Diese führen allerdings längerfristig zu einer weiteren Verschlechterung struktureller (z.B. Remodeling) sowie funktioneller (z.B. LV-Dysfunktion) Eigenschaften des Herzens und der Progression der Herzinsuffizienz.^{31,40,70,162} Bei der Herzinsuffizienz sind die atrialen und ventrikulären Füllungsdrücke erhöht, was zu einer Belastung des Herzens durch vermehrte Dehnung des atrialen und ventrikulären Myokards führt.⁷⁸ Dies wiederum bewirkt eine erhöhte Ausschüttung der natriuretischen Peptide (ANP, BNP),^{88,126} welche die Diurese verstärken und der neurohumoralen Achse entgegen wirken, um das Herz zu entlasten.^{98,146,153} Die Höhe der BNP-Plasmakonzentrationen korreliert mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz^{29,74} bzw. mit der NYHA-Klassifikation¹⁰¹ und einer schlechten Prognose. Klinisch wird die Herzinsuffizienz nach der revidierten Klassifikation der New-York-Heart-Association (NYHA) in 4 Stadien* eingeteilt.^{52,70,208} Mit ansteigendem NYHA-Stadium erhöht sich auch die Mortalität. Im NYHA-Stadium I liegt die 2-Jahresletalität bei 10 % und im NYHA-Stadium IV schon bei 40-50 %. Eine weitere Stadieneinteilung der Herzinsuffizienz besteht von der American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC),** die die Pathogenese, Therapiemöglichkeiten und Progression der Erkrankung einbezieht.^{72,209}

Zu den wichtigsten Ursachen einer Herzinsuffizienz zählen die koronare Herzerkrankung (häufigste Ursache 36-75 %),^{113,182} die arterielle Hypertonie (ca. 10-50 %),^{103,182} Kardiomyopathien, Diabetes⁵⁹ und Herzklappenvitien.⁵⁹ Zu den Komplikationen einer progredienten Herzinsuffizienz gehört die akute klinische Verschlechterung, welche sich durch ein Lungenödem bzw. einen kardiogenen Schock bemerkbar machen kann. Die häufigsten Todesursachen bei Herzinsuffizienz sind der plötzliche bzw. arrhythmische Herztod (30-50 % aller herzinsuffizienten Patienten sterben am plötzlichen Herztod^{85,120,137}) und Herzversagen mit vorangehender symptomatischer oder hämodynamischer Verschlechterung der Pumpfunktion.^{64,130,167}

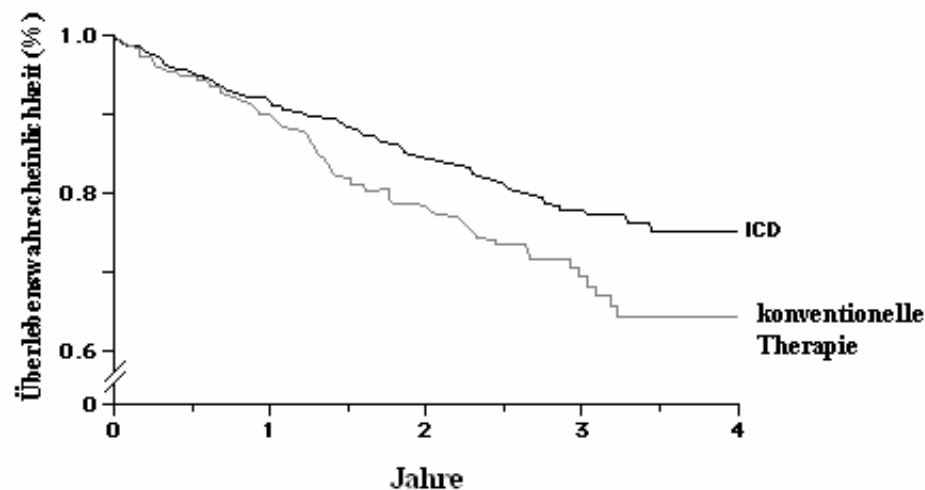
Die Herzinsuffizienz ist in den meisten Fällen progredient, wobei in wenigen Fällen nach Beseitigung der zugrunde liegenden Ursache (z.B. Hyperthyreose, Vit.-B1-Mangel, Herzklappenersatz/-rekonstruktion, Verschluss eines Shunt-Vitiums) eine Verbesserung derselben auftreten kann. Die konservativ-medikamentöse Behandlung zielt auf die Blockade der neurohumoralen Aktivierung ab, welche die Progredienz der Krankheit verlangsamt und die Morbidität sowie Mortalität vermindern kann.^{17,27,51,135,139} Bei Hochrisikopatienten mit Herzinsuffizienz und Arrhythmien kann ein implantierbarer Defibrillator vor dem plötzlichen Herztod schützen.

Die Abschätzung der Prognose ist im Einzelnen schwierig, da viele Faktoren und Komorbiditäten die Prognose verschlechtern können. Ungefähre Richtwerte zur Abschätzung der Prognose können anhand des NYHA-Stadiums ermittelt werden.

1.5 Prognostische Bedeutung von BNP

Implantierbare Cardioverter/ Defibrillatoren (ICD) können sehr effektiv Episoden von Kammerflimmern (VF) bzw. ventrikulären Tachykardien (VT) beenden und so den durch Arrhythmie bedingten plötzlichen Herztod verhindern. Viele Studien zeigten, dass die ICD-Systeme im Vergleich zu medikamentös-antiarrhythmischer Therapie in der Verhinderung des plötzlichen Todes eine hohe Effektivität aufweisen.³⁸ Die MADIT-II-Studie (Multicenter Automatic Implantable Defibrillator Implantation Trial) legte als ein gutes Beispiel dar, dass die Gesamtletalität bei Postinfarktpatienten (Myokardinfarkt, der mindestens 4 Wochen zurück lag und Patienten mit einer EF <30 %) nach einer ICD-Implantation um 31 % gesenkt wird¹²¹ (Abb. 5).

Abbildung 5: ICD-Implantation verbessert die Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zu konventionellen Therapiemaßnahmen (MADIT II). (Modifiziert nach Moss AJ. 2002)



Die malignen tachyarrhythmischen Ereignisse sind bei unselektierten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eher selten und die Kosten einer ICD-Implantation einschließlich der Nachsorge beträchtlich.¹⁴⁸ Das Kosten-Nutzen-Verhältnis einer prophylaktischen Implantation eines ICDs wird deshalb kontrovers diskutiert. Eine adäquate Einordnung der Patienten in Risikogruppen für das Auftreten von tachyarrhythmischen Ereignissen wäre für eine korrekte Indikationsstellung einer Implantation von ICDs wünschenswert. Daher sind Prognoseindikatoren zur Identifizierung der Herzinsuffizienz-Patienten, die ein höheres Risiko für das Auftreten maligner Arrhythmien bzw. eines plötzlichen Herztodes haben, zwingend notwendig.

Die Pathogenese des plötzlichen Herztodes ist komplex und schließt Erregungsleitungs- und Repolarisationsstörungen, genetische Prädisposition, Myokardischämie und Aktivierung neurohumoraler Faktoren ein.^{122,169} Die Dehnung des myokardialen Gewebes verändert akut bzw. chronisch über mechano-sensitive Aktivierung oder über dehnungs-aktivierte Ionenkanäle die elektrophysiologischen

Eigenschaften des Myokards.⁴⁸ Dieses mechano-elektrische Feedback löst bei herzinsuffizienten Patienten mit LV-Dysfunktion ektopische ventrikuläre Schläge aus, wirkt negativ dromotrop und erhöht die Refraktärzeit des Myokards. BNP wird als eine Reaktion auf myokardiale Dehnung⁸⁸ durch Volumenüberladung hauptsächlich in den Ventrikeln freigesetzt^{77,98,126,132,160} und deutet auf eine Progression der Herzinsuffizienz sowie die Neigung des Myokards für maligne arrhythmische Ereignisse hin. Bei kardiovaskulären Erkrankungen weist BNP auf ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Tod hin.³⁹ Konsekutiv ist die Beantwortung der Frage, ob durch die Bestimmung der BNP-Plasmakonzentrationen das Risiko einer Arrhythmie bei herzinsuffizienten Patienten vorhergesagt werden kann (bzw. die Indikation einer ICD-Implantation gestellt werden kann), von großem Interesse.

1.6 Zielsetzung der Studie

Mit dieser Arbeit soll untersucht werden, ob die Bestimmung von BNP-Plasmakonzentrationen ein ereignisfreies Überleben sowie das Auftreten maligner Tachyarrhythmien, Tod oder Herztransplantation bei ICD-Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LV-Dysfunktion vorhersagen kann. Als gemeinsamer Endpunkt werden folgende Kriterien definiert: maligne Tachyarrhythmien, Tod und Herztransplantation.

2.1 Patienten, Studiendesign

Diese Studie wurde nach Vorgaben der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Ein positives Ethikvotum wurde vor Beginn der Studie eingeholt. Die Patienten wurden über die Studie aufgeklärt und nach Zustimmung in die Studie eingeschlossen.

Zwischen Dezember 1992 und September 2003 wurde bei 362 Patienten in der hiesigen Klinik (Universitäts-Klinik Marburg, Deutschland) eine ICD-Implantation durchgeführt. Dabei gab es unterschiedliche Indikationen für die ICD-Implantation. Die erste Gruppe erhielt diese wegen einer asymptomatischen ventrikulären Tachykardie bei einer linksventrikulären Dysfunktion (LV-Ejektionsfraktion $\leq 30\%$; 111 Patienten, prophylaktische Gruppe), die zweite Gruppe wegen einer Synkope unklarer Ätiologie bzw. einer in der Vorgeschichte stattgehabten ventrikulären Tachykardie bzw. wegen ventrikulären Flimmerns (VF; 251 Patienten, symptomatische Gruppe; Abb. 6). Die ICD-Geräte wurden regelmäßig (alle 3 bis 6 Monate) in der ICD-Ambulanz der hiesigen Klinik überprüft.

Insgesamt wurden 123 ICD-Patienten (104 Männer und 19 Frauen) mit chronischer Herzinsuffizienz und einer echokardiographisch bestimmten linksventrikulären Ejektionsfraktion von $\leq 45\%$ in der Zeit von Juni 2002 bis September 2003 in die Studie eingeschlossen (Tab. 1, Tab. 2). Das mittlere Alter der 123 Patienten betrug 63 ± 12 Jahre. In Tabelle 3 und 4 sind die weiteren klinischen Charakteristika der 123 Patienten dargestellt. Nach Einschluss in die Studie erfolgten die Anamnesenerhebung, die Blutentnahme und die körperliche Untersuchung. Anschließend wurde das ICD-Gerät abgefragt, ein 12-Kanal-EKG aufgezeichnet und eine Echokardiographie durchgeführt. Die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie sind in Tabelle 1 bzw. Tabelle 2 zusammenfassend dargestellt. Alle Patienten waren hinsichtlich der Symptome klinisch stabil und die medikamentöse Behandlung seit mindestens einem Monat unverändert.

Tabelle 1: Einschlusskriterien der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

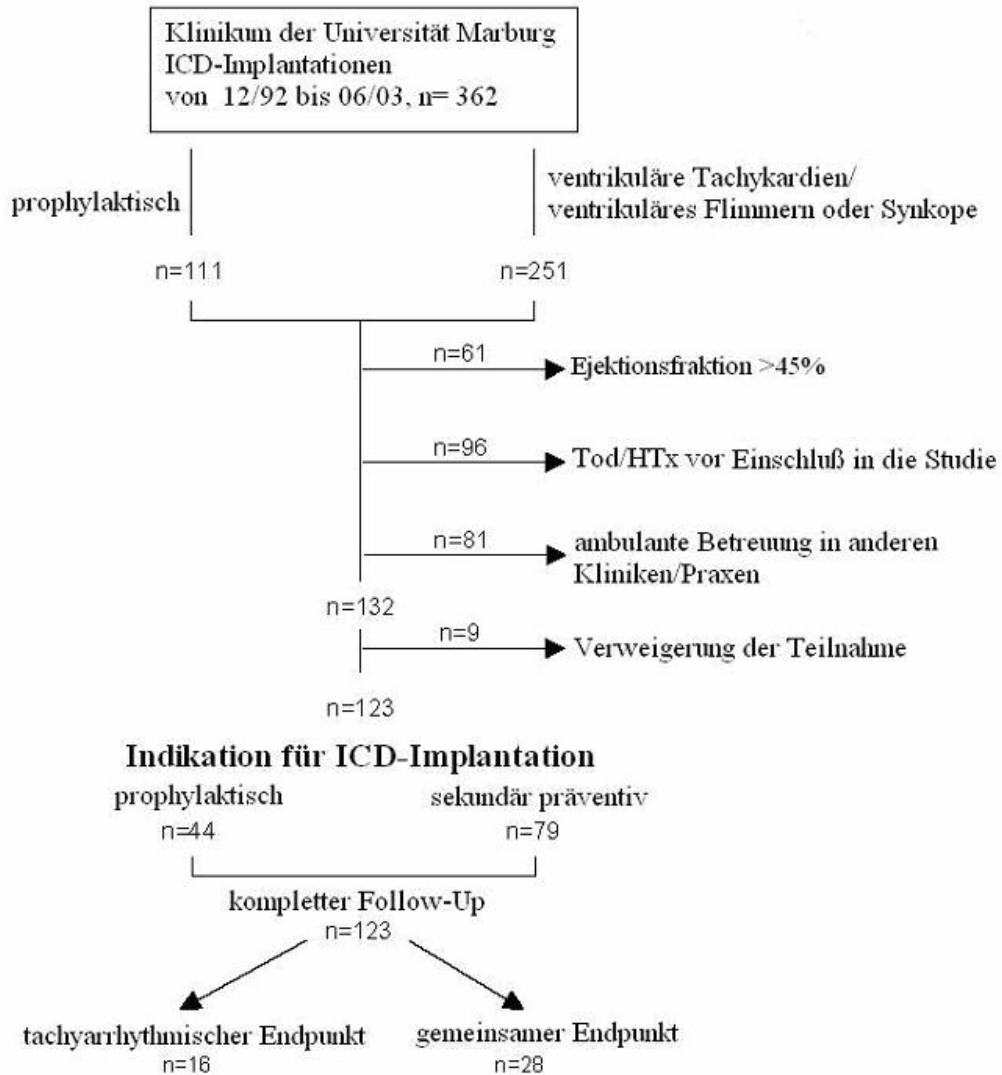
Alter: 17 - 80 Jahre
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion: ≤ 45 %
Implantierter ICD

Tabelle 2: Ausschlusskriterien der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Linksventrikuläre Ejektionsfraktion: >45 %
Begleiterkrankungen mit Einfluss auf die erwartete Prognose: <ul style="list-style-type: none">- Malignome- schwergradige Lebererkrankungen- schwergradige Nierenerkrankungen- andere
Verweigerung der Teilnahme

Abbildung 6: Studienprofil

Einschluss der ICD-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und einer LV-Ejektionsfraktion $\leq 45\%$, die sich in der ICD-Ambulanz der Uniklinik Marburg (Deutschland) vorgestellt hatten.



2.2 Studienparameter

Folgende Daten wurden aus den Patientenunterlagen erhoben und gingen in die Analyse ein:

- Ruhe-Elektrokardiographie
- Echokardiographie
- BNP-Plasmakonzentration und Routinelabor
- Medikamentöse Therapie
- Körperliche Untersuchung (Blutdruckmessung nach Riva-Rocci, Ödeme, Jugularvenendruck)
- Anamnese (Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, Dyspnoesymptomatik, Synkope in den letzten 3 Monaten, Angina pectoris-Symptomatik in den letzten 5 Monaten, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, koronare Herzkrankheit, dilatative Kardiomyopathie)

2.2.1 Elektrokardiographie (EKG)

Bei jedem Patienten wurde nach fünfminütigem Liegen auf dem Rücken ein standardisiertes 12-Kanal-EKG mit einer Papiervorlaufgeschwindigkeit von 50 mm/s zwischen 08:30h und 10:30h geschrieben. Wenn mehr als 50 % der im EKG aufgezeichneten Herzschläge durch den Schrittmacher stimuliert wurden, wurde der Rhythmus als Schrittmacher-Rhythmus interpretiert. Die EKGs wurden von einem einzelnen erfahrenen Untersucher ohne Information hinsichtlich der Patienten-Kenndaten oder der Prognose der Patienten ausgewertet.

Folgende Parameter wurden bewertet:

- Herzfrequenz (1/min)
- Rhythmus (Sinusrhythmus, Vorhofflimmern, Schrittmacher-Rhythmus)
- Schrittmacher-Einstellung (AAI, VVI, DDD)
- Linksschenkelblock
- Rechtsschenkelblock
- QRS-Breite (ms)
- PQ-Zeit (ms)

2.2.2 Echokardiographie

Mit Hilfe eines Vingmed Vivid Five Echokardiographie Gerätes (GE Medical Systems, Solingen, Germany) wurden bei allen Patienten die echokardiographischen Untersuchungen durchgeführt. Die Parameter der LV-Dimension wurden anhand von Standardverfahren erhoben und das LV-enddiastolische Volumen sowie die LV-Ejektionsfraktion nach der modifizierten Simpsons-Methode ermittelt.²⁵ Die Echokardiographien wurden nach den aktuellen Empfehlungen bei allen Patienten von einem einzelnen erfahrenen Wissenschaftler durchgeführt.

Folgende Parameter wurden bestimmt:

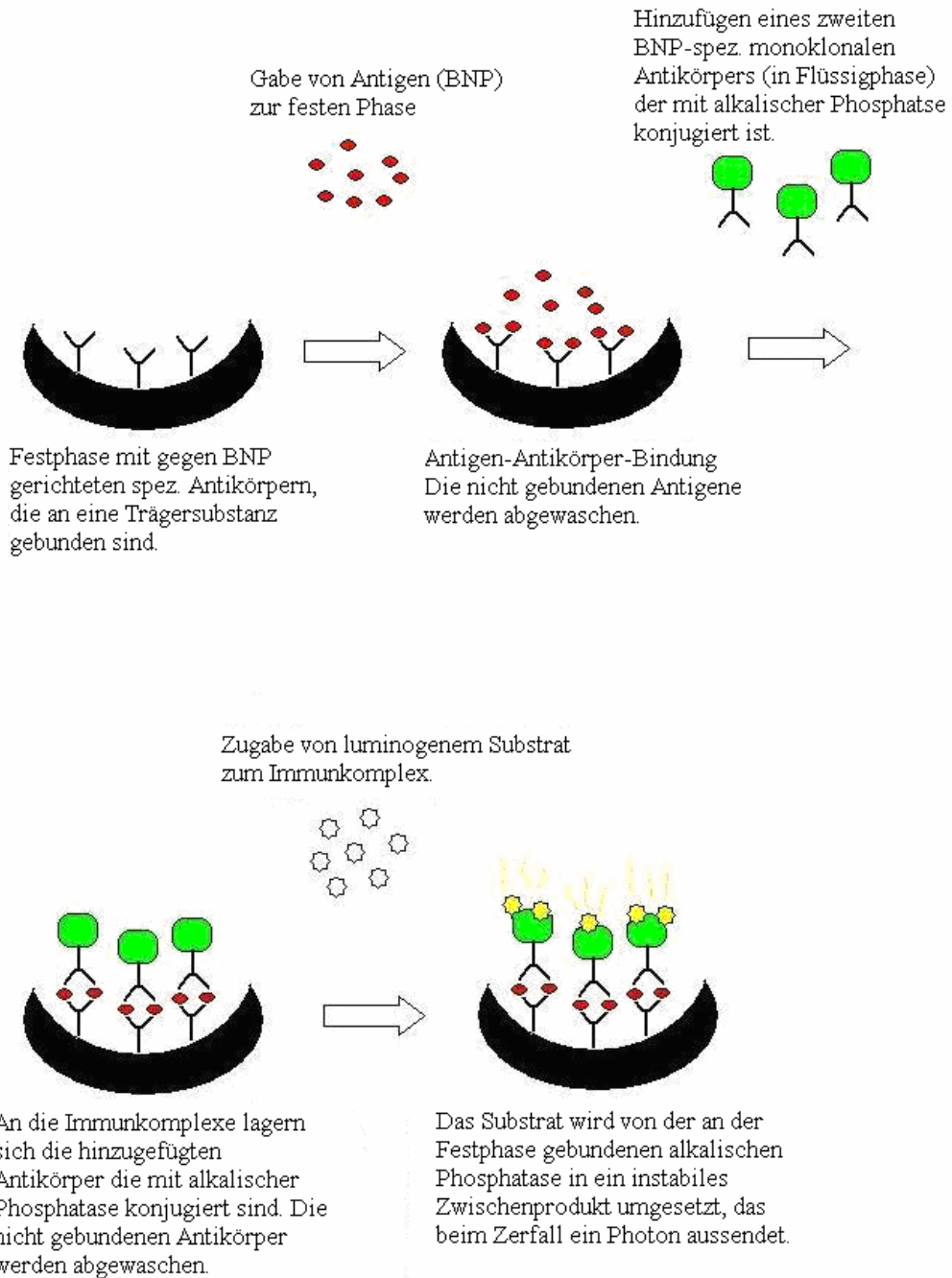
- linksatrialer Diameter [mm]
- interventrikuläres Septum, diastolisch [mm]
- linksventrikuläre posteriore Wand, diastolisch [mm]
- linksventrikulärer enddiastolischer Diameter [ml]
- linksventrikulärer endsystolischer Diameter [mm]
- relative Verkürzungsfraktion [%]
- enddiastolisches Volumen im 2-Kammerblick [ml]
- enddiastolisches Volumen im 4-Kammerblick [ml]
- Ejektionsfraktion, Mittelwert [%]

2.2.3 Laborverfahren

Die venösen Blutproben wurden morgens zwischen 8:30 Uhr und 10:30 Uhr mit einer 21-G-Venenverweilkanüle und einer Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA) enthaltenden Monovette (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) abgenommen. Die Venenverweilkanülen wurden 15 Minuten davor in eine antecubital Vene vor der geplanten Blutentnahme eingeführt. Während dieser 15 Minuten lagen die nüchternen Patienten ruhig auf dem Rücken.

Die EDTA Blutproben wurden sofort nach der Entnahme auf Eis gelegt und das Plasma anschließend durch Zentrifugieren gewonnen. Das Plasma wurde bis zur Analyse für max. 3 Monate bei -80° C eingelagert. Die BNP-

Abbildung 8: Prinzip der Messung von BNP mit dem BNP-Test-Assay der Firma Bayer AG.



Das erzeugte Licht wird mit Hilfe eines Photoverstärkers gemessen. Die ausgesendete Lichtmenge ist direkt proportional zur Menge der gebundenen alkalischen Phosphatase und damit auch zur Menge an BNP in der Patientenprobe.

2.4 Implantable Cardioverter/Defibrillator (ICD)

Alle Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, besitzen ein transvenös eingeführtes ICD-System. Die ICD-Geräte haben die Eigenschaft biphasische Schock-Wellenformen mit einer maximalen Schock-Energie von 27 bis 34 Joule abzugeben und intrakardiale Elektrokardiogramme aufzuzeichnen (Guidant, St. Paul, Minnesota; Medtronic, Minneapolis, Minnesota). Das benötigte Zeit-Intervall zur Erkennung von Kammerflimmern beträgt bei den Geräten von Guidant eins bis drei Sekunden. Die Geräte von Medtronic sind so programmiert, dass sie 18 von 24 Herzschläge unterhalb der programmierten Erkennungs-Zyklus-Länge (Bereich 240-280 ms) erkennen, um anschließend den Kondensator zur Terminierung des Kammerflimmerns zu entladen. Langsame ventrikuläre Tachyarrhythmien (Slow-VTs) wurden nach Erkennung durch ein antitachykardes „burst pacing“ und folgenden ICD-Schocks behandelt.⁵⁴

2.5 Patientennachbeobachtung (Follow-up)

Alle Daten der klinischen Grundcharakteristika, einschließlich Ergebnisse der kardialen Evaluation und ICD-Implantationsdaten, sind in der Marburger ICD-Datenbank gesammelt worden.⁵⁴ Das Follow-up wurde nach Messung der BNP-Plasmakonzentrationen begonnen und konnte bei allen Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, vollzogen werden.

Die Patienten wurden in drei- bis sechsmonatigen Abständen in die Defibrillator-Ambulanz der Uniklinik Marburg einbestellt. Außerdem stellten sich die Patienten sobald wie möglich nach einer spontanen ICD-Schock-Abgabe zur Abfrage des Gerätes bzw. zum Auslesen der gespeicherten intrakardialen EKGs vor. Alle gespeicherten EKGs mit den Episoden der ICD-Schockabgaben wurden von zwei erfahrenen Elektrophysiologen klassifiziert.^{69,109}

2.6 Statistische Auswertung

Ziel dieser Arbeit ist herauszufinden ob die Höhe der BNP-Plasmakonzentrationen bei ICD-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz den gemeinsamen Endpunkt (maligne Tachyarrhythmien, Tod oder Herztransplantation) vorhersagen kann. Die prospektiv erhobenen BNP-Plasmakonzentrationen wurden hierzu mit den Ereignishäufigkeiten im Beobachtungszeitraum und mit weiteren Parametern, die einen Einfluss auf die Gesamtmortalität haben, in einer multivariablen Analyse hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit geprüft. Maligne tachyarrhythmische Ereignisse wurden in dieser Studie als schnelle ventrikuläre Tachyarrhythmien (Periodenlänge ≤ 250 ms) definiert, welche zum Tode führen können, wenn sie nicht durch einen ICD-Schock terminiert werden.^{14,54}

Für die Auswertungen wurden aufeinander aufbauende statistische Verfahren angewandt. Die gesamte statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des statistischen Computerprogramms SPSS (Statistical Package for Social Science; Version 12.0; SPSS Inc., Chicago, IL). Die Daten der 123 Patienten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung (SA) dargestellt. Danach erfolgte die Berechnung der Ergebnisse als Median bzw. als Punkt-Schätzwert (95 % Konfidenzintervall).

Die univariaten und multivariablen Cox-Regressionsanalysen wurden zur Evaluation der Zusammenhänge zwischen den Endpunktergebnissen (Zeit bis zum Eintritt des Todes, Herztransplantation oder erstes malignes tachyarrhythmisches Ereignis) verwendet. Die Erstellung des Cox-Regressionsmodells erfolgte stufenweise mit einem Signifikanzniveau von 0,10 als Eingangskriterium. Als signifikant wurden P-Werte $<0,05$ gewertet.

Die Wahrscheinlichkeiten für ein ereignisfreies Überleben wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet und der Log-rank-Test wurde für den Vergleich der Kurven angewendet. Die Ergebnisse der univariaten Kaplan-Meier-Methode waren mit den Ergebnissen der Cox-Modelle übereinstimmend. Vergleiche zwischen den Patientengruppen wurden mit Hilfe des Student t-Test, U-Test und Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Alle angegebene P-Werte sind zweiseitig, ein P-Wert <0.05 wurde als signifikant betrachtet und ein P-Wert $\leq 0,10$ wurde als eine statistische Tendenz definiert.

Die ROC-Kurven (Receiver Operator Characteristic-Kurven) wurden zum Berechnen der Sensitivität und Spezifität der BNP-Konzentrationen erstellt, um den gemeinsamen Endpunkt (maligne arrhythmische Ereignisse, Tod oder Herztransplantation) zu ermitteln.

3. Ergebnisse

Die demographischen Charakteristiken der 123 Patienten mit Herzinsuffizienz, die in die Studie eingeschlossen wurden (Abb. 6), sind in den Tabellen 3 und 4 dargestellt. Die ICD-Implantationen erfolgten in einer durchschnittlichen Zeit (Median) von 72 Monaten, bevor der Einschluss in die Studie erfolgte.

Die BNP-Plasmakonzentrationen waren bei Patienten mit ereignisfreiem Überleben signifikant niedriger im Vergleich zu Patienten, die den gemeinsamen Endpunkt dieser Studie erreichten (Median 140 vs. 373 pg/ml; $p < 0,001$).

Während des Follow-ups von bis zu 36 Monaten (Median 25 Monate) hatten nach Einschluss in die Studie 16 Patienten maligne tachyarrhythmische Ereignisse, 14 Patienten sind gestorben und bei einem Patienten wurde eine Herztransplantation durchgeführt. Bei 4 herzinsuffizienten Patienten wurde während des Follow-ups (1 bis 30 Monate vor Eintritt des Todes oder HTx) ein erstmaliges, malignes tachyarrhythmisches Ereignis registriert (Abb. 6). Die häufigste Todesursache war eine Progression der Herzinsuffizienz ($n=11$). Als weitere Todesursachen wurde ein vaskuläres Ereignis ($n=1$) sowie ein Suizid ($n=1$) registriert, eine Todesursache blieb unbekannt ($n=1$). Der gemeinsame Endpunkt wurde bei 28 Patienten (Tod, $n=11$; Herztransplantation, $n=1$; maligne tachyarrhythmische Ereignisse, $n=16$) erreicht.

Tabelle 3: Demographische Daten der Patienten

Variablen	Alle Patienten	Gemeinsamer Endpunkt (maligne Tachyarrhythmien/Tod/HTx)	
		ohne	mit
Klinische Charakteristika			
Anzahl	123	28	95
Alter (Jahr)	63 \pm 12	65 \pm 14	63 \pm 11
Geschlecht (%)	104 (85)	22 (79)	82 (86)
Körpergewicht (Kg)	82 \pm 14	75 \pm 13	84 \pm 14**
Body-mass-Index (Kg/m ²)	26,8 \pm 4,2	25,1 \pm 4,0	27,3 \pm 4,2**
Herzfrequenz (1/min)	71 \pm 13	75 \pm 13	70 \pm 13*
Systolischer Blutdruck (mmHg)	132 \pm 21	125 \pm 21	134 \pm 21*
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	85 \pm 16	81 \pm 14	86 \pm 16
Dyspnoe NYHA-Stadium I/II (%)	75 (61)	14 (50)	61 (64)
NYHA-Stadium III (%)	45 (37)	12 (43)	33 (35)
NYHA-Stadium IV (%)	3 (2)	2 (7)	1 (1)
Ursache der Herzinsuffizienz			
ischämisch (%)	60 (49)	15 (54)	45 (47)
nicht-ischämisch (%)	63 (51)	13 (46)	50 (53)
Elektrokardiogramm			
Sinusrhythmus	69 (55)	17 (61)	52 (55)
Vorhofflimmern	31 (25)	4 (14)	27 (28)
Schrittmacherrhythmus	37 (30)	8 (29)	29 (31)
Linksschenkelblock	42 (34)	11 (39)	31 (33)
Echokardiographische Daten			
LV-enddiastolischer Diameter (mm)	66 \pm 10	69 \pm 11	65 \pm 10
LV-Ejektionsfraktion (%)	29 \pm 10	26 \pm 9	30 \pm 10*
Klinische Chemie			
Hämoglobin (g/l)	141 \pm 16	139 \pm 18	142 \pm 16
Natrium (mmol/l)	139 \pm 3	139 \pm 4	140 \pm 3
Kalium (mmol/l)	4,0 \pm 0,4	4,0 \pm 0,3	4,1 \pm 0,5
Magnesium (mmol/l)	0,8 \pm 0,1	0,8 \pm 0,1	0,8 \pm 0,1
Kreatinin clearance (ml/min)	90 \pm 37	76 \pm 31	94 \pm 38*
BNP (pg/ml), Mittelwert	183	373	140**
Bereich	11 - 1672	46 - 1672	11 - 925

Die Werte sind angegeben in (%) oder als Mittelwert \pm Standardabweichung.

*p <0,05 oder **p <0,01

Tabelle 4: Medikation der Patienten bei Studienbeginn

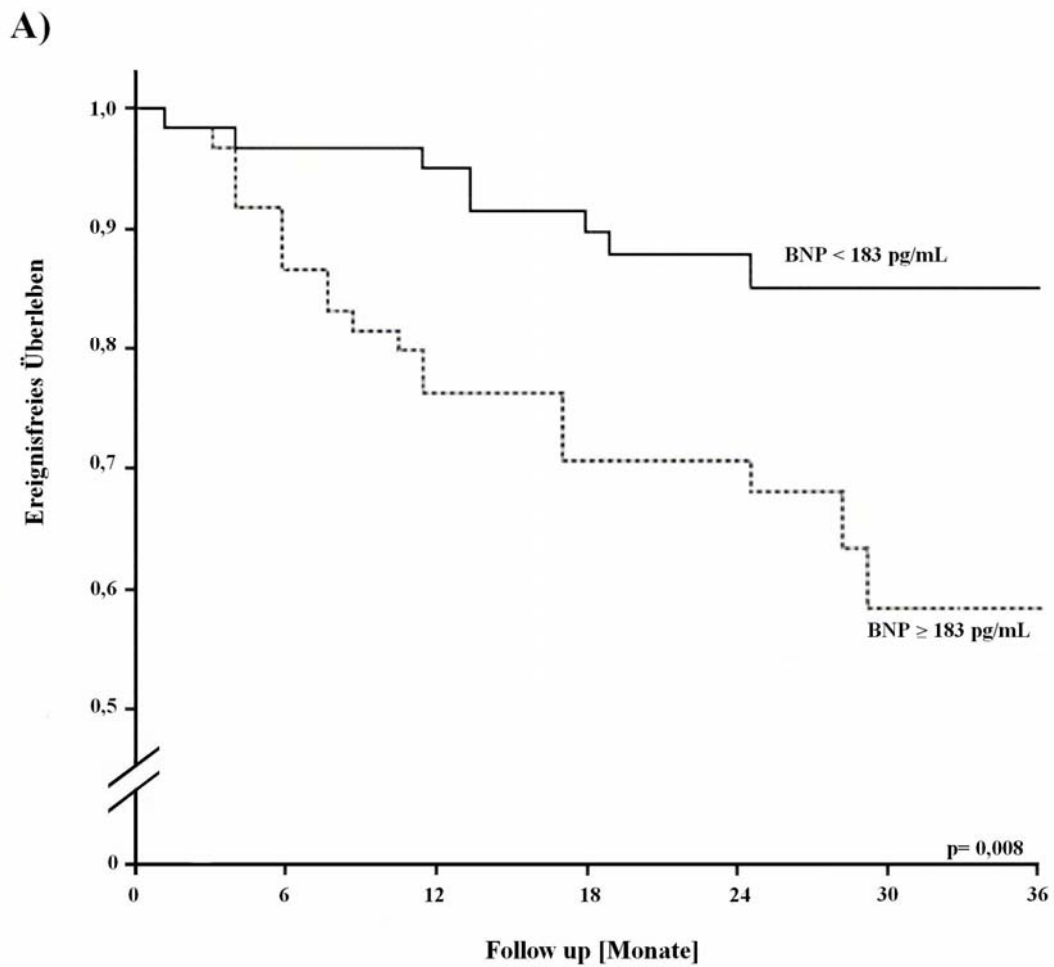
Medikamente	
Diuretika	103 (83,7 %)
ACE-Hemmer, AT1-Rezeptorblocker	100 (81,3 %)
Betablocker	92 (74,8 %)
Herzglykoside	76 (61,8 %)
Aldosteronantagonisten (Spironolacton)	43 (35,0 %)
Antiarrhythmika Klasse III (Amiodaron)	29 (23,6 %)
Statine	46 (37,4 %)
Antiarrhythmika Klasse I	4 (3,9 %)

3.1 Prädiktoren des ereignisfreien Überlebens

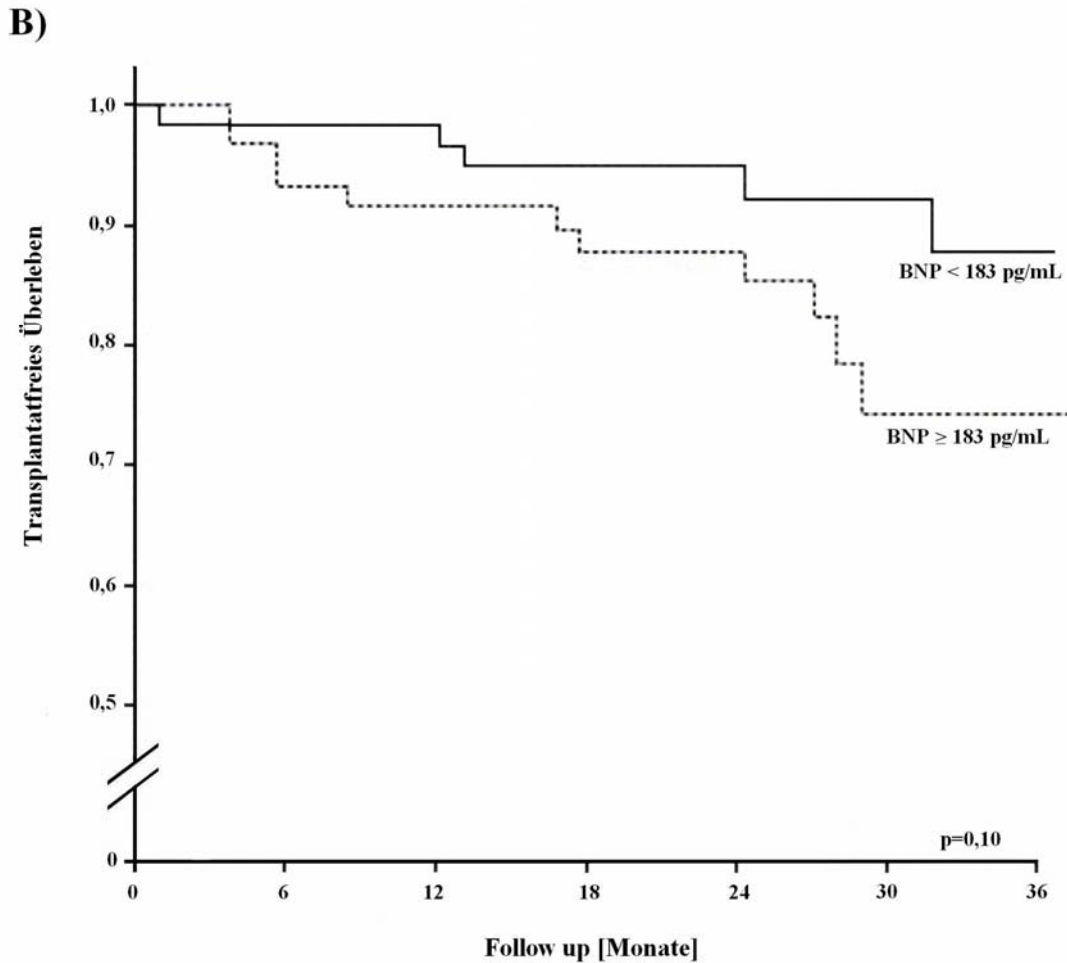
BNP-Plasmakonzentrationen, Herzfrequenz, Kreatinin-Clearance und die Behandlung mit einem Betablocker tragen signifikant zum univariaten Cox-Regressionsmodell bei, um den gemeinsamen Endpunkt (Auftreten maligner Arrhythmien, Tod, HTx) vorauszusagen. Für den systolischen Blutdruck, den LV-enddiastolischen Diameter und die LV-Ejektionsfraktion lässt sich allerdings nur eine Tendenz erkennen. Die Existenz eines kompletten Linksschenkelblocks (LSB) konnte ein ereignisfreies Überleben nicht vorhersagen (Tabelle 5).

Die Herzinsuffizienz-Patienten wurden in zwei Gruppen entsprechend der BNP-Plasmakonzentration stratifiziert und einer Kaplan-Meier-Analyse unterzogen (Abb. 9). Ein ereignisfreies Überleben war bei Patienten mit einer BNP-Plasmakonzentration ≥ 183 pg/mL (Mittelwert) signifikant niedriger als bei Patienten mit BNP-Plasmakonzentrationen unter diesem cut-off-Wert

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Analysen



A) Patienten mit einer BNP-Plasmakonzentration ≥ 183 pg/mL (Mittelwert) hatten eine deutlich ungünstigere Prognose bezüglich des ereignisfreien Überlebens (Überleben ohne Herztransplantation oder maligner Tachyarrhythmien) als Patienten mit BNP-Werten unter diesem cut-off-Wert (Log-rank-Test, $p = 0,008$).

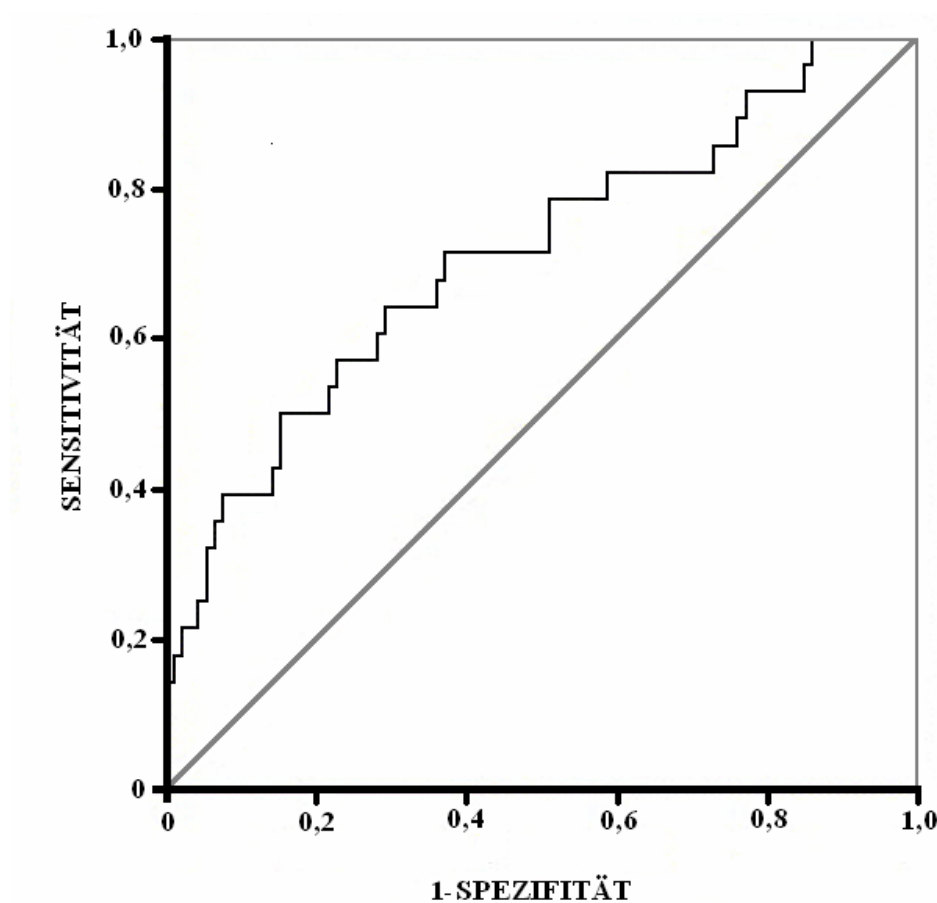


B) Eine statistische Tendenz für eine günstige Prognose war bei Patienten mit einer BNP-Plasmakonzentration $<183 \text{ pg/ml}$ zu erkennen (als bei Patienten mit einem BNP-Plamakonzentration $\geq 183 \text{ pg/ml}$), wenn das Überleben ohne Herztransplantation als Endpunkt gesetzt wurde (Log-rank-Test, $p=0.10$).

Die Indikation für eine ICD-Implantation (prophylaktisch vs. sekundär präventiv) trug nicht zum Cox-Regressionsmodell bei, um den gemeinsamen Endpunkt vorherzusagen (Punkt-Schätzung: 0.700, 95 %KI 0.304 zu 1.612; $p=0.40$). Maligne Tachyarrhythmien, die nach ICD-Implantation aber vor Einschluss in die Studie auftraten, konnten den gemeinsamen Endpunkt während des Follow-ups ebenfalls nicht voraussagen (Tabelle 5).

Die BNP-Plasmakonzentrationen wurden zur Berechnung des Bereiches unter der ROC-Kurve herangezogen, um den gemeinsamen Endpunkt vorherzusagen. Der Bereich unter der ROC-Kurve betrug 0.711 (95 %KI 0.595 zu 0.827; Abb. 10). Die optimale BNP-Plasmakonzentration für die Berechnung der positiven und negativen Vorhersagegenauigkeit mit Hilfe der ROC-Kurve betrug 268 pg/mL (Sensitivität 64.3 %, Spezifität 29.3 %, negativer Prädiktivwert 86,3 % und positiver Prädiktivwert 38.3 %).

Abbildung 10: ROC-Kurve für das Überleben ohne Ereignisse



Um den gemeinsamen Endpunkt vorherzusagen wurden zur Berechnung des Bereiches unter der ROC-Kurve die BNP-Plasmakonzentrationen verwendet. Der Bereich unter der ROC-Kurve betrug 0.711 (95 %KI 0.595 zu 0.827).

Zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit akuter Dyspnoesyndromatik hatte ein BNP-cut-off-Wert von 100 pg/ml statistisch eine Sensitivität von 82,1 %, eine Spezifität von 32,6 %, einen positiven Prädiktivwert von 27,1 % sowie einen negativen Prädiktivwert von 85,7 %.

Die BNP-Plasmakonzentrationen trugen signifikant zum multivariablen Cox-Regressionsmodell bei, um den gemeinsamen Endpunkt (Tod, Herztransplantation, maligne ventrikuläre Tachyarrhythmien) vorauszusagen (Tabelle 5). Die Hazard Ratio wurde aus den BNP-Plasmakonzentrationen mit einer Zuwachsrate von 1 pg/ml berechnet. Die Verwendung von Log-BNP veränderte die gewonnenen Ergebnisse der statistischen Analysen nicht. Die multivariable Cox-Regressionsanalyse zeigte, dass die Behandlung mit Betablockern mit einer günstigen Prognose assoziiert ist (Tab. 5).

Tabelle 5: Cox-Analyse für das ereignisfreie Überleben und den gemeinsamen Endpunkt.

Parameter	gemeinsamer Endpunkt (Tod, HTx oder maligne arrhythmische Ereignisse)		
	Hazard ratio Punktschätzer (95% KI)	P uni- variabel	P multi- variabel
Alter (Jahre)	1,023 (0,986-1,061)	0,22	
Geschlecht	0,596 (0,240-1,477)	0,26	
Body-mass-Index (Kg/m ²)	0,879 (0,792-0,976)	0,02	0,26
Anamnese			
Koronare Herzkrankheit/ vorangegangener Myokardinfarkt	1,150 (0,540-2,450)	0,72	
Erfolgreiche Wiederbelebung vor ICD- Implantation	0,847 (0,356-2,017)	0,71	
Synkope vor ICD-Implantation	1,712 (0,791-3,704)	0,17	
Nikotinabusus	0,982 (0,396-2,436)	0,97	
Arterielle Hypertonie	0,555 (0,251-1,280)	0,15	
Diabetes mellitus	0,845 (0,390-1,832)	0,67	
Erhöhter Jugular-Venen-Druck	2,060 (0,618-6,872)	0,24	
Systolischer Blutdruck (mmHg)	0,982 (0,964-1,000)	0,06	0,35
NYHA-Stadium	1,313 (0,827-2,083)	0,25	
Medikamentöse Behandlung mit			
ACE-Hemmer / AT I-Rezeptorblocker	0,559 (0,246-1,271)	0,17	
Aldosteronantagonisten (Spironolacton)	0,979 (0,451-2,124)	0,96	
Betablocker	0,319 (0,151-0,670)	0,003	0,003
Antiarrhythmika Kl. III (Amiodaron)	1,638 (0,740-3,624)	0,22	
Statine	0,617 (0,272-1,401)	0,25	
Elektrokardiogramm			
Herzfrequenz (1/min)	1,028 (1,001-1,055)	0,04	0,16
Vorhofflimmern	0,504 (0,175-1,453)	0,21	
Linksschenkelblock	1,026 (0,480-2,191)	0,95	
Echokardiographie			
LVEDD (mm)	1,028 (0,995-1,061)	0,09	0,34
LV-Ejektionsfraktion (%)	0,964 (0,929-1,001)	0,06	0,66
Klinische Chemie			
Hämoglobin (g/L)	0,988 (0,964-1,012)	0,31	
Kalium (mmol/L)	0,678 (0,294-1,566)	0,36	
Magnesium (mmol/L)	0,303 (0,03-29,451)	0,61	
Kreatinin clearance (ml/min)	0,984 (0,971-0,997)	0,02	0,69
B-type natriuretic peptide (pg/ml)	1,002 (1,001-1,003)	<0,001	<0,001

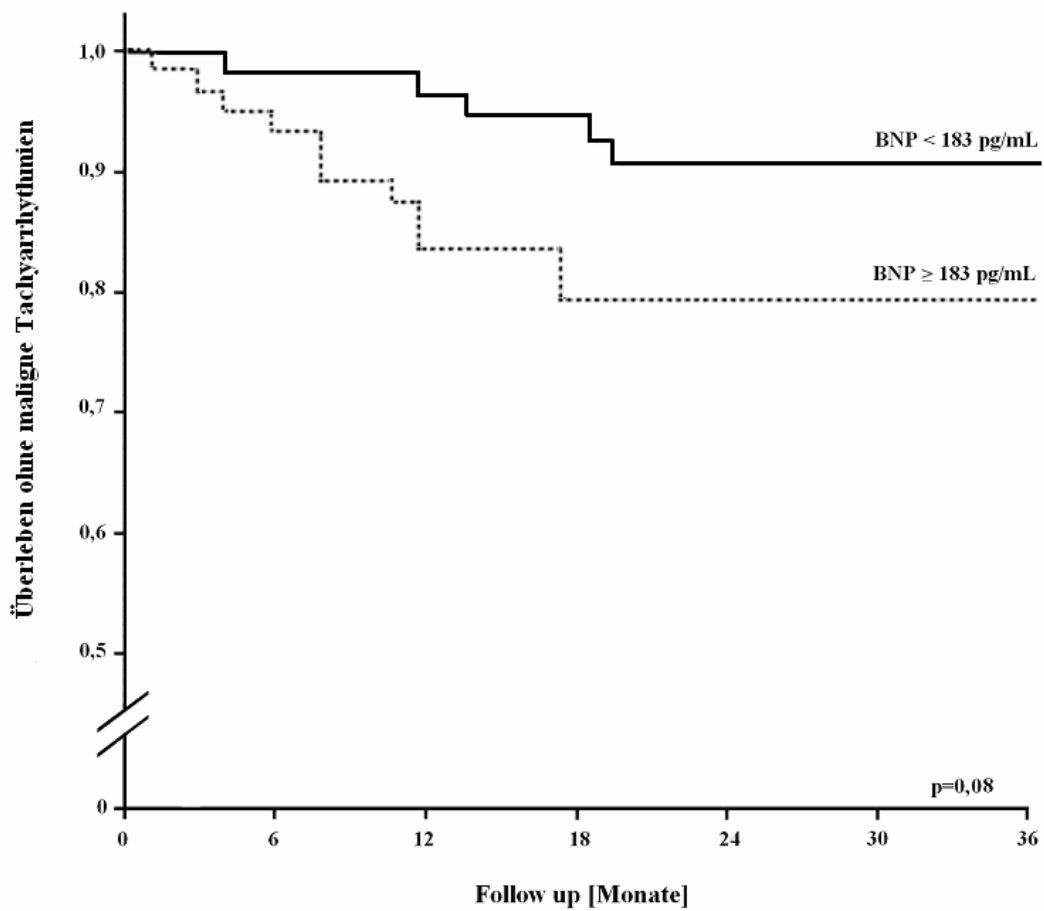
Hazard Ratio für den gemeinsamen Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ (Tod, HTx oder maligne ventrikuläre Tachyarrhythmien) während des 3 jährigen Follow-ups.

3.2 Prädiktoren der malignen tachyarrhythmischen Ereignisse

Maligne Tachyarrhythmien traten mit einem Mittelwert von 47 Monaten nach ICD-Implantation auf (Zeitraum: 22-133 Monate). Die Zahl der während des Follow-ups beobachteten arrhythmischen Ereignisse war nicht ausreichend, um statistisch fundierte Ergebnisse der BNP-Plasmakonzentrationen zur Vorhersage des Auftretens maligner Tachyarrhythmien zu formulieren. Explorative Analysen zeigen eine statistische Tendenz, dass BNP-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit malignen Tachyarrhythmien höher sind (Median: 299 pg/ml) als bei Patienten ohne maligne Tachyarrhythmien (Median: 151 pg/ml; $p=0,10$). Vergleichbar dazu war bei Patienten mit BNP-Plasmakonzentrationen ≥ 183 pg/ml (Mittelwert) tendenziell ein häufigeres Auftreten maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien zu beobachten als bei Patienten unterhalb diesem cut-off-Wert (Log-rank-Test, $p=0,08$). (Abb. 11)

Um maligne arrhythmische Ereignisse auszuschließen war ein BNP-cut-off-Wert von 100 pg/ml in dieser Patientenkohorte mit einem negativen Prädiktivwert von 91,4 % assoziiert. Die Zeitspanne nach der ICD-Implantation trug nicht zum univariaten Cox-Regressionsmodell bei, um das Auftreten maligner Arrhythmien während des Follow-up (Punktschätzwert: 0,998 pro Monat nach ICD-Implantation; 95 % KI: 0,982 - 1,015; $p=0,82$) vorausszusagen.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Analyse: Überleben ohne maligne Tachyarrhythmien



Wenn das Überleben ohne maligne Tachyarrhythmien als Endpunkt gesetzt wurde konnte bei Patienten mit einem BNP-Plasmakonzentration ≥ 183 pg/ml (Mittelwert) tendenziell ein häufigeres Auftreten maligner ventrikulärer Tachyarrhythmien beobachtet werden als bei Patienten unterhalb diesem cut-off-Wert (Log-rank-Test, $p=0,08$).

4. Diskussion

Erhöhte BNP-Plasmakonzentrationen deuten bei ICD-Patienten mit Herzinsuffizienz auf ein höheres Risiko für ungünstige Ereignisse hin, wie Progression der Herzinsuffizienz und plötzlicher arrhythmischer Tod.

Aus dieser Studie lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

- 1) Die BNP-Plasmakonzentrationen können ein ereignisfreies Überleben (bezogen auf maligne Tachyarrhythmien, Tod oder HTx als gemeinsamer Endpunkt) voraussagen. Wenn Tod und Herztransplantation als gemeinsamer Endpunkt gesetzt werden, zeigt sich allerdings nur eine Tendenz.
- 2) Eine Therapie mit Betablocker ist bei dieser Patientenkohorte mit einer günstigen Prognose assoziiert.
- 3) Explorative statistische Analysen weisen auf eine Tendenz hin, dass BNP eine Vorhersagekraft für tachyarrhythmische Ereignisse bei ICD-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und einer LV-Ejektionsfraktion ≤ 45 % besitzt.

Derzeit ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz trotz optimaler Herzinsuffizienztherapie eine hohe Mortalität¹²³ von jährlich über 10 % zu verzeichnen,^{26,66,82,104} wobei die häufigste Todesursache auf eine Progression der LV-Dysfunktion und einen plötzlichen Herztod zurück zu führen ist.^{85,137} Episoden maligner Tachyarrhythmien können durch ICD-Geräte effektiv beendet und der plötzliche Herztod verhindert werden.^{8,38,121} Somit bieten die ICD-Geräte bei betroffenen Patienten eine gute Therapiemöglichkeit. Die finanziellen Mittel für ICD-Implantationen sind allerdings beschränkt, was eine adäquate Risikostratifikation für die Identifizierung der Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Arrhythmien erfordert. Die Vorhersagekraft der neurohumoralen Aktivierung einschließlich der BNP-Plasmakonzentrationen wurde in früheren Studien bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachgewiesen.³⁹ Diese Studie bekräftigt und erweitert die früheren Erkenntnisse bezüglich der Vorhersagekraft der BNP-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit Herzinsuffizienz.^{4,56} Erhöhte BNP-Plasmakonzentrationen weisen bei Patienten mit Herzinsuffizienz und implantierten ICD auf ein höheres Risiko für maligne Tachyarrhythmien und den Tod hin.

Zur Vorhersage von Tod, HTx oder malignen arrhythmischen Ereignissen tragen BNP-Plasmakonzentrationen und eine Therapie mit Betablocker signifikant zum Cox-Regressionsmodell bei, nicht jedoch eine LV-Dysfunktion oder das Vorhandensein eines LSBs. Zur Zeit wird angenommen, dass eine EF <30 bis 35 % ein wertvoller Parameter zur Vorhersage eines erhöhten Risikos für den plötzlichen bzw. nicht-plötzlichen Herztod ist.¹²² Die multivariable Analyse zeigt jedoch, dass ein erniedrigter LV-EF nicht mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist. Ein LSB deutet auf eine strukturelle Veränderung des linken Ventrikels hin und entwickelt sich zu einem vorhersagekräftigen Instrument kardiovaskulärer Krankheiten und Mortalität in der Allgemeinbevölkerung.^{43,61} Ein LSB kann offensichtlich die Mortalität bei ambulanten Patienten mit Herzinsuffizienz vorhersagen,⁷ aber es liefert keine zusätzlichen prognostischen Daten. Das ist wahrscheinlich auf die Selektion der Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zurück zu führen. Im Gegensatz dazu sind erhöhte BNP-Plasmakonzentrationen stark mit ungünstigen Ereignissen assoziiert. Andere prognostische Variablen wie z.B. die LV-EF liefern offensichtlich keine prognostischen Informationen, zusätzlich zu erhöhten BNP-Plasmakonzentrationen.³⁹ Daher sollten BNP-Plasmakonzentrationen bei herzinsuffizienten Patienten zur Gesamtrisikoprüfung und zur Indikationsstellung einer ICD-Implantation herangezogen werden.

Die Identifizierung von Risikofaktoren zur Vorhersage von zukünftigen malignen ventrikulären Tachyarrhythmien ist eine große Herausforderung.^{67,122} Multiple Studien belegen die Arrhythmogenität der neurohumoralen Aktivierung. Vor allem Berger und Kollegen berichten, dass ein zu einem einzelnen Zeitpunkt gemessener, signifikant erhöhter BNP-Wert bei herzinsuffizienten Patienten mit einer LV-Ejektionsfraktion ≤ 35 % mit dem vermehrten Auftreten eines plötzlichen Herztodes assoziiert ist.¹⁰ Die Gefahr des plötzlichen Herztodes bleibt bei herzinsuffizienten Patienten mit einer BNP-Plasmakonzentration unter einem cut-off-Wert von 130 pg/mL gering. Retrospektive Datenanalysen zeigten jedoch, dass die Ermittlung des klinischen Endpunktes „plötzlicher arrhythmischer Herztod“ anspruchsvoll ist¹⁴⁰ und das Risiko des plötzlichen arrhythmischen Todes in großem Maße zeitlich variiert.

Die zeitliche Bestimmung des Auftretens einer malignen Arrhythmie ist stark vom myokardialen Substrat sowie potenziellen Triggerfaktoren (z.B. Elektrolytstörungen, Medikamente, Intoxikationen) abhängig. Daher sollten die Schlussfolgerungen aus unserer Studie vorsichtig interpretiert werden.¹⁶³

Die Monitoringfunktion von ICD-Geräten kann bei der Beantwortung der Frage hilfreich sein, ob BNP-Plasmakonzentrationen eine Vorhersage über das Risiko ventrikulärer Arrhythmien ermöglichen. In einer Patientenkohorte mit 35 Herzinsuffizienz-Patienten (LV-EF <35 %, nach Myokardinfarkt) zeigten sich bei 11 dieser Patienten, die ein malignes arrhythmisches Ereignis überlebten, deutlich erhöhte NT-pro BNP-Spiegel als bei den restlichen 24 Patienten ohne maligne Arrhythmien.¹⁰⁸ In einer anderen Studie mit herzinsuffizienten Patienten wird berichtet, dass eine BNP-Plasmakonzentration über der 50 % Perzentile eine unabhängige Variable für die Indikation einer ICD-Implantation darstellt (n=345, 71 % der Patienten mit koronarer Herzkrankheit).¹⁷⁰ In unserer Patientenkohorte zeigen explorative Analysen eine statistische Tendenz, dass BNP-Plasmakonzentrationen das Auftreten von malignen arrhythmischen Ereignissen in der univariaten Analyse voraussagen können.

Zu berücksichtigen ist, dass in früheren Forschungsarbeiten hauptsächlich Patienten mit koronarer Herzkrankheit in die Studie eingeschlossen wurden,^{108,170} während etwa 50 % unserer Kohorte eine chronische Herzinsuffizienz aufgrund einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie aufweisen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die potenzielle Vorhersagekraft der BNP-Plasmakonzentrationen von der Ätiologie der bestehenden LV-Dysfunktion abhängig ist. Des Weiteren wurden maligne tachyarrhythmische Ereignisse in dieser Studie als schnelle ventrikuläre Tachyarrhythmien (Periodenlänge ≤ 250 ms) definiert, welche zum Tode führen können, wenn sie nicht durch einen ICD-Schock terminiert werden.^{14,54} In anderen Forschungsarbeiten wurden jedoch arrhythmische Endpunkte nicht klar definiert,¹⁰⁸ so dass eine Assoziation der Endpunkte mit dem arrhythmischen Tod kritisch hinterfragt werden muss.⁴¹

Eine reduzierte LV-EF wird in einigen Studien als ein nützlicher Parameter

angesehen, um Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen arrhythmischen Tod aufweisen.^{8,121} Allerdings kann eine reduzierte LV-EF einerseits keine Aussage über die Art und Weise des Todes treffen, andererseits auch die Patienten nicht identifizieren, deren Tod mit höherer Wahrscheinlichkeit auf ventrikuläre Tachyarrhythmien zurückzuführen sein wird.^{21,57} Die myokardiale Ischämie wird als eine der wichtigsten Risikofaktoren für den plötzlichen Herztod bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit angesehen. Eine unvollständige Revaskularisation deutet daher auf ein erhöhtes arrhythmisches Risiko hin.¹³⁶ Bei vollständiger Revaskularisation wird offensichtlich die Ursache für einen durch Arrhythmie bedingten Tod beseitigt.¹²

Mehrere Einschränkungen dieser Studie erfordern Berücksichtigung:

- a) Diese Studienkohorte ist von moderater Größe und lediglich eine begrenzte Zahl der Patienten erreichte den Endpunkt, was die Aussagekraft unserer statistischen Analyse einschränkt.
- b) Die Patientendaten sind an einem einzelnen tertiären Zentrum erhoben worden. Dennoch sind unsere demographischen Patientendaten von ICD-Patienten neuerer multinationaler Studien sehr ähnlich⁸ und wir betrachten daher unsere Ergebnisse als allgemeingültig und auf die gesamte Population der Herzinsuffizienz-Patienten übertragbar. Allerdings muss der Prädiktivwert von BNP für die Inzidenz der malignen Arrhythmien in der Gesamtpopulation der Herzinsuffizienz-Patienten prospektiv evaluiert werden.
- c) Die medikamentöse Therapie unserer Patienten wurde vom behandelnden Arzt - je nach Indikation - bestimmt und demzufolge nicht randomisiert. Die BNP-Plasmakonzentrationen wurden bei einigen Patienten nicht zur Zeit der ICD-Implantation, sondern zu einem späteren Zeitpunkt bestimmt. Folglich besteht die Möglichkeit, dass Patienten mit besserer Prognose selektiert wurden, wodurch einige Ergebnisse verfälscht worden sein könnten. In früheren Forschungsarbeiten wurden auch Patienten mit abgewendetem arrhythmischem Tod eingeschlossen.^{108,170} Statistische Analysen konnten jedoch keine Assoziation zwischen stattgehabten malignen arrhythmischen Ereignissen bzw. ICD-Aktivierung und dem arrhythmischen Endpunkt dieser Studie zeigen.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die BNP-Plasmakonzentrationen wertvolle Parameter zur Vorhersage eines ereignisfreien Überlebens bei ICD-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind. Des Weiteren deuten sie darauf, dass die BNP-Plasmakonzentrationen zur Indikationsstellung einer ICD-Implantation bei Patienten mit Herzinsuffizienz herangezogen werden sollten. Weiter deuten unsere Ergebnisse darauf, dass die Bestimmung der BNP-Plasmakonzentrationen nützlicher zur Vorhersage eines ereignisfreien Überlebens bei ICD-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist als die Bestimmung der LV-EF.

5. Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz weist eine hohe Mortalität von jährlich über 10 % auf.^{65,102,104} Etwa 30-50 % aller herzinsuffizienten Patienten sterben am plötzlichen Herztod⁸⁵ wie z.B. durch maligne ventrikuläre Tachyarrhythmien. Implantierbare Cardioverter/Defibrillatoren (ICD) können Episoden maligner Tachyarrhythmien terminieren und den durch Arrhythmie bedingten plötzlichen Herztod verhindern.^{8,38,121} Somit bieten ICD-Geräte bei betroffenen Patienten eine gute Therapiemöglichkeit. Die finanziellen Mittel für ICD-Implantationen sind allerdings beschränkt, was eine adäquate Risikostratifikation für die Identifizierung der Patienten mit erhöhtem Risiko für maligne Arrhythmien erfordert.

Bei chronischer Herzinsuffizienz ist die Pathogenese der Arrhythmien vor allem durch eine Dehnung des myokardialen Gewebes mit Veränderung der Dromotropie und der Refraktivität erklärbar.¹⁸⁵ Als Reaktion auf myokardiale Dehnung⁸⁸ durch eine Volumenüberlastung wird in den Ventrikeln BNP sezerniert.^{77,98,160} Die Höhe der BNP-Plasmakonzentrationen verhalten sich proportional zur Schwere der Erkrankung,^{29,101,174} wobei schon im Stadium NYHA I eine Erhöhung der BNP-Plasmakonzentrationen festzustellen ist.^{74,129} Das Risiko für das Auftreten maligner Arrhythmien verhält sich dabei dem Schweregrad der Herzinsuffizienz proportional.

Die Beantwortung der Frage, ob BNP-Plasmakonzentration ein attraktiver Arrhythmie-Risiko-Vorhersageparameter bei herzinsuffizienten Patienten darstellt, ist deshalb interessant und von großer klinischer Interesse. Daher wurde mit dieser Arbeit untersucht, ob die BNP-Plasmakonzentrationen eine Vorhersage über den gemeinsamen Endpunkt (Auftreten maligner Tachyarrhythmien, Tod, Herztransplantation) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und implantiertem ICD machen können.

Es wurden 123 Patienten (Alter: 63 ±12 Jahren; Ejektionsfraktion: 29 ±10 %) mit chronischer Herzinsuffizienz und implantiertem ICD rekrutiert und die BNP-Plasmakonzentrationen analysiert. Die prospektiv erhobenen BNP-Plasmakonzentrationen wurden hierzu mit den Ereignishäufigkeiten im

Beobachtungszeitraum und mit weiteren Parametern, die einen Einfluss auf die Gesamtmortalität haben, in einem multivariablen Regressionsmodell hinsichtlich ihrer prognostischen Wertigkeit geprüft. Nach einem Follow-up von bis zu 36 Monaten (Median 25 Monate) erreichten 28 Patienten den gemeinsamen Endpunkt (tachyarrhythmisches Ereignis n=16, Tod n=11, Herztransplantation n=1).

Die Herzinsuffizienz-Patienten wurden in zwei Gruppen entsprechend der BNP-Plasmakonzentration stratifiziert und einer Kaplan-Meier-Analyse unterzogen. Ein ereignisfreies Überleben war bei Patienten mit einer BNP-Plasmakonzentration <183 pg/mL (Mittelwert) signifikant höher als bei Patienten mit BNP-Plasmakonzentrationen über diesem cut-off-Wert (Log-rank-Test, $p=0.008$, Abb. 9A). Patienten mit einer BNP-Plasmakonzentration ≥ 183 pg/ml (Mittelwert) hatten eine deutlich ungünstigere Prognose bezüglich des ereignisfreien Überlebens als Patienten mit BNP-Werten unter diesem cut-off-Wert (Log-rank-Test).

Diese Studie lässt erkennen, dass die Bestimmung der BNP-Plasmakonzentrationen ein ereignisfreies Überleben voraussagen kann. Es konnte allerdings nur eine Tendenz festgestellt werden, wenn Tod und Herztransplantation als gemeinsamer Endpunkt gesetzt wurden. Explorative statistische Analysen weisen ebenfalls auf eine Tendenz hin, dass BNP eine Vorhersagekraft für tachyarrhythmische Ereignisse bei ICD-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und einer LV-Ejektionsfraktion ≤ 45 % besitzt. Eine Therapie mit Betablocker zeigt in dieser Studie eine günstige Prognose im Hinblick auf ein ereignisfreies Überleben.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die BNP-Plasmakonzentrationen wertvolle Parameter zur Vorhersage eines ereignisfreien Überlebens bei ICD-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind. Des Weiteren deuten sie darauf, dass die BNP-Plasmakonzentrationen zur Indikationsstellung einer ICD-Implantation bei Patienten mit Herzinsuffizienz herangezogen werden sollten. Weiter deuten unsere Ergebnisse darauf, dass die Bestimmung der BNP-Plasmakonzentrationen nützlicher zur Vorhersage eines ereignisfreien Überlebens bei ICD-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist als die Bestimmung der LV-EF.

6. Literaturverzeichnis

1. Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA, Odom J, Kim JK, Robertson AD, Bristow MR, Schrier RW. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail.* 1998; 4: 37-44.
2. Ahmed A. American College of Cardiology/American Heart Association Chronic Heart Failure Evaluation and Management guidelines: relevance to the geriatric practice. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51: 123-126.
3. Almeida FA, Suzuki M, Scarborough RM, Lewicki JA, Maack T. Clearance function of C-type receptors of atrial natriuretic factor in rats. *Am J Physiol* 1989; 256: R469-475.
4. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, Latini R, Mason S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2003; 107: 1278-1283.
5. Anwaruddin S, Lloyd-Jones DM, Baggish A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 91-97.
6. Ationu A, Carter ND. Brain and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in normal healthy children. *Br J Biomed Sci* 1993; 50: 92-95.
7. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.

8. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237.
9. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the Registry of Studies of Left Ventricular Dysfunction. SOLVD Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1410-1420.
10. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, Pacher R. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392-2397.
11. Berglund H, Edlund A, Theodorsson E, Vallin H. Haemodynamic and humoral responses to cardiac pacing in humans: influence of different stimulation sequences and rates. *Clin Sci* 1995; 88: 165-172.
12. Bigger JT, Jr., Whang W, Rottman JN, Kleiger RE, Gottlieb CD, Namerow PB, Steinman RC, Estes NA 3rd. Mechanisms of death in the CABG Patch trial: a randomized trial of implantable cardiac defibrillator prophylaxis in patients at high risk of death after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999; 99: 1416-1421.
13. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-1619.
14. Bocker D, Block M, Isbruch F, Wietholt D, Hammel D, Borggrefe M, Breithardt G. Do patients with an implantable defibrillator live longer? *J Am Col Cardiol* 1993; 21: 1638-1644.
15. Bolli P, Müller FB, Linder L, Raine AEG, Resink TJ, Erne P, Kiowski W, Bühler FR. The vasodilating effect of atrial natriuretic peptide in

normotensive and hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: S75-79.

16. Bolli P, Müller FB, Linder L, Raine AEG, Resink TJ, Erne P, Kiowski W, Ritz R, Bühler FR. The vasodilator potency of atrial natriuretic peptide in man. *Circulation* 1987; 75: 221-228.
17. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Betáblockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 550-560.
18. Bruneau BG, Piazza LA, de Bold AJ. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol* 1997; 273: H2678-2686.
19. Brunner-La Rocca HP, Kaye DM, Woods RL, et al. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1221-1227.
20. Buckley MG, Markandu ND, Sagnella GA, MacGregor GA. Brain and atrial natriuretic peptides: a dual peptide system of potential importance in sodium balance and blood pressure regulation in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 1994; 12: 809-813.
21. Buxton AE, Lee KL, Hafley GE, Wyse DG, Fisher JD, Lehmann MH, Pires LA, Gold MR, Packer DL, Josephson ME, Prystowsky EN, Talajic MR. Relation of ejection fraction and inducible ventricular tachycardia to mode of death in patients with coronary artery disease: an analysis of patients enrolled in the multicenter unsustained tachycardia trial. *Circulation* 2002; 106: 2466-2472.
22. Cnaan-Kuhl S, Jamison RL, Myers BD, Pratt RE. Identification of „B” receptor for natriuretic peptide in human kidney. *Endocrinology* 1992; 130:

550-552.

23. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 1111-1119.
24. Chen HH, Burnett JC. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: S22-28.
25. Christ M, Grimm W, Rostig S, et al. Association of right ventricular dysfunction and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Sleep Res* 2003; 12: 161-167.
26. Christ M, Klima T, Grimm W, Mueller HH, Maisch B. Prognostic significance of serum cholesterol levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 691-699.
27. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
28. Clemens LE, Almirez RG, Baudouin KA, Mischak RP, Grossbard EB, Protter AA. Pharmacokinetics and biological actions of subcutaneously administered human brain natriuretic peptide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 287: 67-71.
29. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, Sabatino L, Forini F, Manfredi C, Donato L. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly Sensitive sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 170-179.

30. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823.
31. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the β -adrenergic pathway. *Circulation* 1998; 98: 1329-1334.
32. Connel JMC, Jardine A. Neutral endopeptidase and atrial natriuretic factor. Struthers A (ed): *Atrial natriuretic factor*. Oxford, UK, Blackwell: 1990; 181-204.
33. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353.
34. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 2163-2168.
35. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
36. De Bold AJ, Raymond JJ, Beucarme SA. Atrial specific granules of the rat heart. Light microscopic staining and histochemical reactions. *J Histochem Cytochem* 1978; 26: 1094-1102.
37. De Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science* 1985; 230: 767-770.
38. Domanski MJ, Saksena S, Epstein AE, et al. Relative effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator and antiarrhythmic drugs in patients

with varying degrees of left ventricular dysfunction who have survived malignant ventricular arrhythmias. AVID Investigators. Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1090-1095.

39. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005; 330: 625.
40. Dzau VJ: Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure. *Kidney Int* 1987; 31: 1402-1415.
41. Ellenbogen KA, Levine JH, Berger RD, et al. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden cardiac death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation* 2006; 113: 776-782.
42. Elsner D, Muntze A, Kromer EP, Riegger GA. Effectiveness of endopeptidase inhibition (candoxitril) in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70: 494-498.
43. Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, et al. Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1185-1190.
44. Finn WL, Gordon RD, Tunny TJ, Klemm SA, Hamlet SM. Effects of volume expansion and contraction on plasma levels of atrial natriuretic peptide in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1988; 15: 311-315.
45. Florkowski CM, Richards AM, Espiner EA, Yandle TG, Frampton CM. Renal, endocrine and hemodynamic interactions of atrial and brain natriuretic peptides in normal men. *Am J Physiol* 1994; 266: R1244-1250.
46. Flynn TG, deBold ML, deBold AJ. The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1983; 117: 859-865.

47. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, et al. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101: 370-377.
48. Franz MR. Mechano-electrical feedback in ventricular myocardium. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 15-24.
49. Fujishige K, Yanaka N, Akatsuka H, Omori K. Localization of clearance receptor in rat lung and trachea: association with chondrogenic differentiation. *Am J Physiol* 1998; 274: L425-431.
50. Fuller F, Porter JG, Arfsten AE, Miller J, Schilling JW, Scarborough RM, Lewicki JA, Schenk DB. Atrial natriuretic peptide clearance receptor. *J Biol Chem* 1988; 263: 9395-9401.
51. Garg R, Yusuf S. For the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials: Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456.
52. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems of assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64: 1227-1234.
53. Grandclement B, Ronsin B, Morel G. The three subtypes of atrial natriuretic peptide (ANP) receptors are expressed in the rat adrenal gland. *Biol Cell* 1997; 89: 29-41.
54. Grimm W, Hoffmann JJ, Muller HH, Maisch B. Implantable defibrillator event rates in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy, nonsustained ventricular tachycardia on Holter and a left ventricular ejection fraction below 30 %. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 780-787.

55. Hamet P, Tremblay J, Pang SC, Skuherska R, Schiffrin EL, Garcia R, Cantin M, Genest J, Palmour R, Ervin FR. Cyclic GMP as mediator and biological marker of atrial natriuretic factor. *J Hypertens* 1986; 4: 49-56.
56. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 131-138.
57. Hartikainen JE, Malik M, Staunton A, Poloniecki J, Camm AJ. Distinction between arrhythmic and nonarrhythmic death after acute myocardial infarction based on heart rate variability, signal-averaged electrocardiogram, ventricular arrhythmias and left ventricular ejection fraction. *J Am Col Cardiol* 1996; 28: 296-304.
58. Haug C, Metzle A, Kochs M, Hombach V, Grunert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993; 16: 553-557.
59. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002.
60. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956; 4: 85-90.
61. Hesse B, Diaz LA, Snader CE, Blackstone EH, Lauer MS. Complete bundle branch block as an independent predictor of all-cause mortality: report of 7,073 patients referred for nuclear exercise testing. *Am J Med* 2001; 110: 253-259.
62. Higuchi K, Hashiguchi T, Ohashi M, Takayanagi R, Haji M, Matsuo H, Nawata H. Porcine brain natriuretic peptide receptor in bovine adrenal cortex. *Life Sci* 1989; 44: 881-886.

63. Hirose M, Furukawa Y, Kurogouchi F, Nakajima K, Miyashita Y, Chiba S. C-type natriuretic peptide increases myocardial contractility and sinus rate mediated by guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors in isolated, blood-perfused dog heart preparations. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286: 70-76.
64. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295-1302.
65. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115.
66. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13.
67. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. Prophylactic use of an implantable cardioverterdefibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-2488.
68. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal, endocrine and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 91-96.
69. Hook BG, Marchlinski FE. Value of ventricular electrogram recordings in the diagnosis of arrhythmias precipitating electrical device shock therapy. *J Am Col Cardiol* 1991; 17: 985-990.
70. Hoppe UC, Erdmann E. Für die Kommission Klinische Kardiologie: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2001;

90: 218-237.

- 71.** Horwich TB, Hamilton MA, Fonarow GC. B-type natriuretic Peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 85-90.
- 72.** Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al.: ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines Committee to revise the 1995 guidelines for the evaluation and management of heart failure developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation endorsed by the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-2113.
- 73.** Hunt PJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C, Nicholls MG. Interactions of atrial and brain natriuretic peptides at pathophysiological levels in normal man. *Am J Physiol* 1995; 269: R1397-1403.
- 74.** Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol* 1997; 47: 287-296.
- 75.** Hynynen M, Kupari M, Salmenpera M, Tikkanen I, Heinonen J, Fyhrquist F, Totterman KJ. Hemodynamic effect of alpha-human atrial natriuretic peptide in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 11: 711-715.
- 76.** Imura H, Nakao K, Itoh H. The natriuretic peptide system in the brain: Implications in the central control of cardiovascular and neuroendocrine functions. *Front Neuroendocrinol* 1992; 13: 217-249.
- 77.** Itoh H, Nakao K. Natriuretic peptide system. *Nippon Rinsho* 1997; 55: 1923-1936.

- 78.** Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 742-748.
- 79.** Jamison RL, Canaan-Kühl S, Pratt R. The natriuretic peptides and their receptors. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 519-530.
- 80.** Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest* 1997; 57: 529-540.
- 81.** Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol* 1998; 274: F63-72.
- 82.** Jong P, Vowinckel E, Liu PP, et al. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1689-1694.
- 83.** Kambayashi Y., Nakao K., Itoh H., Hosoda K. Isolation and sequence determination of rat cardiac natriuretic peptide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; 163, 233-240.
- 84.** Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118: 131-139.
- 85.** Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino, RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998; 136: 205-212.

- 86.** Kato M, Kinugawa T, Omodani H, Osaki S, Ogino K, Hisatome I, Miyakoda H, Fujimoto Y. Augmented response in plasma atrial natriuretic peptide to dynamic exercise in patients with congestive heart failure. *Jpn Circ J* 1996; 60: 909-916.
- 87.** Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, Kugiyama K, Ogawa H, Okumura K, Ogawa Y, Nakao K. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996; 132: 101-107.
- 88.** Kinnunen P, Voulteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132: 1961-1970.
- 89.** Kinnunen P, Voulteenaho O, Uusimaa P, Ruskoaho H. Passive mechanical stretch releases atrial natriuretic peptide from rat ventricular myocardium. *Circ Res* 1992; 70: 1244-1253.
- 90.** Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. *Exp Med Surg* 1956; 14: 99-112.
- 91.** Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *Am J Med* 2004; 116: 363-368.
- 92.** Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide in dyspneic patients: an analysis from the Breathing Not Properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 838-844.
- 93.** Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K-I, Yasunari K, Akioka K, Tahara A, Toda I, Takeuchi K, Kurihara N, Takeda T. Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 1992; 92:

29-34.

- 94.** Koller KJ, Lowe DG, Bennet GL, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Goeddel DV. Selective activation of the B natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science* 1991; 252: 120-123.
- 95.** Kone BC. Molecular biology of Peptides and nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 429-441.
- 96.** Kudo T, Baird A. Inhibition of aldosterone production in the glomerulosa by atrial natriuretic factor. *Nature* 1984; 312: 756-757.
- 97.** La Villa G, Fronzaroli C, Lazzeri C, Bandinelli R, Vena S, Messeri G, Franchi F. Cardiovascular and renal effects of low dose brain natriuretic peptide infusion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1166-1171.
- 98.** La Villa G, Lazzeri C, Fronzaroli C, Franchi F, Gentilini P. The brain natriuretic peptide. [Il brain natriuretic peptide] *Ann Ital Med Int* 1995; 10: 233-241.
- 99.** Lang CC, Coutie WJ, Khong TK, Choy AMJ, Struthers AD. Dietary sodium loading increases plasma brain natriuretic peptide levels in man. *J Hypertens* 1991; 9: 779-882.
- 100.** Lazzeri C, La Villa G, Bisi G, Boddi V, Messeri G, Strazzulla G, Franchi F. Cardiovascular function during brain natriuretic peptide infusion in man. *Cardiology* 1995; 86: 396-401.
- 101.** Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M, Redfield MM, Burnett JC Jr. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail.* 2002; 8: 149-154.

- 102.** Levy D, Kenchaiah S, Larson M, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-1402.
- 103.** Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562.
- 104.** Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068-3072.
- 105.** Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NTproBNP für die Klinik. *Dtsch Arztebl* 2004; 100: A3314-3321.
- 106.** Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367-374.
- 107.** Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.
- 108.** Manios EG, Kalergis EM, Kanoupakis EM, Mavrakis HE, Kambouraki DC, Arfanakis DA, Vardas PE. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide predicts ventricular arrhythmogenesis in patients with ischemic cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Chest* 2005; 128: 2604-2610.
- 109.** Marchlinski FE, Gotlieb CD, Sarter B, Finkle J, Hook B, Calans D, Schwartzman D. ICD data storage: value in arrhythmia management. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16: 527-534.

- 110.** Marcus LS, Hart D, Packer M, Yushak M, Medina N, Danziger RS, et al. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation* 1996; 94: 3184-3189.
- 111.** Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 217-223.
- 112.** Matsumoto N, Akaike M, Nishiuchi T, Kawai H, Saito S. Different secretion profiles of atrial and brain natriuretic peptides after acute volume loading in patients with ischemic heart disease. *Acta Cardiol* 1997; 52: 261-272.
- 113.** McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997; 350: 829-833.
- 114.** McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Serum ANP and BNP correlate with LV dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 9-13.
- 115.** McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, et al. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2247-2252.
- 116.** McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-579.
- 117.** McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Circulation* 2002;

106: 416-422.

- 118.** McGregor A, Richards M, Espiner E, Yandle T, Ikram H. Brain natriuretic peptide administered to man: actions and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1103-1107.
- 119.** Mehra MR, Uber PA, Park MH, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1590-1595.
- 120.** MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-2007.
- 121.** Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. for the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators: Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883.
- 122.** Moss AJ. Dead is dead, but can we identify patients at increased risk for sudden cardiac death? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 659-660.
- 123.** Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318-1327.
- 124.** Mueller C; Scholer A; Laule-Kilian K; Martina B; Schindler C; Buser P; Pfisterer M; Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-654.
- 125.** Mueller C, Laule-Kilian K, Scholer A, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: Insights from a randomized comparison. *Kidney Int* 2005; 67: 278-284.

- 126.** Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S-I, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Obata K, Yasue H, Kambayashi Y, Inouye K, Imura H. 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* 1991; 87: 1402-1412.
- 127.** Nagase M, Katafuchi T, Hirose S, Fujita T. Tissue distribution and localization of natriuretic peptide receptor subtypes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1997; 15: 1235-1243.
- 128.** Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Kuribayashi S, Hamada S, Kakishita M, Nakanishi N, Takamiya M, Kunieda T, Matsuo H, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 202-208.
- 129.** Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Suga S-I, Ogawa Y, Saito Y, Shirakami G, Arai H, Jougasaki M, Imura H. Biosynthesis, secretion and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide. *Can J Physiol Pharmacol* 1991; 69: 1500-1506.
- 130.** Narang R, Cleland JG, Erhardt L et al. Mode of death in chronic heart failure. A request and proposition for more accurate classification. *Eur Heart J* 1996; 17: 1390-1403.
- 131.** Nicholson S, Richards M, Espiner E, Nicholls G, Yandle T. Atrial and brain natriuretic peptide response to exercise in patients with ischaemic heart disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20: 535-540.
- 132.** Noll B, Göke B, Simon B, Maisch B. Cardiac natriuretic peptide hormones during artificial cardiac pacemaker stimulation and left heart catheterization. *Clin Invest* 1992; 70: 1057-1060.

133. Norman JA, Little DD, Bolgar M, Di Donato D. Degradation of brain natriuretic peptide by neutral endopeptidase: species specific sites of proteolysis determined by mass spectrometry. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 175: 22-30.
134. Nussenzveig DR, Lewicki JA, Maak T. Cellular mechanisms of the clearance function of type C receptors of atrial natriuretic factor. *J Biol Chem* 1990; 265: 20952-20958.
135. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658.
136. Pascale P, Tafe P, Regamey C, Kappenberger L, Fromer M. Reduced ejection fraction after myocardial infarction: is it sufficient to justify implantation of a defibrillator? *Chest* 2005; 128: 2626-2632.
137. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the survival and ventricular enlargement study. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677.
138. Pidgeon GB, Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Yandle TG, Frampton C. Differing metabolism and bioactivity of atrial and brain natriuretic peptides in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 906-913.
139. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. For the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
140. Pratt CM, Greenway PS, Schoenfeld MH, Hibben ML, Reiffel JA. Exploration of the precision of classifying sudden cardiac death.

Implications for the interpretation of clinical trials. *Circulation* 1996; 93: 519-524.

- 141.** Pulignano G, Del Sindaco D, Tavazzi L, et al. Clinical features and outcomes of elderly outpatients with heart failure followed up in hospital cardiology units: data from a large nationwide cardiology database (IN-CHF Registry). *Am Heart J* 2002; 143: 45-55.
- 142.** Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Frampton CM, Nicholls MG, Richards AM. Comparative bioactivity of atrial and brain natriuretic peptides in an ovine model of heart failure. *Clin Sci* 1997; 92: 159-165.
- 143.** Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
- 144.** Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976-982.
- 145.** Richards AM, Crozier IG, Holmes SJ, Espiner EA, Yandle TG, Frampton C. Brain natriuretic peptide: natriuretic and endocrine effects in essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 163-170.
- 146.** Richards AM. Atrial natriuretic factor administered to humans. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: 69-74.
- 147.** Rodeheffer RJ. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure: good to go in 2004? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 740-749.
- 148.** Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005; 353: 1471-1480.

- 149.** Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 581-585.
- 150.** Sigurdsson A, Arntorp O, Gundersen T, et al. Neurohumoral activation in patients with mild or moderately severe congestive heart failure and effects of ramipril. The Ramipril Trial Study Group. *Br Heart J* 1994; 72: 422-427.
- 151.** Solomon LR, Atherton JC, Bobinski H, Hillier V, Green R. Effect of low dose infusion of atrial natriuretic peptide on renal function in man. *Clin Sci* 1988; 75: 403-410.
- 152.** Steele IC, McDowell G, Moore A, Campbell NP, Shaw C, Buchanan KD, Nicholls DP. Responses of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal subjects. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 270-276.
- 153.** Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 35: 914-923.
- 154.** Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
- 155.** Sudoh T, Maekawa K, Kojima M, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159: 1427-1434.
- 156.** Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155: 726-732.

- 157.** Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): A new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168: 863-870.
- 158.** Suga S, Nakao K, Hosoda , Mukoyama M, Ogawa Y, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Kambayashi Y, Inouye K, Imura H. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992; 130: 229-239.
- 159.** Takami Y, Horio T, Iwashima Y, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 420-428.
- 160.** Tamura N, Ogawa Y, Yasoda A, Itoh H, Saito Y, Nakao K. Two cardiac natriuretic peptide genes (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) are organized in tandem in the mouse and human genomes. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1811-1815.
- 161.** Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4239-4244.
- 162.** Tan LB, Jalil JE, Pick R, Janicki JS, Weber KT. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res* 1991; 69: 1185-1195.
- 163.** Tapanainen JM, Lindgren KS, Makikallio TH, Vuolteenaho O, Leppaluoto J, Huikuri HV. Natriuretic peptides as predictors of non-sudden and sudden cardiac death after acute myocardial infarction in the beta-blocking era. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 757-763.
- 164.** Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.

- 165.** Terada Y, Moriyama T, Martin BM, Knepper MA, Garcia-Perez A. RT-PCR microlocalization of mRNA for guanylyl cyclase-coupled ANF receptor in rat kidney. *Am J Physiol* 1991; 261: F1080-1087.
- 166.** The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-256.
- 167.** The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- 168.** Tikkanen I, Fyhrquist F, Metsarinne K, Leidenius R. Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet* 1985; 2: 66-69.
- 169.** Tomaselli GF, Zipes DP. What causes sudden death in heart failure? *Circ Res* 2004; 95: 754-763.
- 170.** Verma A, Kilicaslan F, Martin DO, Minor S, Starling R, Marrouche NF, Almahammed S, Wazni OM, Duggal S, Zuzek R, Yamaji H, Cummings J, Chung MK, Tchou PJ, Natale A. Pre-implantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies. *Heart* 2006; 92: 190-195.
- 171.** Wang CS, J. FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA*. 2005; 294: 1944-1956.
- 172.** Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2003; 108: 13-16.
- 173.** Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic

peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594-600.

- 174.** Wei C-M, Heublein DM, Perrella MA, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CGA, Edwards WD, Schaff HV, Burnett JC. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004-1009.
- 175.** Weidmann P, Hasler L, Gnädiger MP, Lang RE, Uehlinger DE, Shaw S, Rascher W, Reubi FC. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J Clin Invest* 1986; 77: 734-742.
- 176.** White HD, Aylward PE, Huang Z, et al. Mortality and morbidity remain high despite captopril and/or Valsartan therapy in elderly patients with left ventricular systolic dysfunction, heart failure, or both after acute myocardial infarction: results from the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Circulation* 2005; 112: 3391-3399.
- 177.** Wilkins MR, Unwin RJ, Kenny AJ. Endopeptidase-24.11 and its inhibitors: Potential therapeutic agents for edematous disorders and hypertension. *Kidney Int* 1993; 43: 273-285.
- 178.** Wu AH, Packer M, Smith A, Bijou R, Fink D, Mair J, Walentin L, Johnston N, Feldcamp CS, Haverstick DM, Ahnadi CE, Grant A, Despres N, Bluestein B, Ghani F. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study. *Clin Chem* 2004; 50: 867-873.
- 179.** Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, Fisher S, Holmes S, Espiner EA. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 76: 832-838.
- 180.** Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. 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* 1994; 90: 195-203.

- 181.** Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469.
- 182.** Yusuf S, Pitt B. A lifetime of prevention. The case of heart failure. *Circulation* 2002; 106: 2997-2998.
- 183.** Zellner C, Protter AA, Ko E, Pothireddy MR, DeMarco T, Hutchison SJ et al. Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart and Circ Physiol* 1999; 276: H1049-1057.
- 184.** Zhao J, Ardaillou N, Lu CY, Placier S, Pham P, Badre L, Cambar J, Ardaillou R. Characterization of C-type natriuretic peptide receptors in human mesangial cells. *Kidney Int* 1994; 46: 717-725.
- 185.** Zhu WX, Johnson SB, Brandt R, Burnet J, Packer DL. Impact of volume loading and load reduction on ventricular refractoriness and conduction properties in canine congestive heart failure. *J Am Col Cardiol* 1997; 30: 825-833.
- 186.** Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002; 105: 1387-1393.

7.1 Abkürzungsverzeichnis

ANP	atriales natriuretisches Peptid
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid (Brain natriuretic peptide)
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HTx	Herztransplantation
ICD	implantierbarer Cardioverter/Defibrillator
LSB	Linksschenkelblock (kompletter)
LV	linksventrikulär
LVEDD	linksventrikulär enddiastolischer Diameter
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NPR-A	natriuretic peptide receptor type-A
NPR-B	natriuretic peptide receptor type-B
NPR-C	natriuretic peptide receptor type-C
NYHA	New York Heart Association
NT-pro BNP	N-terminal pro B-Typ natriuretisches Peptid
ROC-Kurven	Receiver Operator Characteristic-Kurven
VF	ventrikuläres Flimmern
VT	ventrikuläre Tachykardien

7.2 Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Aumüller, Austermann, Bach, Basler, Baum, Barth, Behr, Berger, Bertalanffy, Bien, Christ, Christiansen, Czubayko, Daut, Dodel, Donner-Banzhof, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Feliciani, Feuser, Fuchs, Geks, Geus, Görg, Gress, Grimm, Gudermann, Gotzen, Happel, Haverhagen, Hellinger, Hertl, Herrmann-Lingen, Hesse, Hinrichs, Hofmann, Hoyer, Jungclas, Kann, Kern, Klaus, Klenk, Klose, Koolman, Köhler, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lang, Lammel, Lohoff, Max, Maier, Maisch, Meyer, Moll, Moosdorf, Mutters, Müller, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Renz, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Schulz, Seitz, Seyberth, Simon, Steiniger, Suske, Vogelmeier, Vogt, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilke, Wulf, Zielke.

7.3 Danksagung

Meinem wissenschaftlichen Betreuer, Herrn PD Dr. med. Michael Christ gebührt mein herzlichster Dank für die Themenstellung, die kompetente Betreuung und Unterstützung, die das Gelingen dieser Arbeit ermöglichte.

Herrn Prof. Dr. med. B. Maisch möchte ich danken für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit in der Abteilung für Kardiologie.

Weiterhin möchte ich Herrn Prof. Dr. med. W. Grimm danken für seine konstruktive Kritik und Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Ebenfalls geht mein Dank an Fr. Herzum für die Auswertung der Proben sowie Fr. Krombacher für den Beistand bei der Laborarbeit.

Besonders möchte ich mich bei meinen Eltern und Geschwistern für die Unterstützung und Aufmunterung während der gesamten Zeit bedanken. Des Weiteren bedanke ich mich bei Theresia und Yulia für die Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit und bei meinen Freunden für die Durchsicht dieser Arbeit.