

Diplomarbeit

**Evaluierung des Biomarkers Myeloperoxidase als  
Diagnose- und Verlaufskontrollmarker bei  
Patienten mit Herzinsuffizienz**

eingereicht von

**Dominik Födinger**

Geb.Dat.: 03.10.1986

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Kardiologie**

und am

**Klinischem Institut für Medizinische und Chemische**

**Labordiagnostik**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr. med. Albrecht Schmidt**

**Mag. Sieglinde Zelzer**

November 2013

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 13.11.2013

*Unterschrift*

### **Gleichheitsgrundsatz**

Um die Lesbarkeit der vorliegenden Arbeit zu erleichtern, wurde generell auf die Auftrennung in eine männliche und weibliche Form verzichtet und nur das generische Maskulinum verwendet. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass sich die Formulierungen auf beide Geschlechter beziehen.

## Danksagungen

An erster Stelle möchte ich mich bei meinen beiden Betreuern **Sieglinde Zelzer** und **Albrecht Schmidt** für das Ermöglichen der Arbeit an diesem aktuellen, wichtigem und vor allem interessanten Forschungsgebiet bedanken. Ihr großer Einsatz und die Hilfestellungen, die für Sie beide mit vielen Arbeitsstunden verbunden waren, weckten mein wissenschaftliches Interesse an diesem Thema und ermöglichten mir das Abschließen meines Studiums mit dieser Diplomarbeit – herzlichen Dank dafür!

Für die Korrekturlesungen möchte ich mich bei meinen Freunden **Ursi Reiter** (Fachbereich Englisch), **Michael Weißl** (Fachbereich Chemie) und **Lukas Kopaunik** (Fachbereich Humanmedizin) bedanken.

Zunächst ein großes Dankeschön an alle Lehrenden der Meduni-Graz, an alle Studienkollegen und Arbeitskollegen, die mich durch die teils stürmischen Wogen des Studiums begleitet haben, sowie an alle Freunde und Verwandten, die mir in dieser Zeit beistanden.

Besondere Ehre gebührt meinen Eltern **Elisabeth** und **Karl**, die mir mit ihrer großzügigen Unterstützung das Studium überhaupt erst ermöglicht haben. Ihr habt mich mit viel Verständnis, Geduld und eurer Lebenserfahrung unterstützt und habt mich mit viel Vertrauen den für mich richtig erscheinenden Weg gehen lassen – Danke Mama, Danke Papa!

Abschließend möchte ich mich noch bei einem ganz besonderen Menschen bedanken. Danke für die jahrelange Geduld, für die treue Unterstützung und die liebevolle Motivation – Danke dass du für mich da bist Verena!

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Herzinsuffizienz ist ein komplexes Syndrom, dem eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt. Für die Diagnose und Therapie sind Biomarker als Surrogatparameter von zentraler Bedeutung. Hiervon haben derzeit die natriuretischen Peptide die größte klinische Relevanz. Eine Erhöhung des Biomarkers Myeloperoxidase (MPO) konnte in vielen Studien mit kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Weitere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen Höhe der MPO und dem Outcome von Patienten mit Herzinsuffizienz (HI) hinsichtlich Mortalität und Hospitalisierungen. Ziel der vorliegenden Pilot- Studie war es, erste Erkenntnisse über die Höhe der MPO-Aktivität in einem unselektionierten Patientkollektiv mit systolischer Herzinsuffizienz zu gewinnen. Ferner wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der MPO und etablierten Markern wie NT-proBNP und EF bzw. klinisch relevanten Endpunkten, wie NYHA-Klassifikation, Hospitalisierungsrate und Mortalität besteht.

**Material und Methoden:** Insgesamt wurde bei 216 Patienten, die an der Herzinsuffizienzambulanz des Universitätsklinikums LKH Graz im Zeitraum von 16.12.2011 bis zum 13.04.2012 untersucht wurden, die MPO im Rahmen von Routineblutentnahmen mitbestimmt.

Sämtliche in die Studie eingeschlossenen Parameter dieser Patienten wurden retrospektiv erhoben, in einer „IBM SPSS Statistics 20“ Datenbank gesammelt und mittels deskriptiver Statistik analysiert.

**Ergebnisse:** Es konnte kein eindeutiger Zusammenhang zwischen im EDTA-Plasma gemessener MPO und den bisherigen Verlaufskontrollmarkern wie NT-proBNP, NYHA-Klassifikation oder EF mit den hier angewandten statistischen Methoden beim betreffenden Studienkollektiv hergestellt werden. Weiters konnte keine Verbindung zwischen erhöhter MPO und Mortalität, beziehungsweise Hospitalisierungsrate innerhalb des Studienzeitraumes nachgewiesen werden.

**Schlussfolgerungen:** Um eine genauere Aussage über die Bedeutung der Myeloperoxidase als Verlaufs- und Kontrollmarker treffen zu können, erscheinen

weitere Untersuchungen an einem näher definierten Studienkollektiv über einen längeren Zeitraum notwendig.

## Abstract

**Background:** Heart failure is a complex syndrome, which is based on cardiac dysfunction. Biomarkers are essential for diagnosis and therapy of this disease. Among a variety of markers, natriuretic peptides are the most frequently used and represent the “gold standard”. Many studies implicate that an increase of the biomarker Myeloperoxidase (MPO) was associated with the severity of several cardiovascular diseases. Other studies point out that MPO levels might be predictive for hard clinical endpoints like mortality and hospitalisation in patients with heart failure. This thesis assesses whether MPO concentrations are elevated in heart failure patients in the outpatient-department of the LKH University Hospital Graz within one year. Furthermore, MPO-levels were tested for association with routine diagnostic parameters such as NT-proBNP, ejection fraction, NYHA-classification as well as hospitalisation and mortality.

**Material and methods:** For this thesis a research had been conducted in the period from 16<sup>th</sup> of December, 2011 and 13<sup>th</sup> of April, 2012. Altogether 216 patients from the heart failure outpatient-department of the LKH University Hospital Graz were examined. MPO was additionally determined in routinely acquired blood samples for standard parameters.

All parameters for this study have been raised retrospectively, collected in a “IBM SPSS Statistics 20” database and analysed with the help of descriptive statistics.

**Results:** This thesis could only demonstrate individual moderate increases of MPO in some but not all heart failure patients. There was no significant association between established diagnostic and prognostic markers (e.g. NT-proBNP, EF, and NYHA-classification) and the MPO levels measured in the EDTA-plasma. In addition, there was no clear evidence to support an association between increased MPO-levels and mortality or hospitalisation rate within the research period.

**Conclusion:** This thesis failed to show a potential diagnostic or prognostic benefit of MPO in patients suffering from systolic heart failure. Clearly, the current pilot study is limited by the small sample size and its relatively short follow-up period.

Larger studies are warranted to clarify the role of MPO as a biomarker in heart failure.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	v
Inhaltsverzeichnis .....	vii
Glossar und Abkürzungen .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	xi
Tabellenverzeichnis .....	xii
1 Einleitung .....	1
1.1 Grundlagen der Herzinsuffizienz .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Formen der HI .....	3
1.1.3 Einteilung .....	4
1.1.4 Ätiologie .....	6
1.1.5 Epidemiologie und Prognose .....	7
1.1.6 Therapie der chronischen HI .....	8
1.2 Grundlagen der Myeloperoxidase .....	11
1.2.1 Vorkommen, Aufbau und Funktion .....	11
1.2.2 Katalytische Aktivität der MPO .....	13
1.2.3 Extrakatalytische Eigenschaften der MPO .....	15
1.3 Zusammenhang der Myeloperoxidase mit der Herzinsuffizienz .....	16
1.3.1 Bedeutung der MPO für das kardiovaskuläre System .....	16
1.3.2 Zusammenhang zwischen MPO und HI .....	19
2 Material und Methoden .....	21
2.1 Patientengut .....	21
2.2 Durchführung der Arbeit .....	21
2.3 Bestimmung der MPO .....	22
2.4 Hinweise zu statistischen Verfahren und Gruppierungen .....	22
2.4.1 Myeloperoxidase .....	22
2.4.2 NT-proBNP .....	22
2.4.3 Ejektionsfraktion .....	23
2.4.4 NYHA-Klassifikation .....	23
2.4.5 Dekompensationen, Mortalität .....	24
3 Ergebnisse – Resultate .....	25
3.1 Ergebnisse zur Epidemiologie .....	25
3.1.1 Häufigkeiten Geschlecht und Alter betreffend .....	25
3.1.2 Häufigkeiten von Dekompensationen und Mortalität .....	27
3.2 Myeloperoxidase .....	28
3.2.1 Geschlechtsunterschiede der MPO .....	28
3.2.2 MPO und Alter der Patienten .....	30
3.3 NT-proBNP .....	31
3.4 Ejektionsfraktion .....	34

3.4.1	Geschlechtsunterschiede der EF .....	34
3.4.2	Altersunterschied EF .....	35
3.5	NYHA .....	36
3.6	MPO im Vergleich .....	38
3.6.1	MPO und NT-proBNP .....	38
3.6.2	MPO und Ejektionsfraktion .....	39
3.6.3	MPO und NYHA-Klassifikation.....	41
3.6.4	MPO bei Dekompensationen binnen 4 Wochen .....	42
3.6.5	MPO bei Dekompensationen binnen 1 Jahr .....	42
3.6.6	MPO und Mortalität.....	43
4	Diskussion.....	44
4.1	MPO .....	44
4.2	MPO im Vergleich .....	45
4.2.1	MPO und NT-proBNP.....	45
4.2.2	MPO und Ejektionsfraktion .....	46
4.2.3	MPO und NYHA-Klassifikation.....	46
4.2.4	MPO im Vergleich mit Dekompensationen und Mortalität.....	47
4.2.5	Conclusio .....	48
	Literaturverzeichnis .....	49

## Glossar und Abkürzungen

ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme- Hemmer
ACS	akutes Koronarsyndrom
ADEPT	Doppler Echocardiography for Prognosis and Therapy study
AHA	American Heart Association
AT <sub>1</sub> -Antagonist	Angiotensinrezeptor-Antagonist
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic Peptide
Cl <sup>-</sup>	Chlorid
CMIA	Chemiluminescent microparticle immunoassay
CRP	C-reaktives Protein
CRT	„cardiac resynchronisation therapy“, kardiale Resynchronisationstherapie
e <sup>-</sup>	Elektron
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EF	Ejektionsfraktion
H <sup>+</sup>	Wasserstoff
H <sub>2</sub> O	Wasser
HADS	hospital anxiety and depression scale
HI	Herzinsuffizienz
H-ISDN	Hydralazin-Isosorbiddinitrat
HO <sub>2</sub>	Wasserstoffperoxid
HOCL	Hypochlorsäure
I	Iodid Ion
ICD	implantierbarer Kardioverter/Defibrillator
kDa	kilo-Dalton
kg/m <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratmeter, Einheit des BMI
KHK	koronare Herzkrankheit
MACE	major adverse cardiovascular events
MAX	Maximum
MCI	Myokardinfarkt
mg	Milligramm

MIN	Minimum
ml	Milliliter
MPO	Myeloperoxidase
MRA	Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten
MW	Mittelwert
ng	Nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
NO <sub>2</sub>	Stickstoffdioxid
NO <sub>2</sub> Tyr	Nitrotyrosin
NT-proBNP	B-type brain natriuretic peptide
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
pg	Pikogramm
RR	Blutdruck
STABW	Standardabweichung
Tyr	Tyrosin
USKG	Ultraschallkardiographie
VAD	„ventricular assist device“, ventrikuläre Unterstützungssysteme

## Abbildungsverzeichnis

Abb.1: Dreidimensionale Struktur der homodimeren Myeloperoxidase.....	11
Abb. 2: Oxidation von $\text{Cl}^-$ und $\text{H}^+$ zu HOCL .....	13
Abb. 3: Alternativer Reaktionsweg über Compound-II.....	14
Abb. 4: Oxidation von Tyrosin zum Tyrosinradikal .....	14
Abb. 5: Anzahl der Patienten, Gruppiert nach Alter und Geschlecht.....	25
Abb. 6: MPO-Werte, einfaches Punktdiagramm.....	28
Abb. 7: Anzahl der Patienten aufgeteilt nach MPO- Mittelwert und Geschlecht ...	29
Abb. 8: Anzahl der Patienten in NT-proBNP Gruppen.....	32
Abb. 9: EF nach Geschlecht.....	34
Abb. 10: Patienten in NYHA-Klassen .....	36
Abb. 11: MW MPO in NT-proBNP Gruppen .....	38
Abb. 12: MW MPO in Schweregraden nach EF eingeteilt .....	39
Abb. 13: MW MPO in NYHA-Klassen .....	41

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Typische Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz.....	1
Tab. 2: Voraussetzung zur Diagnose der systolischen Herzinsuffizienz .....	2
Tab. 3: Voraussetzungen zur Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz .....	2
Tab. 4: Einteilung der Herzinsuffizienz .....	3
Tab. 5: NYHA Klassifikation .....	4
Tab. 6: AHA Klassifikation .....	5
Tab. 7: Ätiologie der Herzinsuffizienz .....	7

# 1 Einleitung

## 1.1 Grundlagen der Herzinsuffizienz

### 1.1.1 Definition

Herzinsuffizienz (HI) kann als struktur- oder funktionsbedingte Einschränkung des Herzens definiert werden, die Gewebe adäquat mit Sauerstoff - gemäß dem metabolischen Bedarf - zu versorgen [1]. In anderen Worten kann man HI als Syndrom mit einem Missverhältnis zwischen vom Herz geförderter Blutmenge und Blutbedarf des Organismus erklären [2].

Dieses Syndrom kann mit typischen Symptomen und klinischen Zeichen wie Luftnot, Knöchelödemen oder Müdigkeit, sowie einem erhöhten Jugularvenenpuls, Rasselgeräuschen bei der Lungenauskultation oder Verlagerung des Herzspitzenstoßes einhergehen [3].

---

<b>Typische</b>	Luftnot, Knöchelödeme, Müdigkeit
-----------------	----------------------------------

**Symptome:**

<b>Typische Zeichen:</b>	erhöhter Jugularvenenpuls, Rasselgeräusche über der Lunge, Verlagerung des Herzspitzenstoßes
--------------------------	--

---

Tab. 1: typische Symptome und Zeichen der HI [3]

Die genaue Kenntnis der Ursache ist für die Entscheidung über die Therapie der Herzinsuffizienz ausschlaggebend. Bei Klappenschäden kann eine chirurgische Intervention notwendig sein, während bei linksventrikulärer systolischer Dysfunktion die pharmakologische Therapie im Vordergrund steht. Die linksventrikuläre Funktionseinschränkung kann in eine Form mit reduzierter Ejektionsfraktion (EF) (oder systolischer HI), oder in eine Form mit erhaltener Ejektionsfraktion (oder diastolischer HI) eingeteilt werden. Typische Symptome, typische Zeichen sowie eine verminderte linksventrikuläre EF sind die drei Grundvoraussetzungen zur Diagnose einer systolischen HI [3].

---

**Diagnose der HI mit reduzierter Ejektionsfraktion (systolische HI) beruht auf folgenden drei Voraussetzungen:**

Typische Symptome der HI
Typische Zeichen der Herzinsuffizienz
Verminderte linksventrikuläre EF

Tab. 2: Voraussetzung zur Diagnose der systolischen HI [3]

Typische Symptome und typische Zeichen einer HI, sind genauso wie bei der systolischen HI, Grundvoraussetzungen für die Diagnose einer HI mit erhaltener EF – auch diastolische Herzinsuffizienz genannt. Unter Abwesenheit einer linksventrikulären Dilatation sollte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erhalten oder allenfalls geringgradig eingeschränkt sein (EF > 55%). Weiters muss eine strukturelle Herzerkrankung und/oder eine diastolische Dysfunktion existieren [3].

---

**Diagnose der HI mit erhaltener Ejektionsfraktion (diastolische HI) beruht auf folgenden vier Voraussetzungen:**

Typische Symptome der HI
Typische Zeichen der Herzinsuffizienz
Normale oder leicht verminderte linksventrikuläre EF und Abwesenheit einer linksventrikulären Dilatation
Relevante strukturelle Herzerkrankung (linksventrikuläre Hypertrophie/ links-atriale Vergrößerung) und/oder diastolische Dysfunktion

Tab. 3: Voraussetzungen zur Diagnose der diastolischen HI [3]

### 1.1.2 Formen der HI

Um die HI zu verstehen sind verschiedene Begriffe und Einteilungsversuche unternommen worden. Im folgendem wird die Einteilung nach „Herold Innere Medizin“ erklärt:

<b>HZV:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Low-output-failure</li><li>• High-output-failure</li></ul>
<b>Betr. Kammer:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Links-</li><li>• Rechts-</li><li>• Globalherzinsuffizienz</li></ul>
<b>Zeitl. Verlauf:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Akute HI</li><li>• Chronische HI</li></ul>
<b>Nach Pathophysiologie:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Systolische HI</li><li>• Diastolische HI</li></ul>

Tab. 4: Einteilung der HI [4]

Zum einen lässt sich die HI dem Herzzeitvolumen (HZV) folgend in „low-output-failure HI“ und „high-output-failure HI“ einteilen. Während es sich bei ersterem um ein Vorwärtsversagen mit verringertem HZV handelt, besteht bei zweiterem ein Blut- bzw. O<sub>2</sub>-Mangel in der Peripherie trotz normalem oder erhöhtem HZV durch z.B. Anämie.

Der bevorzugt betroffenen Kammer nach lässt sich eine Links,- Rechts- oder Globalherzinsuffizienz unterscheiden. Die Rechtsherzinsuffizienz ist dabei die seltenste Form.

Dem zeitlichen Verlauf nach kann man die HI in eine akute Form, die sich binnen Stunden oder Tagen entwickelt, oder in eine chronische HI, die sich im Verlauf von Monaten oder Jahren entwickelt einteilen.

Der Pathophysiologie folgend existieren eine systolische HI mit Kontraktionsstörung und eine diastolische HI mit verminderter Dehnbarkeit und Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels, die auch kombiniert auftreten können. Bradykarde oder tachykarde Rhythmusstörungen unterschiedlicher Ätiologie können ebenfalls zu HI führen [4].

### 1.1.3 Einteilung

Die subjektive Belastbarkeit der Patienten mit HI kann anhand der New York Heart Association in vier Schweregrade eingeteilt werden.

<b>NYHA Klasse I:</b>	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
<b>NYHA Klasse II:</b>	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; bei normaler körperlicher Aktivität kommt es zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
<b>NYHA Klasse III:</b>	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Beschwerdefreiheit unter Ruhebedingungen; aber bereits bei geringer physischer Aktivität Auftreten von Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen.
<b>NYHA Klasse IV:</b>	Unfähigkeit, physische Aktivitäten ohne Beschwerden auszuüben. Symptome unter Ruhebedingungen können vorhanden sein. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden.

Tab. 5: NYHA Klassifikation [3]

Patienten in Klasse I weisen unter normaler körperlicher Belastung keine Symptome der HI auf. In Klasse II kommt es unter Körperlicher Belastung zu Luftnot, Müdigkeit oder Palpitationen - unter Ruhebedingungen besteht Beschwerdefreiheit. In Klasse III besteht bereits eine deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Schon bei geringer psychischer und physischer Belastung kommt es zu den gleichen Symptomen wie bei den Patienten in Klasse II unter starker Belastung. Bei Klasse IV können diese Symptome bereits in Ruhe auftreten - es besteht keine Möglichkeit eine körperliche Aktivität ohne Beschwerden auszuüben. Jegliche körperliche Aktivität führt zur Zunahme der Beschwerden [3].

Die Klassifikation der New York Heart Association eignet sich vor allem zur Verlaufskontrolle der chronischen Herzinsuffizienz und kann sich kontinuierlich verschlechtern, aber auch durch adäquate Therapie verbessern - insbesondere nach akuten Dekompensationen. Auf dem Kardiovaskulärem Kontinuum basierend (aufgrund von Risikofaktoren kommt es über Atherosklerose zu Myokardischämien und folgend zu Einschränkung der Kontraktilität, die letztlich in der chronischen HI endet) führte die American Heart Association eine eigene Stadieneinteilung ein.

---

**AHA Stadium A:** Hohes Risiko für eine HI, keine strukturelle Herzerkrankung oder Symptome.

Bsp.: Patienten mit arteriellem Hypertonus, KHK, positiver Familienanamnese

**AHA Stadium B:** Strukturelle Herzerkrankung ohne Symptome.

Bsp.: Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt (MCI), Herzklappenerkrankungen, linksventrikulärer systolischer Dysfunktion

**AHA Stadium C:** Strukturelle Herzerkrankung mit vorliegenden oder ehemals vorgelegenen Symptomen einer HI.

Bsp.: bekannte strukturelle Herzerkrankung, Luftnot, Belastungseinschränkung

**AHA Stadium D:** Therapierefraktäre HI, die spezielle Interventionen erforderlich macht.

Bsp.: Patienten mit Symptomen unter Therapie bei geringer Belastung, Patienten die nicht aus dem Krankenhaus entlassen werden können.

---

Tab. 6: AHA Klassifikation [5]

In Stadium A werden Patienten zusammengefasst die keine strukturelle Herzerkrankung oder Symptome, jedoch ein hohes Risiko für die Entstehung einer HI haben. Patienten ohne Symptome, die aber bereits von einer strukturellen Herzkrankheit, wie zum Beispiel nach abgelaufenem MCI, Herzklappenerkrankungen oder linksventrikulärer systolischer Dysfunktion betroffen sind, fallen in Stadium B. Hat oder hatte der Patient jemals Symptome

einer HI wird er Stadium C zugerechnet. Sind die Symptome therapierefraktär, oder sind spezielle Interventionen notwendig, fällt der Patient in Stadium D [5].

### 1.1.4 Ätiologie

Eine Herzinsuffizienz kann viele verschiedenen Ursachen haben. Die häufigsten sind Hypertonie und die koronare Herzkrankheit (KHK) [4]. Folgende Tabelle schlüsselt die Ätiologie lt. „Harrison Innere Medizin“ auf [6]:

<b>Verminderte EF (40%):</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• KHK, MCI, Myokardischämie</li><li>• Chronische Drucküberbelastung: Bluthochdruck, obstruktive Klappenerkrankungen</li><li>• Chron. Volumenüberbelastung: Klappenerkrankungen mit Regurgitation, Intrakardialer Shunt, Extrakardialer Shunt</li><li>• Nicht ischämische dilatative Cardiomyopathie</li><li>• Familiäre genetische Störung</li><li>• Infiltrative Störungen</li><li>• Toxischer/drogeninduzierter Schaden</li><li>• Metabolische Störungen</li><li>• Viral</li><li>• Störungen von Herzfrequenz und Rhythmus: Bradyarrhythmien, Tachyarrhythmien</li></ul>
<b>Erhaltene EF:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Pathologische Hypertrophie: primär hypertrophe Cardiomyopathien, sekundär (Bluthochdruck)</li><li>• Alter</li><li>• Restriktive Cardiomyopathie: infiltrative Störungen (Amyloidose, Sarkoidose), Speicherkrankheiten (Hämochromatose)</li><li>• Fibrose</li><li>• Endomyokardiale Störungen</li></ul>

<b>Pulmonale</b>	• Cor pulmonale
<b>Herzkrankheit:</b>	• Pulmonale Klappendysfunktion
<b>Zustände mit hohem Auswurf:</b>	• Metabolische Störungen: Hyperthyreose, Ernährungsstörungen (Beriberi) • Exzessive Bluttransfusionen: systemische AV-Shunts, chron. Anämie

Tab. 7: Ätiologie lt. Harrison Innere Medizin auf [6]

### 1.1.5 Epidemiologie und Prognose

Im Jahr 2012 hatten laut Statistik Austria 37,0% der verstorbenen Männer und 47,8% der verstorbenen Frauen eine Kardiovaskuläre Erkrankung als Todesursache. In absoluten Zahlen ausgedrückt bedeutet dies, dass 2012 in Österreich 33.931 Menschen - von insgesamt 79.436 Verstorbenen - an den Folgen einer Herz-Kreislaufkrankung, zu denen die HI zu rechnen ist, gestorben sind [7]. Bei einer Neuerkrankungsrate von 16.000 jährlich, lebten 2008 ungefähr 160.000 Menschen in Österreich mit der Diagnose HI [8]. Im Herzinsuffizienz Register Austria wurden in den Jahren 2006 bis 2009 1648 Patienten mit chronischer HI prospektiv erfasst. Im 1-Jahres-Follow-up ( $\pm$  3 Monate) waren bei 9,6% der Patienten stationäre Aufnahmen auf Grund von Dekompensationen notwendig. Die Mortalität betrug 10,3%. Die HI ist somit eine schwere Erkrankung, die sich durch häufige Krankenhausaufenthalte bedingt durch kardiale Dekompensationen zu einem bedeutenden Gesundheitsproblem mit hohem Kostenaufwand für das Gesundheitssystem entwickelt hat [9].

Starke Prädiktoren für eine ungünstige Prognose bei der HI sind vor allem hohes Alter, das Vorhandensein einer KHK, Auftreten von komplexen ventrikulären Arrhythmien, ein niedriger Blutdruck (RR) und Belastungssymptomatik einer NYHA III oder IV entsprechend. Ein erhöhtes NT-proBNP ist genauso wie eine Hyponatriämie ein Laborparameter mit starker Aussagekraft hinsichtlich einer ungünstigen Prognose. Die Hämodynamik betreffend ist hier noch gesondert eine niedrige Ejektionsfraktion (EF) als ungünstiger Prognoseparameter zu nennen [3].

### **1.1.6 Therapie der chronischen HI**

Die Behandlungsziele der chronischen Herzinsuffizienz beinhalten die Senkung der Sterblichkeit, Verminderung der Krankheitsprogression, Beschwerdeverbesserung, Senkung der Hospitalisierungsrate und die Reduktion von möglicherweise vorliegenden Komorbiditäten. Durch eine frühzeitige Behandlung kausaler Erkrankungen kann dem Entstehen einer HI präventiv vorgebeugt werden. Bei jedem Patienten mit HI soll zuerst die Ursache der Herzinsuffizienz durch kausale Therapieansätze (operativ, katheterinterventionell, medikamentös) behandelt werden. Folgend wird die Therapie der chronischen HI, nach den Leitlinien der „Deutschen Gesellschaft für Kardiologie“ beschrieben [3].

#### **1.1.6.1 Nicht-medikamentöse Therapie und Verhaltensempfehlungen**

In erster Linie muss auf die Wichtigkeit von nicht-medikamentösen Therapien und Verhaltensempfehlungen für Patienten hingewiesen werden. Diese beinhalten die tägliche Gewichtskontrolle mit flexibler Einnahme von Diuretika, begrenzte Kochsalzzufuhr (kein Nachsalzen), Limitierung der Flüssigkeitszufuhr auf 1,5–2 l pro Tag bei schwerer HI, Begrenzung des Alkoholkonsums bzw. Alkoholabstinenz bei alkoholinduzierter HI, Gewichtsreduktion bei einem BMI von über 30 kg/m<sup>2</sup>, Nikotinkarenz, Pneumokokken- und jährliche Grippeimpfung, Bewegungstraining bei Patienten mit stabiler HI bzw. regelmäßige moderate Aktivität bei allen Patienten mit HI, keine langen Flugreisen oder Reisen in große Höhe (>2000 m) beziehungsweise Reisen in Gegenden mit extremen klimatischen Bedingungen, adäquate Therapie eines evtl. bestehenden Schlafapnoe-Syndroms und Beachtung depressiver Symptome sowie ggf. Einleitung einer entsprechenden Therapie [3].

#### **1.1.6.2 Medikamentöse Therapie:**

Alle Patienten mit einer symptomatischen, systolischen HI sollten zur medikamentösen Therapie einen ACE-Hemmer erhalten, bzw. einen Angiotensinrezeptor-Antagonist (AT<sub>1</sub>-Antagonist) wenn sie ACE-Hemmer nicht

vertragen. Beide Substanzgruppen können die Hospitalisierungsrate und die Mortalität senken.

Beispiele für ACE-Hemmer sind Captopril, Lisinopril und Enalapril. Sie verbessern die Symptomatik, Pumpfunktion und die Prognose. Bei deren Unverträglichkeit wird der Einsatz von AT<sub>1</sub>-Antagonisten wie z.B. Candesartan oder Valsartan empfohlen.

Betablocker verbessern ebenfalls die Symptomatik, Pumpfunktion und Prognose und sind bei allen Patienten mit symptomatischer und stabiler HI empfohlen. Beispiele für diese Substanzgruppe sind Bisoprolol und Carvedilol.

Um das Risiko für vorzeitigen Tod oder Rehospitalisierungen zu senken, kann bei Patienten die trotz ACE-Hemmer und Betablocker persistierende Symptome (NYHA-Klasse II–IV) und eine EF kleiner als 35% haben, die Gabe eines Mineralkortikoidrezeptor-Antagonisten (MRA) wie Spironolacton erwogen werden. Obwohl nicht bewiesen ist, ob sich Diuretika positiv auf das Langzeitüberleben oder die Rehospitalisierungsrate auswirken, können sie die Ödembildung und Luftnot vermindern. Dies räumt ihnen eine Schlüsselstellung in der HI-Therapie ein. Ziel ist es mit der minimal möglichen Dosierung einen ausgeglichenen Flüssigkeitshaushalt (Euvolämie) wieder herzustellen und aufrecht zu halten [3].

Die Einleitung einer Pharmakotherapie der chronischen HI ist komplex. Hier wurde ein Überblick über das Grundkonzept der medikamentösen Therapie geschaffen. Der Einsatz der entsprechenden Medikamente, genauso wie der Einsatz oder die Kombination mit Hydralazin-Isosorbiddinitrat (H-ISDN), Herzglykosiden, Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulantien sowie die Medikation von Neben- oder Begleiterkrankungen, muss bei jedem Patienten individuell abgewogen werden [3]. An diesen Punkt wird auf die aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften verwiesen.

### **1.1.6.3 Therapie mit Aggregaten, Chirurgie und Transplantation**

Zur Primär- und auch Sekundärprävention eines plötzlichen Herztodes kann die Implantation eines ICD (implantierbarer Kardioverter/Defibrillator) notwendig sein. Ein ICD ist für Patienten mit einer ventrikulären Rhythmusstörung mit hämodynamischer Instabilität (Sekundärprävention), genauso wie für Patienten mit

einer EF < 35% und Symptomen (NYHA II, III und IV) trotz einer optimalen Pharmakotherapie nach drei Monaten (Primärprävention), empfohlen.

Eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) ist bei allen Patienten mit Sinusrhythmus, verbreiterten QRS-Komplexen, Symptomen der HI und mit einer EF < 35% trotz Pharmakotherapie indiziert. Diese kann die Symptome verbessern, die Hospitalisationsrate senken sowie die Überlebensrate steigern [3].

Koronarrevaskularisation, Chirurgische Eingriffe zur Behandlung von strukturellen Herzerkrankungen, Implantation von ventrikulären Unterstützungssystemen (VAD) zur Überbrückung bis zur Transplantation und die Herztransplantation per se stehen bei ausgewählten Patienten im Endstadium der HI zur Verfügung. Deren Einsatz muss bei jedem Patient gegenüber dem Risiko des Eingriffes abgewogen werden [3].

## 1.2 Grundlagen der Myeloperoxidase

### 1.2.1 Vorkommen, Aufbau und Funktion

Die Myeloperoxidase (MPO) ist eine leukozytäre Peroxidase und ein bedeutsamer Mediator granulöser Entzündungsfunktionen [10]. Mit einer Masse von ungefähr 150 kDa ist jedes Molekül aus einer schweren und einer leichten Untereinheit zusammengesetzt und Produkt eines einzigen Genes [11].

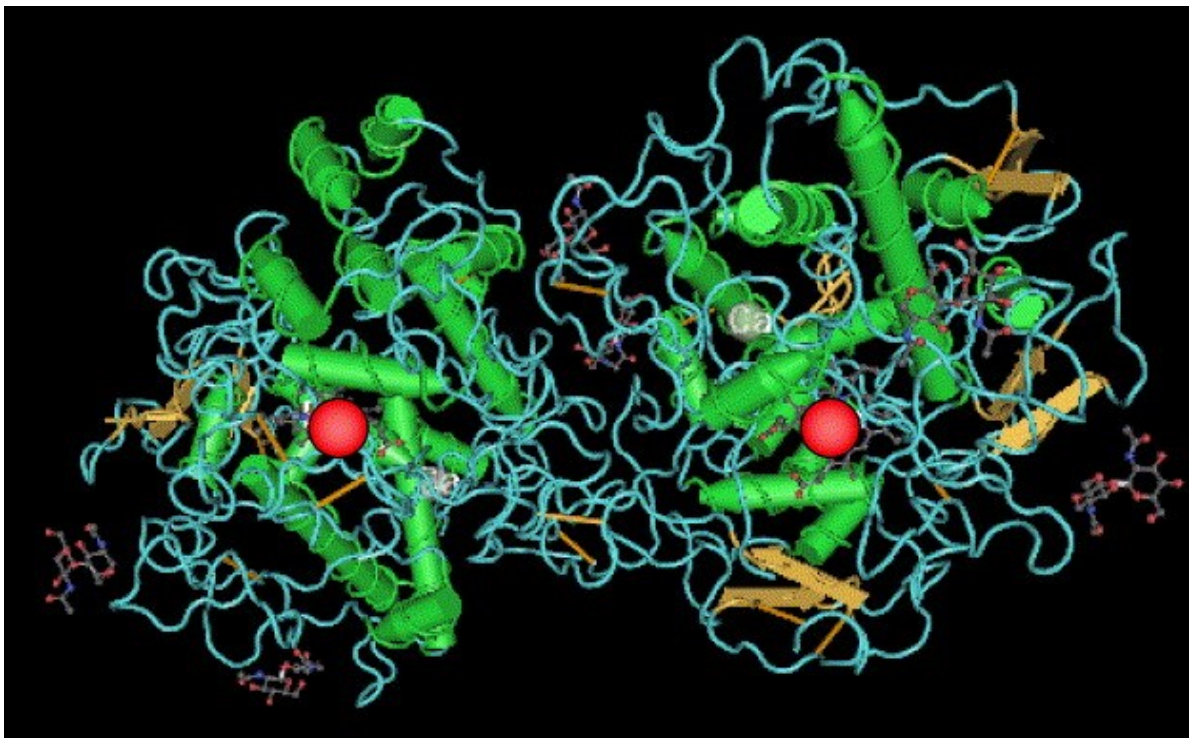
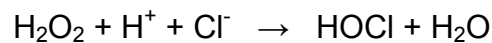


Abb.1: Dreidimensionale Struktur der homodimeren Myeloperoxidase mit hervorgehobenen Häm-Molekülen (rot), Alpha-Helices (grün) und Beta-Faltblatt-Strukturen (gelb). Entnommen aus Lau et al., Pharm Ther 2006.

Bei einem Entzündungsreiz wird die MPO durch Degranulation aus den neutrophilen Granulozyten freigesetzt, und zellschädigendes Wasserstoffperoxid wird in Gegenwart von Halidionen ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{I}^-$ ) in hypochlorige Säure (HOCL) umgewandelt. Die erheblich aggressiver als Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) wirkende hypochlorige Säure zerstört Membrantransportsysteme fremder Mikroorganismen (aber auch körpereigener Zellen) und dient somit als Hauptprodukt der MPO der unspezifischen Immunabwehr. Weiters führt die vermehrte Freisetzung von MPO zu Entstehung reaktiver Sauerstoff-Produkten wie freien Sauerstoffradikalen und freien Wasserstoffradikalen [12].

Hauptprodukt der MPO [13]:



Die Aufgabe der neutrophilen Granulozyten ist also die unspezifische Elimination von Pathogenen, Fremdpartikeln und Gewebetrümmern mithilfe der MPO. Die neutrophilen Granulozyten sind die ersten Zellen, die die betroffenen Regionen infiltrieren und die immunologisch wirksam werden [14]. Migration und die anschließende Degranulierung kann eine Reaktion auf exogene Noxen (Viren, Bakterien, Allergene, Fremdpartikel und toxische Substanzen) oder auf endogene Initiatoren (geschädigtes oder dysreguliertes Gewebe) sein [15, 16]. Somit wird die MPO freigesetzt, kann aktiv werden und deren Endprodukte zytotoxisch auf potentiell pathogene Keime wirken, aber auch die Zellen des eigenen Organismus schädigen [10].

## 1.2.2 Katalytische Aktivität der MPO

Zur Katalyse enzymatischer Reaktionen wird neben der MPO noch Wasserstoffperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) als Substrat und ein oxidierbares Kosubstrat benötigt.  $\text{H}_2\text{O}_2$  wird in einem ersten Schritt in einem  $2\text{-e}^-$  Übergang zu Wasser reduziert. Dabei wird die MPO in den radikalischen Komplex „Compound-I“ übergeführt. Compound-I ist ein radikalischer, intermediärer Komplex der anschließend wieder zu MPO reduziert werden kann [17, 18]. Bei dieser Reduktion von Compound-I zu MPO wird gleichzeitig durch Oxidation von  $\text{Cl}^-$  und Wasserstoff HOCL erzeugt. Chlorid ( $\text{Cl}^-$ ) ist aufgrund der hohen physiologischen Konzentration der wesentlichste Reaktionspartner, die höchste Affinität besteht allerdings zu Iodid [10].

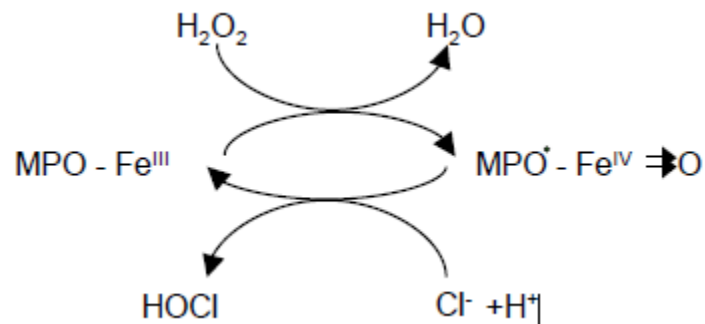


Abb. 2: Oxidation von  $\text{Cl}^-$  und  $\text{H}^+$  zu HOCL [10]

Alternativ zu dieser Reaktion kann Compound-I in zwei 1-e<sup>-</sup> Schritten über Compound-II wieder zu MPO reduziert werden. Dabei entstehen durch Wasserstoffabstraktion Radikalintermediate. Diese können dann mit NO<sup>•</sup> und NO<sub>2</sub><sup>-</sup> reagieren und NO<sub>2</sub><sup>-</sup> bzw. NO<sup>•</sup> entstehen [10].

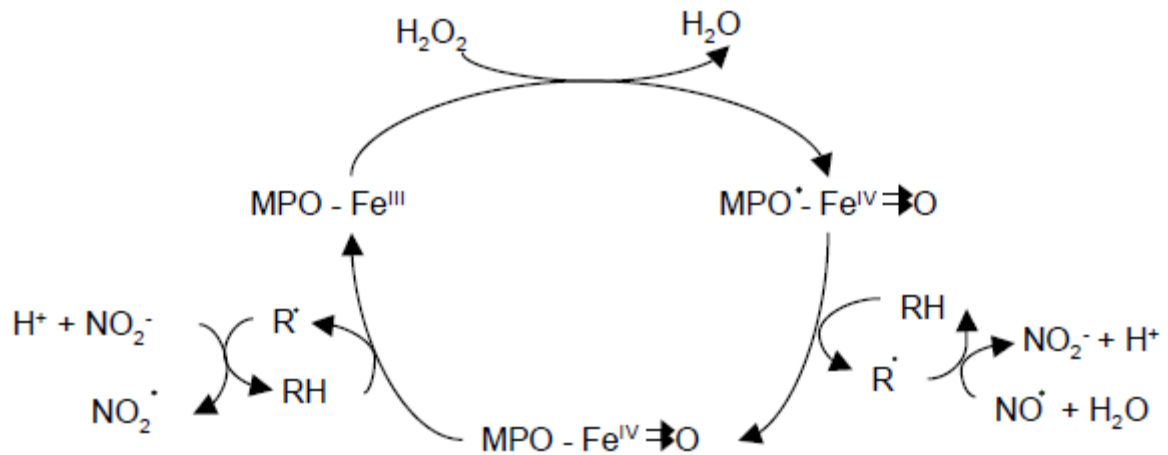


Abb. 3: Alternativer Reaktionsweg über Compound-II [10]

Ein weiterer Weg ist die Erzeugung von Nitrotyrosin (NO<sub>2</sub>Tyr) durch eine Reduktion von Tyrosin zum Tyrosinradikal (von MPO katalysiert), welche dann mit NO<sub>2</sub><sup>-</sup> reagiert [10].

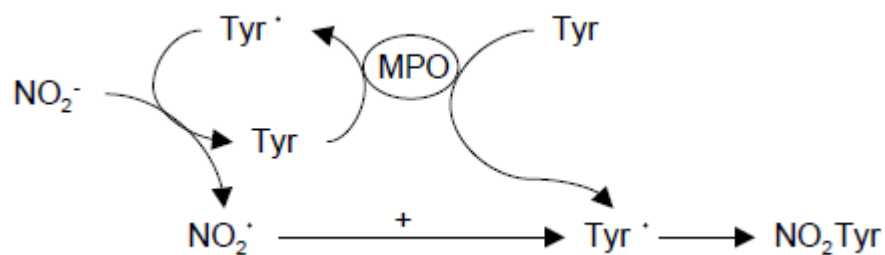


Abb. 4: Oxidation von Tyrosin zum Tyrosinradikal [10]

### 1.2.3 Extrakatalytische Eigenschaften der MPO

Seitdem die MPO als potentiell extramikrobizides Molekül beachtet wurde, konnten viele Zusammenhänge mit vaskulär-inflammatorischen Erkrankungen erkannt werden. Durch immunhistochemische und biologische Analysen konnten erhöhte MPO Konzentrationen (und deren Produkte) in atherosklerotischen Läsionen lokalisiert werden. Patienten mit niedrigen MPO-Level neigen seltener zu kardiovaskulären Erkrankungen und haben seltener und eine weniger schlimm ausgeprägte KHK [19].

MPO oxidiert in pathophysiologisch relevanter Konzentration NO, somit wird die Bioverfügbarkeit dieses vasoaktiven Stoffes vermindert. Dies führt zu veränderter Hämodynamik und verminderter vaskulärer Relaxationsfähigkeit, was sowohl im Tiermodell als auch bei Patienten nach myokardialer Ischämie und Reperfusion nachgewiesen werden konnte [10].

Auf der Zelloberfläche von neutrophilen Granulozyten befinden sich CD11b-Integrine, welche der MPO als Rezeptor dienen. Die Bindung von MPO an diesen Rezeptoren führt zu Veränderung der Zellaktivität. Die Interaktion führt unter anderem auch zu vermehrter Expression der CD11b-Integrine und verstärkter Degranulation der Vesikel [20, 10]. Der Wirkmechanismus der MPO scheint sich also selbst zu perpetuieren.

Weiterhin akkumuliert MPO nicht nur an der Membran und im Zytosol von Endothelzellen, sondern konnte auch im Zellkern nachgewiesen werden. Es konnte die Aktivierung des Endothelin-Rezeptors Typ B nachgewiesen werden, ein Protein, das an Angiogenese und Vasokonstriktion beteiligt ist. Es liegen derzeit noch keine Ergebnisse vor, ob MPO mit einer vermehrten Migration und Proliferation von Endothelzellen zusammen hängt [10].

## **1.3 Zusammenhang der Myeloperoxidase mit der Herzinsuffizienz**

### **1.3.1 Bedeutung der MPO für das kardiovaskuläre System**

Zusätzlich zu den wesentlichen Funktionen in der unspezifischen Immunabwehr konnte gezeigt werden, dass MPO-abhängige Oxidantien zu Gewebsschäden während Entzündungsreaktionen beitragen können. MPO-katalysierte Reaktionen können potentiell pro-atherogenen biologischen Prozessen, die bei der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen ablaufen, zugeschrieben werden [19].

Viele Studien konnten bisher direkt beweisen, dass die MPO mit der Entstehung von Atherosklerose in Zusammenhang steht. Mit immunhistochemischen und chemischen Analysen konnte eine erhöhte Konzentration des Enzyms in artherosklerotischen Läsionen nachgewiesen werden. Daugherty et al. gelang dieser Nachweis beim Menschen in betroffenen, chirurgisch exzidierten Gefäßen [21, 22]. Im Kontrast dazu wurden in „Fatty Streaks“ (Merkmal der frühen Atherogenese) nur wenig oder gar keine MPO gefunden. Es konnten allerdings vermehrt MPO sezernierende Makrophagen in erodierten oder rupturierten Plaques gefunden werden, welche ein akutes Koronarsyndrom (ACS) verursachen können. Ebenso konnten dort vermehrt von HOCL - dem Hauptprodukt der MPO - veränderte Proteine gefunden werden. Dies weist auf einen Zusammenhang zwischen MPO-sezernierender Makrophagen und dem ACS hin [5, 22]. Weiters ist MPO bei Patienten mit hohem kardiologischem Risiko erhöht, auch bei Patienten ohne existierender myokardialer Nekrose [23].

Bei Patienten nach Herztransplantation wurden signifikant erhöhte MPO-Werte bei Vorliegen einer Infektion nach der Transplantation gefunden [24].

Patienten mit einer MPO-Defizienz erkranken weniger häufig an kardiovaskulären Erkrankungen als MPO-Kompetente, sie sind allerdings häufiger von schwereren oder chronischen Infekten betroffen [25]. Patienten mit einer 2-fachen Reduktion der MPO durch einen Promoter-Polymorphismus entwickeln seltener eine KHK und erleiden seltener und auch weniger schwere Myokardinfarkte (MCI). Sie

scheinen also durch die niedrigeren MPO-Spiegel unter Kardioprotektion zu stehen [19].

Es gibt einen Genpolymorphismus, der je nach Phänotyp mit verschiedenen hohen MPO Spiegel einhergeht. Bei diesem funktionellem G/A Polymorphismus ist das G-Allel mit höheren MPO Spiegel als das A-Allel assoziiert. Bei einer Case-control-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit koronarangiographisch nachgewiesenen artherosklerotischen Plaques seltener der AA-Genotyp vorhanden ist. Patienten mit dem AA- oder dem AG-Phänotyp waren seltener von KHK betroffen als Patienten mit dem GG-Phänotyp [26]. Auch bei anderen Studien - unabhängig von genetischen Hintergründen - konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit erhöhten MPO-Spiegeln ein erhöhtes MCI Risiko haben [27, 28].

In einer 2012 veröffentlichten, prospektiven Studie konnte ein Zusammenhang zwischen MPO-Spiegeln und dem Outcome bei MCI gezeigt werden. Die Studienteilnehmer wurden anhand des MPO-Spiegels in zwei Gruppen eingeteilt, Gruppe 1 hatte einen mittleren Spiegel von  $\leq 68$  ng/ml und Gruppe 2 von  $> 68$  ng/ml. Diese Patienten wurden auf das Auftreten von „major adverse cardiovascular events“ (MACE) in einem follow-up von  $25 \pm 16$  Monaten kontrolliert. Als MACE wurde Tod durch eine kardiovaskuläre Ursache, ein Reinfarkt, eine Wiederaufnahme aufgrund pectanginöser Beschwerden oder der Symptome einer HI und eine notwendige Revaskularisation definiert. Die MPO war bei Patienten mit STEMI höher als in der Kontrollgruppe ( $82 \pm 34$  vs.  $20 \pm 12$  ng/ml). Patienten in der Gruppe mit erhöhtem MPO-Level waren drei Mal so häufig von einem MACE betroffen als in der Gruppe mit niedrigen MPO-Spiegeln. Die Inzidenz für das neuerliche Auftreten eines MCI oder dem Versterben an einer nachgewiesenen kardiologischen Ursache war in der Gruppe mit erhöhten MPO ebenfalls höher. Hohe Plasma-MPO Spiegel gehen also mit einer schlechteren Prognose im 2-Jahres-Follow-up einher [29].

Khan et al. kontrollierten die MPO-Werte von 384 Patienten nach MCI hinsichtlich des Outcomes. Patienten die in weiterem Verlauf an den Folgen des MCI verstorben sind, hatten einen MPO-Mittelwert (MW) von 50,6 ng/ml (MIN 15,3 ng/ml, MAX 124,1 ng/ml). Patienten die dieses Ereignis überlebten hatten einen arithmetischen MPO-MW von 30,5 ng/ml (MIN 6,6 ng/ml, MAX 400,2 ng/ml) [30].

Mocatta et al. konnten im Rahmen einer Studie zeigen, dass bei Patienten mit akutem MCI die Plasma-MPO erhöht ist. Hierbei wurden bei 512 Patienten mit akutem MCI die Plasma-MPO bestimmt und mit dem Plasma-MPO Level einer herz-gesunden Kontrollgruppe von 156 Probanden verglichen. Die Patienten mit akutem MCI hatten einen MPO-MW von 55 ng/ml, die Kontrollgruppe hatte einen MPO-MW von 39 ng/ml. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Patienten die eine MPO und ein NT-proBNP über dem entsprechenden Gesamt-MW hatten, eine signifikant höhere Mortalität als die anderen Studienpatienten hatten [31].

Bei einer weiteren Untersuchung wurde die MPO bei stationären Patienten mit KHK hinsichtlich Angststörungen und Depressionen evaluiert und mit einer Kontrollgruppe von stationären Patienten ohne KHK verglichen. Zur Evaluierung der Angststörung und der Depression wurde die „hospital anxiety and depression scale“ (HADS) verwendet und bei diesen Patienten die Plasma-MPO gemessen. Auch hier konnte gezeigt werden, dass die MPO Spiegel bei Patienten mit KHK, gegenüber den Patienten ohne KHK, signifikant erhöht waren. Erhöhte Werte fanden sich auch bei Patienten mit Angststörung und Depressionen, im Gegensatz zu Patienten in der Gruppe ohne diese Störungen. Außerdem zeigte sich hierbei auch eine positive Korrelation der MPO und dem HADS-Score [32].

### 1.3.2 Zusammenhang zwischen MPO und HI

Untersuchungen haben gezeigt, dass Entzündungsmediatoren als prognostische Faktoren bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz herangezogen werden können und sehr gut mit bisher verwendeten Parametern wie BNP oder der NYHA-Klassifikation korrelieren [33, 34]. Die Aktivität und Quantität der MPO kann, wie bisher besprochen, mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Es gibt viele Studien die auf einen Zusammenhang zwischen MPO und dem Syndrom HI hinweisen. Hierbei wird MPO oft mit anderen zur Prognose- oder Risikoabschätzung geeigneten Biomarkern evaluiert und verglichen [35].

MPO steht mit der Vulnerabilität von atheromatösen Plaques und abnormalem ventrikulärem Remodeling in Verbindung. Es konnten signifikant erhöhte MPO-Werte bei einer Gruppe von Patienten mit chronischer HI gegenüber einer nicht von HI betroffenen Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Dabei zeigten sich ein gleichmäßiger Anstieg mit der NYHA-Klassifikation und eine positive Korrelation mit den BNP Spiegeln der Studienteilnehmer. Es wurde somit ein Zusammenhang zwischen MPO-Spiegel von Patienten mit HI im Vergleich zur Kontrollgruppe und ein Anstieg in Verbindung mit subjektiv schlechterer Belastbarkeit sowie mit steigendem BNP gezeigt [36].

2008 wurden von Braunwald mehrere Biomarker mit HI untersucht, und die Hypothese aufgestellt, dass sich aus der Kombination der Biomarker das Risiko stratifizieren ließe [37]. In einer Multicenter-Kohortenstudie mit 1513 Patienten konnte diese Hypothese gestützt werden, und ein Score mit mehreren Biomarkern erstellt werden, der sich für die Risikoabschätzung und Prognose eignet. Dieser „multimarker score“ berücksichtigte hoch-sensitives CRP, MPO, BNP, löslichen Tyrosinkinase-Rezeptor-1, Troponin I, löslichen Tyrosinkinase-Rezeptor-2, Kreatinin und Harnsäure. Dieser errechnete Score wurde nach einem Follow-up von 2,5 Jahren mit dem Outcome der Patienten abgeglichen und ein signifikanter Zusammenhang bestätigt. Bezüglich des Outcomes wurde das Eintreten von Tod (unbestimmter Ursache), Herztransplantation und Implantation eines „ventricular assist device“ (VAD) berücksichtigt [35]. Bei einer Substudie der „Doppler Echocardiography for Prognosis and Therapy“ (ADEPT) Studie konnte ebenfalls

ein Zusammenhang mit MPO Spiegeln nachgewiesen werden: Patienten mit Plasma MPO Spiegeln über dem Median hatten ein 2,9-fach höheres Risiko ein klinisches Ereignis zu erleiden als Patienten mit Plasma MPO Spiegeln unter dem Median. Im Vergleich dazu hatten Patienten mit niedrigen MPO Spiegeln aber hohen CRP nur ein um 1,9-fach erhöhtes Risiko. Bei Patienten mit hohem CRP und hoher MPO war das Risiko 6-fach erhöht – die Kombination beider Werte zeigte also auch hier einen deutlichen Zusammenhang [38].

Shah et al. konnten bei einer Multicenter-Studie keinen Zusammenhang zwischen MPO und akuter HI finden. Untersucht wurden 412 Patienten, die aufgrund von Atemnot eine Akutaufnahme aufsuchten. Sie wiesen einen MPO-MW von 553 pmol/l auf. Die Patienten ohne akuter HI wiesen ein MPO-Mittel von 576 pmol/l auf. Beim 1-Jahres-follow-up konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen MPO und Mortalität gezeigt werden. Im Gegensatz dazu bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen BNP, NT-proBNP und Mortalität werden [39].

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientengut**

Insgesamt wurde bei 216 Patienten, die an der Herzinsuffizienzambulanz des Universitätsklinikums LKH Graz untersucht wurden, die MPO bei Routineblutentnahmen mitbestimmt. Die Ambulanzbesuche, bei denen die Messungen durchgeführt wurden, befanden sich im Zeitraum zwischen 16.12.2011 und 13.04.2012. Alle Daten die Prognose betreffend wurden ab dem Datum der Probenentnahme bis ein Jahr nach dem Ambulanzbesuch erhoben. Berücksichtigt wurden nur Labor- und Untersuchungsbefunde, die am Tag der MPO-Abnahme am Universitätsklinikum LKH Graz erhoben wurden. Die Laboruntersuchungen wurden am Institut für medizinische und chemische Labordiagnostik des LKH Graz durchgeführt. Eingeschlossen wurden alle Patienten, unabhängig von Alter, Geschlecht, Grund- und Begleiterkrankungen, bei denen in diesem Zeitraum venöses Blut im Rahmen eines Ambulanzbesuches an der HI Ambulanz entnommen wurde. Dieses Patientengut wurde bewusst unselektioniert belassen, um eine möglichst wirklichkeitsnahe Aussage über die heterogene Patientengruppe, die unter dem Terminus HI geführt wird, machen zu können.

### **2.2 Durchführung der Arbeit**

Es handelt sich um eine retrospektive Pilotstudie. Die Patientendaten wurden von der Herzinsuffizienzambulanz der Abteilung für Kardiologie Graz, des Institutes für medizinische und chemische Labordiagnostik und anhand des Krankenhaus-Dokumentationsprogramms „openMEDOCS“ retrospektiv erhoben. Nach dem Erstellen einer entsprechenden Datenbank in „Microsoft Excel 2010“ wurden diese in eine „IBM SPSS Statistics 20“ Datenbank eingepflegt. Hier wurden vor allem deskriptive Statistik und explorative Datenanalysen betrieben. Mit diesen sollte die MPO quantitativ erfasst, und Zusammenhänge mit bisher bekannten Prognosewerten wie NT-proBNP, EF, NYHA-Klassifikation sowie

Hospitalisierungen aufgrund kardialer Dekompensationen und Mortalität geprüft werden.

## **2.3 Bestimmung der MPO**

Die MPO wurde mit dem „ARCHITECT MPO“ Test der Firma „Abbott Laboratories – Diagnostics Division“ mittels „Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay“ im EDTA-Plasma gemessen. MPO wird in ng/ml angegeben, wobei MPO-Konzentrationen von 0-50 ng/ml in den Krankenakten seitens Labor als physiologisch bezeichnet werden. Das Detektionslimit der MPO betrug 2,9 ng/ml [40].

## **2.4 Hinweise zu statistischen Verfahren und Gruppierungen**

### **2.4.1 Myeloperoxidase**

Da lediglich 5 Patienten von 216 eine MPO von über 50 ng/ml hatten und somit im pathologischen Bereich lagen, wurde hauptsächlich der arithmetische Mittelwert als Grenze herangezogen und bei explorativen Analysen die Studienpopulation anhand von diesem aufgeteilt.

Die anhand des MPO MW aufgeteilten Patienten wurden mit den anderen Zielgrößen verglichen. Dabei wurde immer der MW der jeweiligen Parameter angegeben. Um den MW entsprechend interpretieren zu können, wurden immer die Standardabweichung, sowie Minimum und Maximum beigefügt.

### **2.4.2 NT-proBNP**

Der vom Labor angegebene Referenzbereich des NT-proBNP beträgt 0-100 pg/ml bei Frauen und 0-150 pg/ml bei Männern. NT-proBNP wurde bei allen Patienten mitbestimmt.

Um gleichmäßige und doch überschaubare Gruppen zu erhalten, wurden die Patienten in 5 Gruppen eingeteilt. Die Gruppen wurden wie folgt gewählt: 0-150 ng/ml, 150-300 ng/ml, 300-600 ng/ml, 600-1200 ng/ml. Zusätzlich wurde eine

Gruppe mit Patienten erstellt, die sehr hohe NT-proBNP-Werte hatte (>12000 ng/ml).

### **2.4.3 Ejektionsfraktion**

Die Ejektionsfraktion (EF) wurde anhand der Krankengeschichten aus dem Dokumentationssystem „openMEDOCS“ erhoben. Bei 76 der 216 Patienten wurde am Tag der MPO-Abnahme eine Ultraschallkardiographie (USKG) durchgeführt, deren Daten somit für die statistische Verarbeitung herangezogen werden konnten.

Die Patienten wurden in vier Gruppen, der jeweiligen Ejektionsfraktion folgend, eingeteilt. Als normale systolische Funktion wurden EF Werte über 55% definiert, als leichtgradige systolische Dysfunktion galt der Bereich der EF von 45-54%, als mittelgradige Dysfunktion 30-44% und als hochgradige systolische Dysfunktion galten alle EF Werte unter 30%.

### **2.4.4 NYHA-Klassifikation**

Bei 82 Patienten wurde am Tag der MPO-Bestimmung die NYHA-Klasse bestimmt und auch in der Krankengeschichte entsprechend dokumentiert.

Bei vielen Patienten wurde keine strenge Einteilung in NYHA-Klassen vorgenommen, sondern ein eher zutreffender Bereich angegeben (z.B.: „NYHA-Klasse I-II“). Dies wurde auch hier so beibehalten und die NYHA Gruppen bei der statistischen Bearbeitung nicht in die üblichen 4 Gruppen, sondern in 7 Gruppen eingeteilt. Dies mag fachlich unorthodox wirken, jedoch konnten die Patienten nicht den genauen NYHA-Gruppen zugeteilt werden ohne das Ergebnis zu verfälschen – zusätzlich war dies notwendig um das vorhandene Datenvolumen nicht zu minimieren.

Patienten, die auch unter starker sportlicher Belastung keine Symptome entwickelten, wurden in den Krankenakten nicht NYHA-Klassifiziert. Diese Patienten wurden hier zur statistischen Bearbeitung in die Gruppe „0“ eingeteilt. Des Weiteren wurden die Patienten, wie in den Krankengeschichten dokumentiert,

in die üblichen NYHA-Klassen I, II, III und IV eingeteilt. Patienten bei denen in den Krankenakten ein Bereich und keine exakte NYHA-Klasse angegeben war, wie z.B. „NYHA-Klasse I-II“, wurden auch hier in die Gruppen „I-II“ und „II-III“ eingeteilt.

#### **2.4.5 Dekompensationen, Mortalität**

Daten zu Dekompensationen und Mortalität wurden ebenfalls aus dem Krankenhaus-Dokumentationsprogramm „open medocs“ erhoben. Berücksichtigt wurden dabei nur Fälle, bei denen anhand der Arztbriefe, oder anderer Krankenhausbesuche, eine verlässliche Aussage über kardiale Dekompensationen oder Mortalität gemacht werden konnte.

Bei 116 Patienten konnte eine verlässliche Aussage darüber gemacht werden, ob sie binnen 4 Wochen ab Blutentnahme zur MPO-Bestimmung dekompensierten oder nicht.

Dekompensationen binnen 1 Jahr ab Blutentnahme zur MPO-Bestimmung waren bei 104 Patienten entsprechend dokumentiert.

Bei 149 Patienten konnte Anhand der Datenlage eine Aussage darüber gemacht werden, ob sie nach einem Jahr ab dem Datum der MPO-Bestimmung, noch am Leben waren oder nicht. Die Todesursache wurde dabei nicht berücksichtigt.

### 3 Ergebnisse – Resultate

#### 3.1 Ergebnisse zur Epidemiologie

##### 3.1.1 Häufigkeiten Geschlecht und Alter betreffend

Von den 216 Patienten waren 89 weiblich (41,2 %) und 127 männlich (58,8%). Der jüngste Patient war am Tag der Blutentnahme 19 Jahre alt, der älteste 93 Jahre.

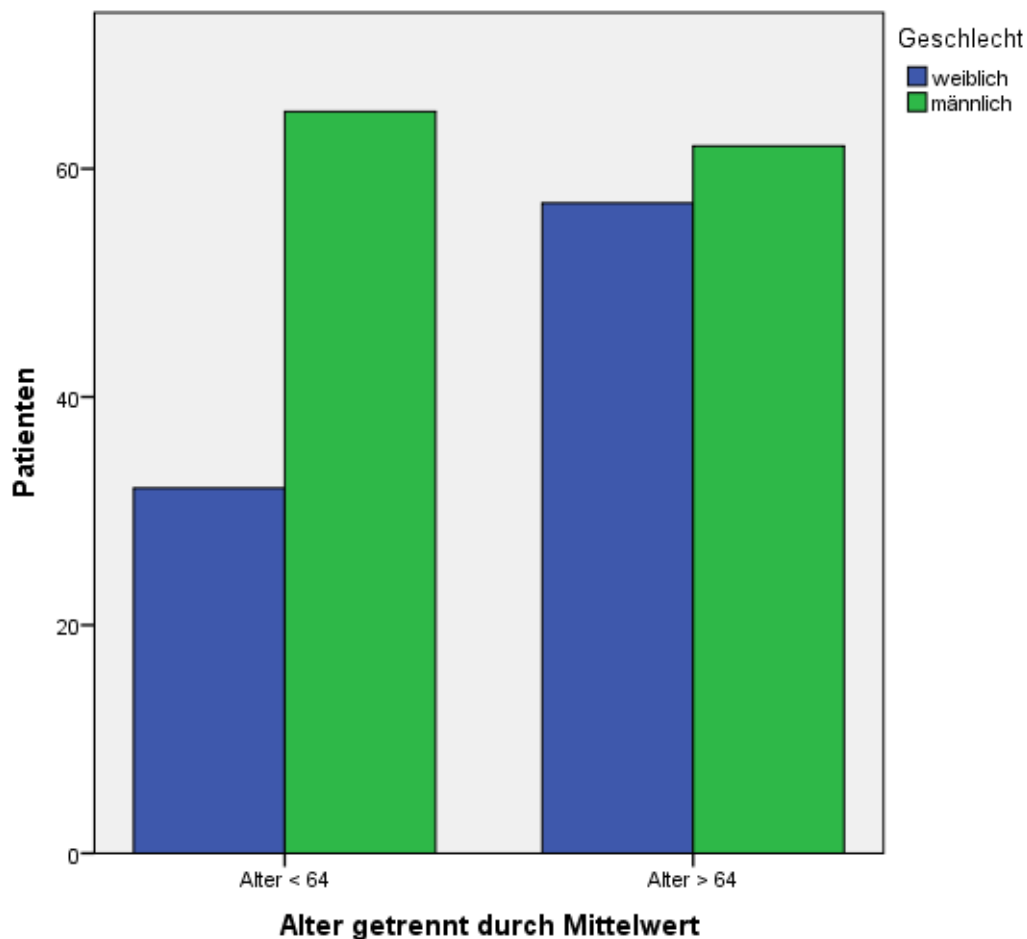


Abb. 5: Anzahl der Patienten, Gruppirt nach Alter (Mittelwert 64 Jahre) und Geschlecht

Der Mittelwert des Alters am Datum der MPO-Bestimmung betrug  $64 \pm 17$  Jahre. Teilt man die Patienten anhand dieses Mittelwertes in 2 Gruppen auf, kann man erkennen dass in der älteren Gruppe der Prozentuelle Anteil der weiblichen

Patienten stark zunimmt. Während von den 97 Patienten die  $\leq 64$  Jahre alt sind 32 weiblich waren - also knapp 33% - und 65 (67%) männlich waren, steigt der Anteil der weiblichen Patienten in der Gruppe  $> 64$  Jahre auf 47,9% - also 57 von 119 Patienten. Der Anteil der männlichen Patienten sinkt von 67% auf rund 52% - es sind 62 der 119 Patienten männlichen Geschlechts.

## **3.1.2 Häufigkeiten von Dekompensationen und Mortalität**

### **3.1.2.1 Dekompensation innerhalb von 4 Wochen**

Bei 116 (53,7%) der 216 Patienten konnte eine sichere Aussage darüber gemacht werden, ob eine Dekompensation binnen 4 Wochen nach Blutentnahme auftrat oder nicht. Dies war bei 3 Patienten, also 2,6% der Berücksichtigten, der Fall. 113 Patienten dekompensierten nachweislich nicht binnen 4 Wochen, das sind 97,4% der berücksichtigten Patienten. Alle Patienten die innerhalb von 4 Wochen dekompensierten waren männlich. Ein Patient war jünger als 64, die anderen beiden über 64 Jahre alt.

### **3.1.2.2 Dekompensationen innerhalb von 1 Jahr**

Eine Aussage über die Patienten, die innerhalb eines Jahres ab Probenentnahme dekompensierten, konnte bei 104 Patienten getroffen werden. 17 Patienten (16,3%) dekompensierten in diesem Zeitraum nachweislich. Bei 87 Patienten (83,7%) war dies nicht der Fall. 7 der in diesem Zeitraum dekompensierten Patienten waren weiblich, 10 Patienten männlich. 5 der Patienten waren in der Altersgruppe über dem Mittelwert von 64 Jahren, 12 waren darüber.

### **3.1.2.3 Mortalität innerhalb von 1 Jahr**

Innerhalb von einem Jahr – gerechnet ab dem Tag der Blutabnahme - sind 4 Patienten (2,7%) von 149 Patienten (bei denen die Daten vollständig erhebbare waren) verstorben. 97,3% der 149 berücksichtigten Patienten lebten noch nachweislich binnen dieses Zeitraumes. Bei 67 Patienten konnte diesbezüglich anhand der Recherche der Patientenakten keine sichere Aussage getroffen werden. Jeweils 2 der verstorbenen Patienten waren weiblich und 2 männlich. Ein Patient der Gruppe unter 64 Jahren ist verstorben, in der Gruppe über 64 waren es 3 Patienten.

## 3.2 Myeloperoxidase

Die niedrigste MPO-Konzentration der 216 Probanden wurde mit 0 ng/ml angegeben, war also unter der Detektionsgrenze von 2,9 ng/ml, der Maximalwert unter den Patienten lag bei 219 ng/ml. Die Myeloperoxidase hatte einen Mittelwert von  $21,08 \pm 19,975$  ng/ml. 145 Patient haben MPO- Werte unter dem Mittelwert von 21,08 ng/ml, 71 Patienten hatten höhere Werte.

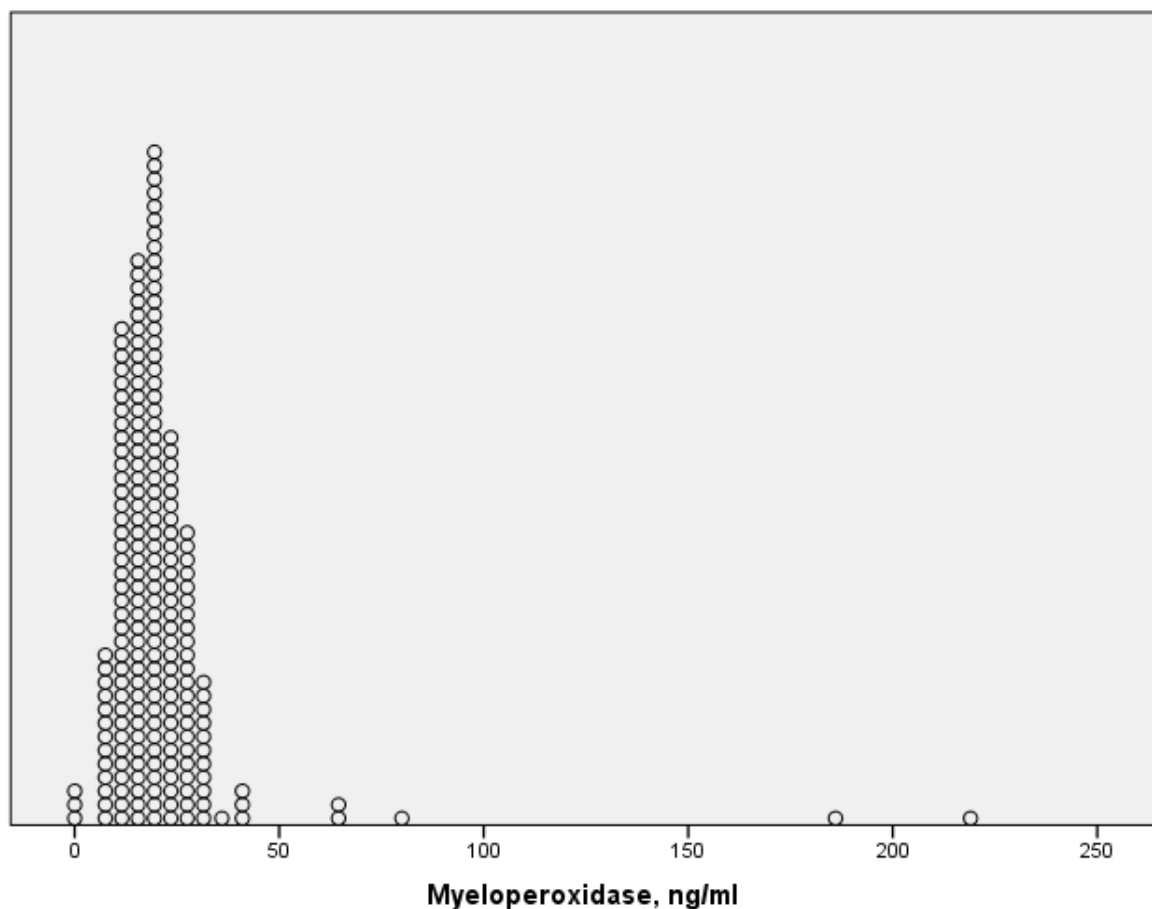


Abb. 6: MPO-Werte, einfaches Punktdiagramm

### 3.2.1 Geschlechtsunterschiede der MPO

Von den 89 weiblichen Patienten hatten 56 Probandinnen MPO-Werte unter dem Mittelwert, 33 lagen darüber. Bei den männlichen Patienten waren 89 unter dem Mittel, es hatten aber nur mehr 38 Patienten eine MPO von über 21,08 ng/ml. Rund 63% der Frauen hatten MPO-Werte unter dem Mittelwert, 37% hatten höhere Werte. Bei den Männern hatten über 70% eine MPO unter 21,08 ng/ml,

nicht ganz 30% hatten höhere Werte. Dies wird durch das folgende Balkendiagramm veranschaulicht.

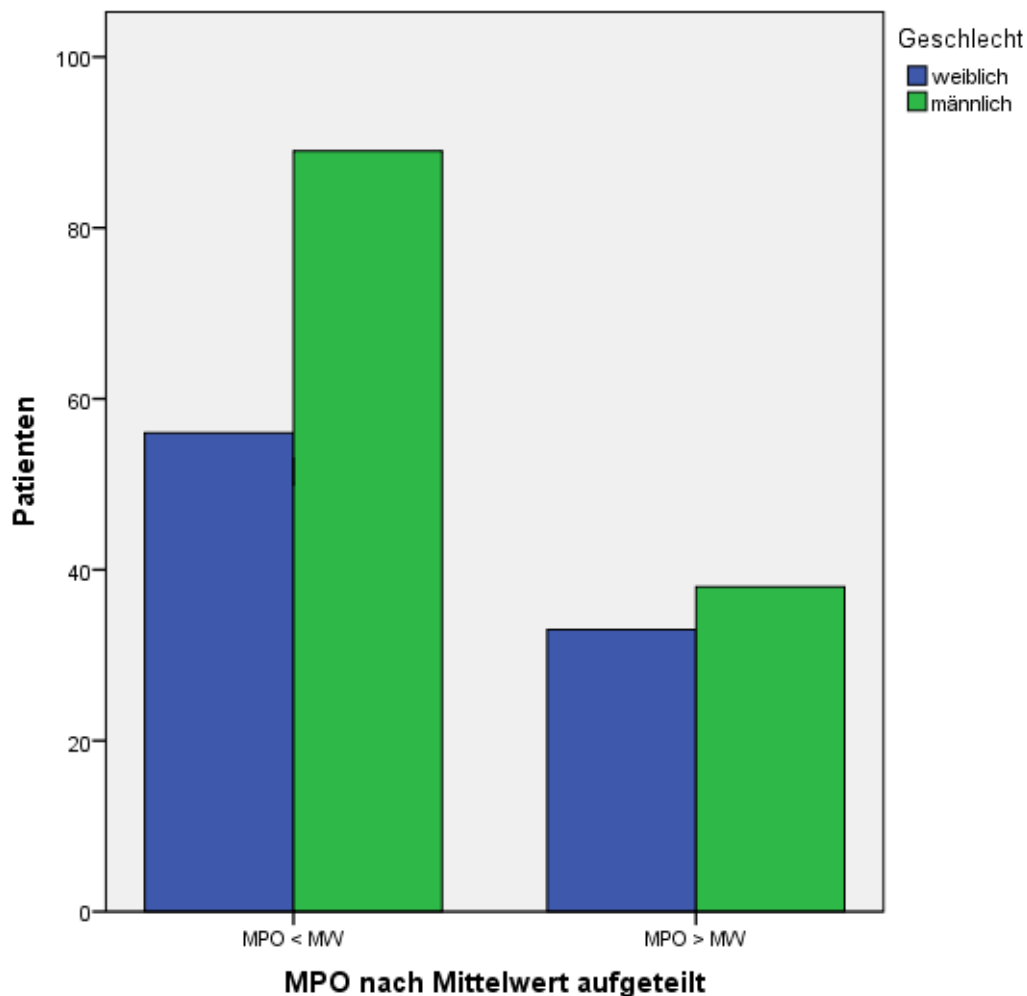


Abb. 7: Anzahl der Patienten aufgeteilt nach MPO- Mittelwert und Geschlecht

Während die weiblichen Patienten einen Mittelwert von 24,29 ng/ml, eine Standardabweichung von 28,5 ng/ml und ein Maximum von 219 ng/ml hatten, betrug der Mittelwert bei den männlichen Patienten lediglich 18,83 ng/ml mit einer Standardabweichung von 10,1 ng/ml und einem Maximalwert von 80 ng/ml.

### 3.2.2 MPO und Alter der Patienten

Insgesamt waren 5 pathologische MPO-Werte, also über 50 ng/ml, unter den 216 Messungen. Die beiden Patienten mit MPO-Werten über 100 ng/ml befanden sich jeweils in den Altersklassen 85-89 und 90-93 Jahren. Die drei Patienten mit pathologischen MPO-Werten zwischen 50 ng/ml und 100 ng/ml waren in den Altersgruppen 85-89, 74-79 und einer in der Gruppe 44-48 Jahre zu finden. 20 Patienten des Kollektivs waren zum Zeitpunkt der Probenentnahme 85 Jahre alt oder älter. Dies waren rund 9,3% aller untersuchten Patienten. Bei ihnen waren allerdings 20% der pathologischen MPO-Werte zu finden. Nur ein pathologischer MPO-Wert konnte bei einem Patienten der jünger als 74 Jahre alt war gefunden werden.

Teilt man auch hier wieder die Patienten anhand des Alters am Tag der Probenentnahme am Mittelwert in zwei Gruppen, so findet man in der jüngeren Gruppe, mit einem Alter bis inklusive 64 Jahren, einen Mittelwert von  $19,4 \pm 9,2$  ng/ml MPO. Das Minimum betrug 0 ng/ml MPO und das Maximum 66 ng/ml.

In der älteren Gruppe mit einem Alter von 65 Jahren oder darüber betrug der MPO-Mittelwert  $22,5 \pm 25,6$  ng/ml. Das Minimum betrug 0 ng/ml und das Maximum 219 ng/ml.

Die Patienten mit physiologischen MPO-Werten hatten ein mittleres Alter von rund  $64 \pm 17$  Jahren. Die Patienten mit MPO-Werten von über 50 mg/ml hatten ein mittleres Alter von rund  $77 \pm 19$  Jahren.

### **3.3 NT-proBNP**

Das bei allen 216 Patienten am Tag der MPO-Bestimmung gemessene NT-proBNP hatte einem Mittelwert von  $1842 \pm 3632,9$  pg/ml, wobei der minimal gemessene Wert bei 18 pg/ml und der maximal gemessene Wert bei 27434 pg/ml lag.

#### **3.3.1.1 Geschlechtsunterschiede NT-proBNP**

Während die weiblichen Patienten einen Mittelwert von  $1379,5 \pm 2774$  pg/ml, ein Minimum von 27 pg/ml und ein Maximum von 23940 pg/ml hatten, war der Mittelwert bei den männlichen Patienten mit  $2166,1 \pm 4109,6$  pg/ml höher. Bei ihnen war das Minimum 18 und das Maximum lag bei 27434 pg/ml.

Im Diagramm auf der folgenden Seite wird die Anzahl der Patienten, aufgeteilt in Gruppen nach NT-proBNP und nach Geschlecht, dargestellt.

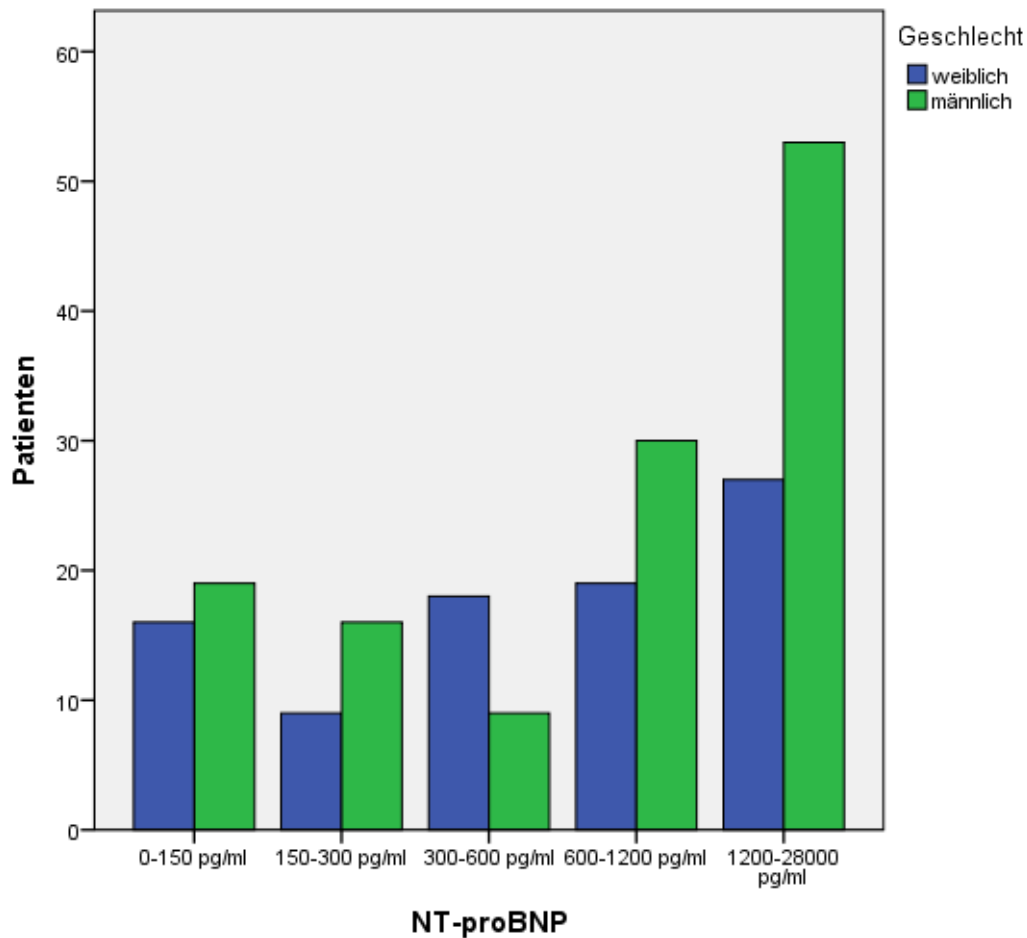


Abb. 8: Anzahl der Patienten in NT-proBNP Gruppen

Die Patienten wurden nach NT-proBNP in die Gruppen 0-150 pg/ml, 150-300 pg/ml, 300-600 pg/ml, 600-1200 pg/ml und 1200-28000 pg/ml aufgeteilt. Während die Frauen in allen Gruppen etwa gleichmäßig verteilt waren, fällt bei den Männern eher eine Häufung in den höheren Gruppen auf. 18% der Frauen und 15% der Männer haben ein NT-proBNP unter 150 pg/ml. Ein NT-proBNP von 150-1200 pg/ml wiesen 51,6% der Frauen und 43,2% der Männer auf. Der größte Unterschied existierte in der Gruppe mit einem NT-proBNP von über 1200 pg/ml. Hier findet man nur 30,3% der Frauen, aber 41,7% der Männer.

### **3.3.1.2 Altersunterschiede NT-proBNP**

Teilt man das Patientengut wieder anhand des Alters am Mittelwert in zwei Gruppen, so zeigen sich auch hier wieder höhere Werte in der älteren Gruppe (>64 Jahre).

Die Patienten bis zu einem Alter von 64 Jahren hatten beim Parameter NT-proBNP einen Mittelwert von  $1274 \pm 3418,6$  pg/ml, ein Minimum von 18 pg/ml und ein Maximum von 23940 pg/ml.

Im Vergleich dazu hatten die Patienten in der Gruppe mit einem Alter über 64 Jahren einen deutlich höheren Mittelwert von rund  $2305 \pm 3749,4$  pg/ml. Das Minimum lag in diesem Fall bei 85 pg/ml und das Maximum des NT-proBNP bei 27434 pg/ml.

### 3.4 Ejektionsfraktion

Bei 76 der 216 Patienten waren die Daten die Ejektionsfraktion betreffend zu erheben. Das Minimum lag bei 10% und das Maximum bei 75%. Es lässt sich ein Mittelwert von  $38,14 \pm 15,5\%$  errechnen.

#### 3.4.1 Geschlechtsunterschiede der EF

Der Mittelwert der weiblichen Patienten betrug  $52,8 \pm 15,9\%$  und lag somit deutlich über  $34,5 \pm 13,4\%$  - dem Mittelwert der männlichen Patienten.

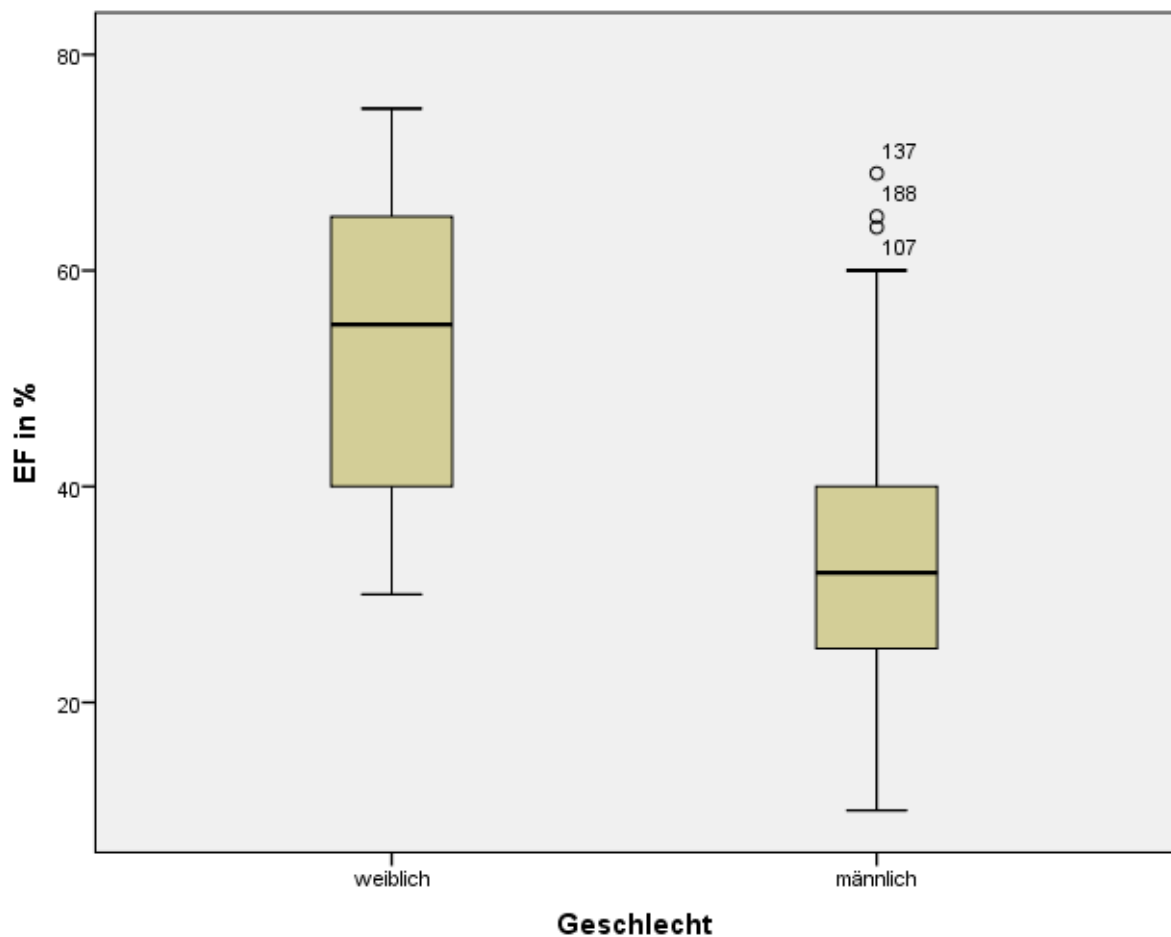


Abb. 9: EF nach Geschlecht

### **3.4.2 Altersunterschied EF**

Bei der Ejektionsfraktion konnte kein so deutlicher Altersunterschied wie bei MPO und NT-proBNP festgestellt werden. Die Mittelwerte der beiden Gruppen über und unter 64 Jahren unterscheiden sich kaum. Die Gruppe mit den jüngeren Patienten (<64 Jahre) hatte einen Mittelwert von  $37,8 \pm 14,2\%$ , ein Minimum von 20% und ein Maximum von 75%.

In der älteren Gruppe, mit den Patienten über 64 Jahren, ergab sich ein Mittelwert der EF von  $38,9 \pm 18\%$ . Hier existierten ein minimaler Wert von 10% und ein maximaler Wert von 70%.

### 3.5 NYHA

Bei 82 Patienten waren Angaben zur NYHA-Klassifikation am Tag der MPO Abnahme vorhanden. Bei vielen Patienten wurde keine strenge Einteilung in NYHA-Klassen vorgenommen, sondern ein eher zutreffender Bereich angegeben (z.B. "NYHA-Klasse I-II"). Um einerseits das Datenvolumen nicht zu verringern wurden auch diese Patienten in die Statistik mit eingeschlossen, andererseits konnten sie ohne Verfälschung des Ergebnisses keiner Gruppe genau zugeteilt werden. Deshalb wurden bei der Statistik Zwischengruppen eingeführt.

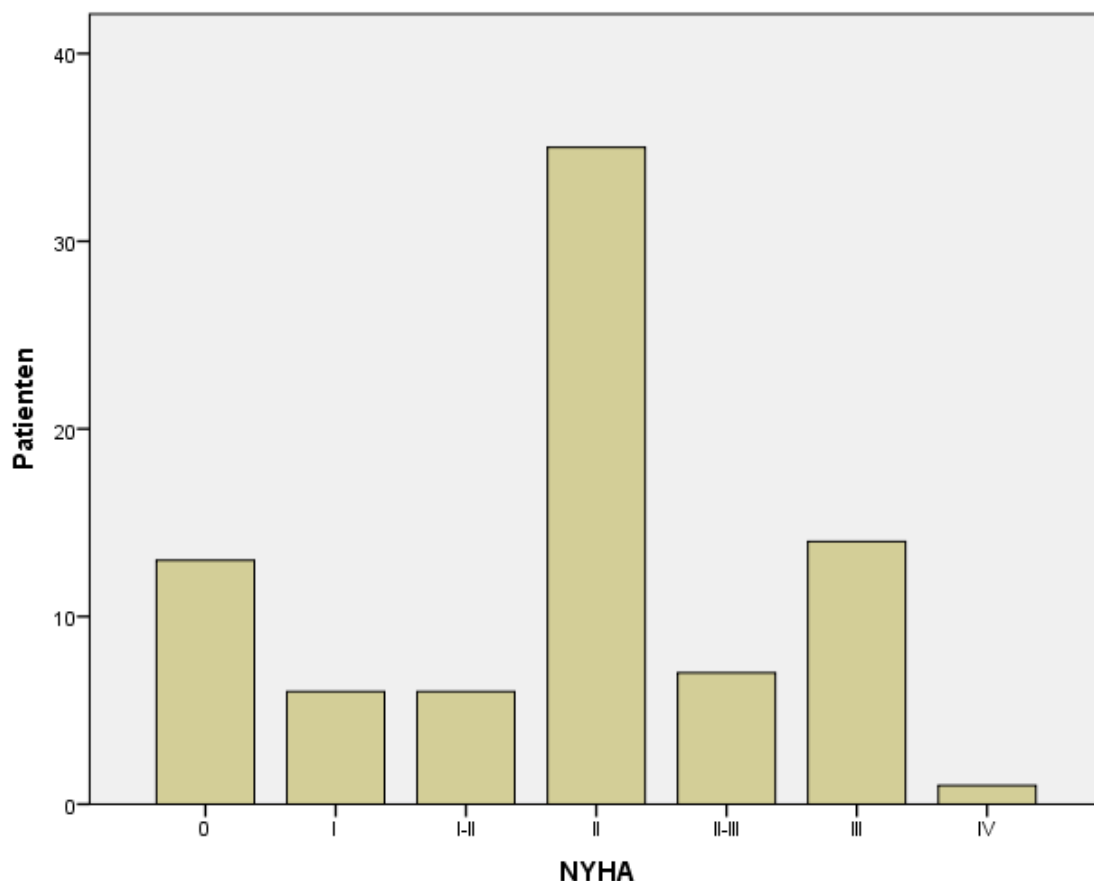


Abb. 10: Patienten in NYHA-Klassen

Rund 16% der Patienten mit vorhandenen NYHA Daten gaben an, dass sie selbst unter starker sportlicher Belastung keine Symptome verspüren würden. 7,3% der Patienten (6 Patienten) verspürten bei normaler körperlicher Aktivität keine Symptome. Streng genommen müssten diese beiden Gruppen in die NYHA-Klasse I zusammengefasst werden, was einen prozentuellen Anteil von 23,3% ergeben würde. In den Krankenakten wurden Patienten die sportlich voll belastbar

waren nicht NYHA-klassifiziert – dies wurde hier entsprechend bei der Einteilung beibehalten.

Während bei 6 (7,3%) Patienten eine NYHA-Klasse von I bis II angegeben wurde, befanden sich in Klasse II 35 Patienten, also mit 42,7% der größte Anteil der Patienten.

Mit II-III wurden 7 Patienten (8,5%) deklariert, in Klasse III befanden sich 14 Patienten (17,1%) und 1 Patient wurde der NYHA-Klasse IV zugeteilt.

## 3.6 MPO im Vergleich

### 3.6.1 MPO und NT-proBNP

Betrachtet man wieder die Mittelwerte der MPO in den bereits beschriebenen Gruppen der NT-proBNP, so fällt eine Steigerung des MPO-MW bei den Patienten mit einem NT-proBNP von über 600 pg/ml auf.

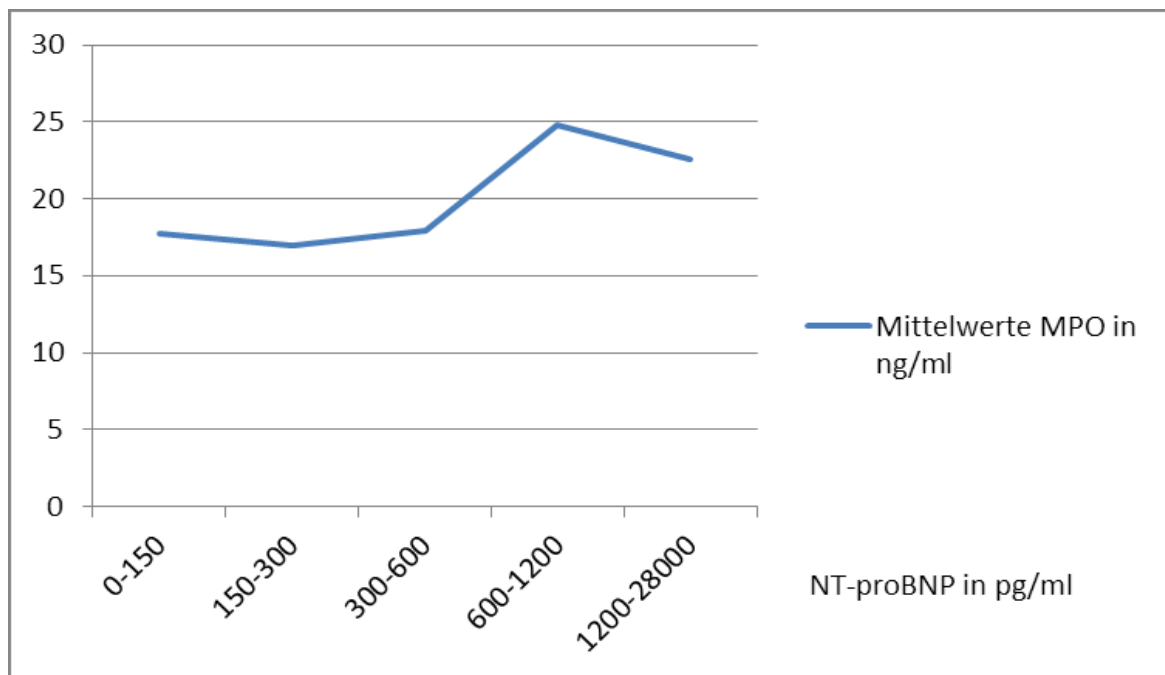


Abb. 11: MW MPO in NT-proBNP Gruppen

In der Gruppe mit einem NT-proBNP von 0-150 pg/ml fand man einen MPO-MW von  $17,4 \pm 6,8$  ng/ml (MIN 0, MAX 29). Ähnlich war dieser auch bei Patienten mit einem NT-proBNP von 150 bis 600 pg/ml. Bei den Patienten mit einem NT-proBNP-Wert von 150-300 pg/ml ergab sich ein MW von  $17 \pm 8,2$  ng/ml (MIN 7, MAX 40). In der Gruppe mit einem NT-proBNP von 300-600 pg/ml ergab sich nur ein gering höherer MW von  $17,9 \pm 6,4$  ng/ml (MIN 0, MAX 27).

Einen höheren MW von  $24,8$  ng/ml MPO konnte man bei Patienten mit einem NT-proBNP von  $600-1200 \pm 26,3$  pg/ml (MIN 0, MAX 186) finden. Bei den Patienten mit einem NT-proBNP von über 1200 pg/ml ergab sich ein MW von  $22,6 \pm 24,2$  ng/ml, einem MIN von 0 ng/ml und einem MAX von 219 ng/ml.

Der MW der MPO aller Patienten betrug 21,08 ng/ml. Es zeigte sich, dass die Patienten in den NT-proBNP Gruppen unter 600 pg/ml einen MPO MW unter dem kollektivem MW hatten, und im Gegensatz dazu die Patientengruppen mit einem NT-proBNP von über 600 pg/mg einen MW über dem des Kollektives besaßen.

145 Patienten besaßen einen MPO-Spiegel unter dem MW von 21,08 ng/ml und 71 Patienten hatten eine MPO über diesem MW. Teilt man die Patienten wieder anhand des MPO Mittelwertes in 2 Gruppen und errechnet nun den MW des NT-proBNP, zeigt sich, dass Patienten mit einer MPO unter dem MW von 21,08 ng/ml einen mittleren NT-proBNP Spiegel von 1935,46 pg/ml, und Patienten über dem MPO-Mittel einen NT-proBNP Spiegel von 1651,14 pg/ml hatten.

### 3.6.2 MPO und Ejektionsfraktion

Während die MPO Mittelwerte der Patienten in den Gruppen von hochgradiger Dysfunktion, über mittelgradiger Dysfunktion bis zu leichtgradiger Dysfunktion kontinuierlich fielen, fand sich in der Gruppe mit der höchsten EF (< 55%), also mit normaler linksventrikulärer Auswurffraktion, der höchste MPO Mittelwert.

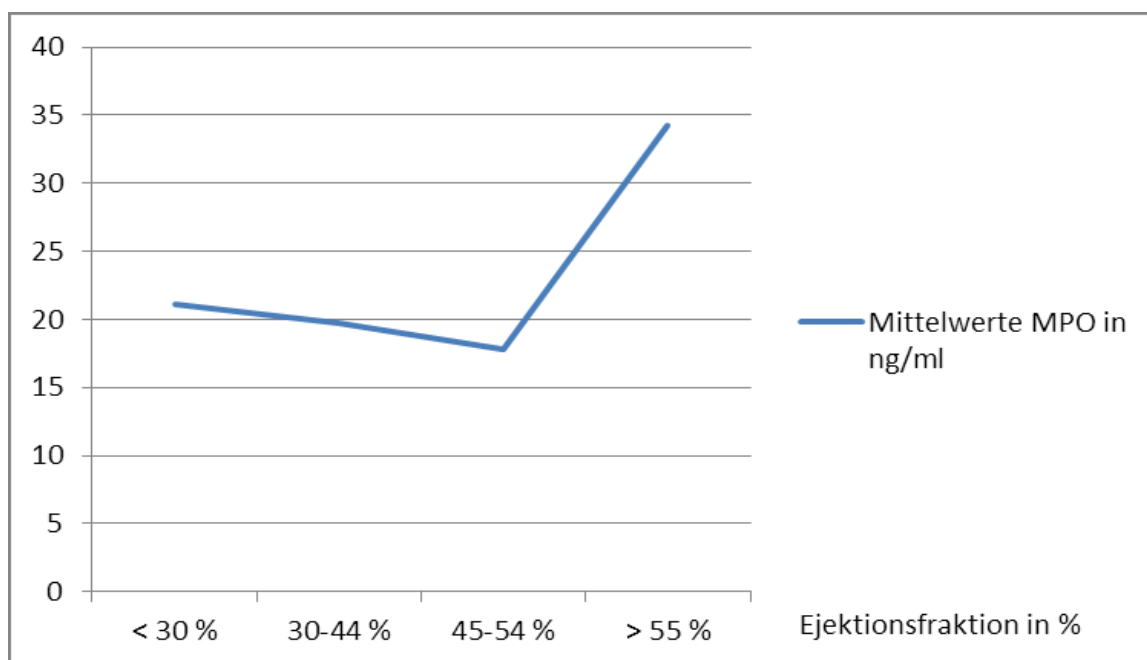


Abb. 12: MW MPO in Schweregraden nach EF eingeteilt

In der Gruppe mit einer EF von weniger als 30%, also mit hochgradiger systolischer Dysfunktion fand man einen MPO MW von  $21,1 \pm 13,4$  ng/ml (MIN 10, MAX 66). In dieser Gruppe lag der MW über dem des Studienkollektives. Dies änderte sich bei der Gruppe mit mittelgradiger systolischer Dysfunktion mit einer EF von 30-44%. Hier ergab sich ein MW von  $19,7 \pm 6,5$  ng/ml (MIN 7, MAX 40). Dieser MW lag schon unter dem Mittel des Gesamtkollektives. In der Gruppe mit einer EF von 45-54% war das MPO-Mittel weiter rückläufig mit einem MW von  $17,9 \pm 6,4$  ng/ml (MIN 0, MAX 27).

Bei der Patientengruppe mit einer normalen linksventrikulären Auswurffraktion von über 55% fand sich im Kontrast dazu ein MPO-MW von  $34,3 \pm 51,8$  ng/ml. Dies war bei dieser Gruppe der höchste Wert, der über dem MPO-gesamt-MW lag. Der minimale Wert betrug hier 8 ng/ml und der maximal gemessene 219 ng/ml.

Entfernt man in der Patientengruppe mit einer EF > 55% die Ausreißer, ergibt sich ein MPO MW von  $21,07 \pm 8,6$  ng/ml, bei einem Minimum von 8 ng/ml und einem Maximum von 42 ng/ml.

### 3.6.3 MPO und NYHA-Klassifikation

In folgendem Diagramm wurde der Mittelwert der MPO in den NYHA-Klassen aufgeschlüsselt.

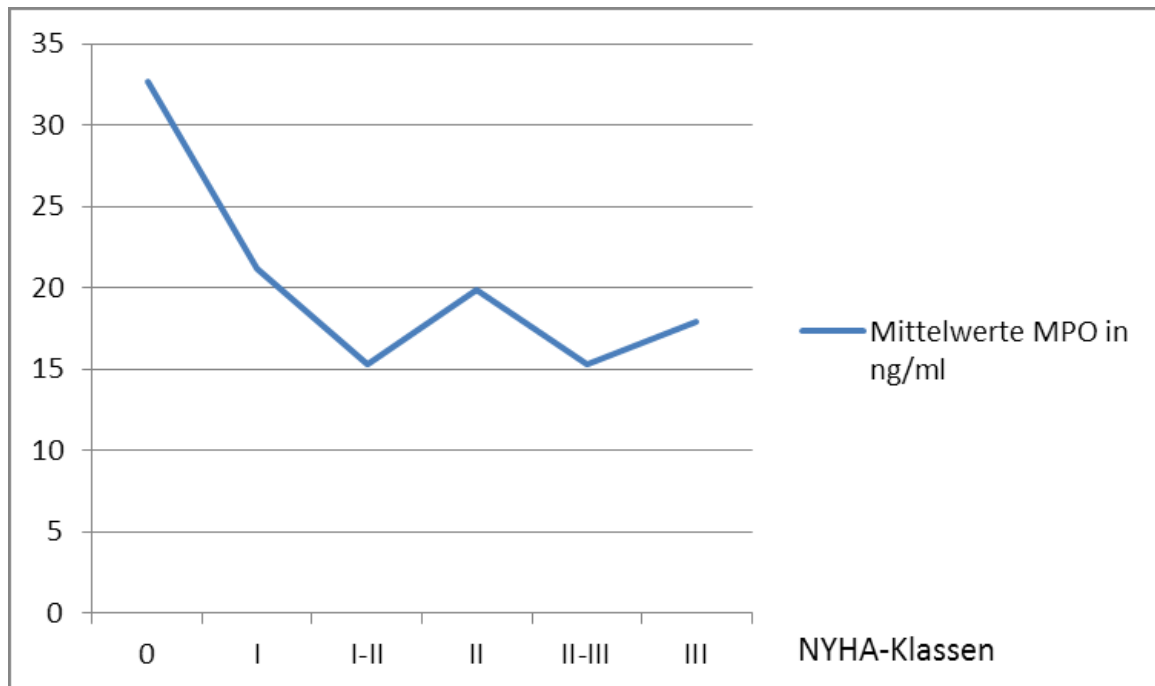


Abb. 13: MW MPO in NYHA-Klassen

In der Gruppe der Patienten die als völlig Beschwerdefrei und auch unter starker sportlicher Belastung ohne Symptome in der Gruppe „0“ zusammengefasst wurden, ergab sich ein MPO MW von  $32,7 \pm 56,6$  ng/ml, mit einem Minimum von 0 ng/ml und einem Maximum von 219 ng/ml.

Der MW der MPO betrug in NYHA Klasse I  $21,7 \pm 4,3$  ng/ml (MIN 15 ng/ml und MAX 28 ng/ml). In NYHA Klasse I-II errechnete sich ein MW von  $15,3 \pm 8,4$  ng/ml (MIN 6 ng/ml und MAX 29 ng/ml). In NYHA-Klasse II war der MPO MW  $19,9 \pm 8,2$  ng/ml (MIN 7 ng/ml und MAX 42 ng/ml), in der als II-III bezeichneten Gruppe war der MPO MW  $15,3 \pm 3,4$  ng/ml (MIN 10 ng/ml, MAX 21 ng/ml) und in NYHA-Klasse III errechnete sich ein MPO MW von  $17,9 \pm 5,7$  ng/ml (MIN 11 ng/ml und MAX 28 ng/ml).

Nur ein Patient wurde NYHA IV klassifiziert, dieser besaß eine MPO-Konzentration von 66 ng/ml. Dieser wurde im Diagramm nicht berücksichtigt.

### **3.6.4 MPO bei Dekompensationen binnen 4 Wochen**

Bei 116 Patienten konnte eine sichere Aussage darüber getroffen werden, ob sie binnen 4 Wochen ab Blutentnahme inklusive MPO Bestimmung dekompenziert sind. Dies war bei 3 Patienten der Fall. Alle 3 Patienten hatten am Abnahmetag einen MPO-Wert unter 50 ng/ml, dem physiologischen Referenzbereich. Ein Patient hatte eine MPO von 17 ng/ml und zwei Patienten eine MPO von 12 ng/ml. Alle drei Werte liegen unter dem MPO MW des Studienkollektives.

Unter den Patienten mit vollständigen Daten bezüglich MPO und Dekompensation binnen 4 Wochen, befanden sich zwei Patienten mit erhöhter MPO, welche beide in diesem Zeitraum nachweislich nicht dekompenzierten.

### **3.6.5 MPO bei Dekompensationen binnen 1 Jahr**

Eine Aussage über eine Dekompensation binnen 1 Jahr konnte bei 104 Patienten gemacht werden. Alle 17 Patienten die in diesem Zeitraum nachweislich dekompenzierten hatten eine MPO von unter 50 ng/ml. Der höchste MPO-Wert eines binnen einem Jahr Dekompenzierten lag bei 31 ng/ml. 6 Patienten hatten eine MPO über dem Mittel des Studienkollektives, bei 11 Patienten lag der Wert darunter.

Unter den Patienten mit dazu vollständigen Daten bezüglich MPO und Dekompensationen binnen einem Jahr, befanden sich zwei Patienten mit erhöhter MPO, welche beide in diesem Zeitraum nachweislich nicht dekompenzierten. Diese hatten MPO-Werte von 66 ng/ml und 219 ng/ml.

### **3.6.6 MPO und Mortalität**

Bei insgesamt 149 Patienten lagen Daten über die Mortalität während des Studienzeitraumes, also über 1 Jahr gerechnet ab MPO-Abnahmedatum, vor. 4 Patienten sind in diesem Zeitraum verstorben.

Die verstorbenen Patienten hatten am Tag der Blutabnahme MPO-Werte von 27 ng/ml, 15 ng/ml und zwei hatten 12 ng/ml. Einer der verstorbenen Patienten hatte eine MPO über dem kollektiven MW, 3 lagen darunter.

Unter den Patienten mit vollständigen Daten befanden sich 3 Patienten mit erhöhten MPO Werten, diese sind aber nicht binnen einem Jahr verstorben. Ihre MPO-Werte betragen 66 ng/ml, 80 ng/ml und 219 ng/ml.

## 4 Diskussion

Ziel der Diplomarbeit war es den Biomarker Myeloperoxidase als Verlaufs- und Kontrollparameter der Herzinsuffizienz zu evaluieren. Um eine möglichst allgemein gültige Aussage treffen zu können, wurde dies anhand eines sehr heterogenen Patientengutes erhoben. Im Zeitraum von 16.12.2011 bis 13.04.2012 wurde dafür bei allen Patienten an der HI-Ambulanz des Universitätsklinikums LKH Graz, an denen eine Routineblutentnahme durchgeführt wurde, die MPO mitbestimmt. Diese Daten wurden im Anschluss statistisch aufgearbeitet und mit den Zielgrößen Ejektionsfraktion, NYHA-Klassifikation, NT-proBNP, Dekompensationen und Mortalität verglichen. Dekompensationen und Mortalität wurden bis ein Jahr nach der Abnahme der MPO erhoben.

### 4.1 MPO

Bezüglich der Datenlage der MPO fiel in erster Linie auf, dass sich unter den 216 Patienten lediglich 5 Patienten mit einer MPO von über 50 ng/ml, also mit pathologischen Werten, fanden. Daher wurde hauptsächlich der arithmetische MPO-MW aller Patienten für die Untersuchungen herangezogen, welcher 21,08 ng/ml betrug. Der MPO-MW unseres Studienkollektives lag somit nicht nur deutlich unter dem MPO-MW der Studienpopulationen von vergleichbaren internationalen Studien, sondern auch unter deren herzgesunden Kontrollgruppen [30, 31].

Während die weiblichen Patienten ein MPO-Mittel von 24,29 ng/ml aufwiesen, lag dieses bei den Männern lediglich bei 18,83 ng/ml. Vier der Patienten mit einer MPO von über 50 ng/ml waren in den Altersklassen über 74 Jahre zu finden. Sie lagen somit über dem Alters-MW von 64 Jahren. Die Patienten, die am Tag der Probenentnahme jünger als 64 Jahre alt waren, hatten ein MPO-Mittel von 19,4 ng/ml. Das der Patienten die an diesem Tag älter als 64 Jahre alten lag bei 22,5 ng/ml, also über dem kollektivem MW. Der Anteil der weiblichen Patienten lag in der Patientengruppe älter als 64 Jahre bei 47,9%, lediglich ein Drittel der weiblichen Patienten war jünger als 64 Jahre.

Höhere MPO-Mittelwerte waren daher, in diesem Studienkollektiv, vor allem unter den weiblichen und älteren Patienten zu finden.

Anders stellte sich die Situation beim Biomarker NT-proBNP dar. Hier hatten die weiblichen Patienten einen MW von 1379,5 pg/ml, aber die männlichen mit einem MW von 2166,1 pg/ml die höheren Werte. In der Gruppe mit den höchsten NT-proBNP-Spiegeln, also über 1200 pg/ml fand sich mit 47,7% der Männer fast die Hälfte der Untersuchten männlichen Patienten. Immerhin 30,3% der Frauen fanden sich ebenfalls in dieser Gruppe.

In der Gruppe über dem Alters-MW von 64 Jahren fand sich ein deutlich höherer MW von 2305 pg/ml, im Gegensatz zu 1274 pg/ml bei den Patienten unter 64 Jahren.

Der EF-MW lag bei den weiblichen Patienten bei 52,8%. Bei den männlichen Patienten lag dieser lediglich bei 34,5%. Auch hier hatten die weiblichen Patienten, im Gegensatz zur MPO, im Mittel deutlich bessere Werte als die männlichen Patienten.

## **4.2 MPO im Vergleich**

### **4.2.1 MPO und NT-proBNP**

Setzt man NT-proBNP und MPO in Verbindung, lässt sich erkennen, dass die Patienten in den Gruppen mit einem NT-proBNP bis 600 pg/ml einen MPO-MW unter dem des kollektiven MW hatten. In den Gruppen mit einem NT-proBNP über 600 pg/ml lag dieser darüber. Die Gruppen mit einem NT-proBNP unter 600 pg/ml hatten einen MW zwischen 17 und 18 ng/ml. In der Patientengruppe mit einem NT-proBNP von 600-1200 pg/ml stieg der MPO-MW auf 24,8 ng/ml und war auch in der Gruppe mit den höchsten Werten von 1200-28000 pg/ml mit 22,6 ng/ml nur leicht über dem kollektiven Mittel. Die Patienten mit einem NT-proBNP über 600 pg/ml hatten also insgesamt höhere MPO-Werte als Patienten die darunter lagen.

#### **4.2.2 MPO und Ejektionsfraktion**

Während das MPO-Mittel der Patienten mit hochgradiger systolischer Dysfunktion, also bei Patienten mit einer EF < 30%, mit 21,1 ng/ml noch leicht über dem kollektiven MW lag, fiel dieses in den folgenden Gruppen ab. Bei Patienten mit mittelgradiger Dysfunktion (EF von 30-44%) lag der MPO-MW bei 19,7 ng/ml. In der Gruppe mit leichtgradiger Dysfunktion (EF von 45-54%) war dieser mit 17,9 ng/ml weiter rückläufig. Paradoxerweise ergab sich in der Gruppe mit einer EF von > 55%, also normalen linksventrikulären Auswurfverhältnissen, der höchste MPO-MW mit 34,3 ng/ml. Dieser unerwartet hohe Wert liegt deutlich über dem kollektiven Mittelwert. Entfernt man bei dieser Patientengruppe die statistischen Ausreißer erhält man einen MW von 21,07 ng/ml, welcher fast dem kollektiven Mittel entspricht. Es zeigten sich hier also keine wesentlichen Unterschiede zwischen der Gruppe mit hochgradiger systolischer Dysfunktion und der Patientengruppe mit normaler linksventrikulärer EF. Im Gegensatz dazu konnte bei anderen Studien sehr wohl ein Zusammenhang zwischen MPO-Level und EF gezeigt werden. Patienten mit chronischer systolischer HI und einer EF < 50% wiesen signifikant höhere MPO-Werte als eine Kontrollgruppe mit normaler linksventrikulärer EF auf [36]. Dabei wurden im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit nur Patienten mit chronischer systolischer HI berücksichtigt, und mit einer herzgesunden Kontrollgruppe verglichen.

#### **4.2.3 MPO und NYHA-Klassifikation**

Auch hier errechnete sich entgegen den Erwartungen der höchste MPO-MW von 32,7 ng/ml in der völlig beschwerdefreien Gruppe. In den NYHA-Gruppen II-IV waren alle MPO-MW unter dem kollektiven MW. In der NYHA-Gruppe IV befand sich lediglich ein Patient, welcher eine MPO von 66 ng/ml hatte. Bei vergleichbaren Studien konnte vor allem ein Zusammenhang von Patienten mit erhöhtem MPO und erhöhtem CRP zu den NYHA-Gruppen nachgewiesen werden [33, 36]. Genauere Untersuchungen dazu waren bei dieser retrospektiven Studie nicht möglich, nachdem bei diesen Patienten das CRP im Rahmen der Routineblutentnahmen nicht mitbestimmt wurde.

#### **4.2.4 MPO im Vergleich mit Dekompensationen und Mortalität**

Von 116 Patienten mit sicherer Datenlage dekompenzierten 3 binnen 4 Wochen ab dem Tag des Ambulanzbesuches mit MPO-Bestimmung. Alle 3 Patienten hatten eine MPO im physiologischen Referenzbereich. Alle drei MPO-Werte lagen unter dem Mittelwert des Studienkollektives.

17 Patienten dekompenzierten innerhalb eines Jahres ab MPO-Bestimmung. 6 Patienten hatten davon eine MPO über dem Kollektiv-MW, bei 11 Patienten lag der Wert darunter.

Bei insgesamt 149 Patienten lagen Daten über die Mortalität während des Studienzeitraumes, also über 1 Jahr gerechnet ab MPO-Abnahmedatum, vor. 4 Patienten sind in diesem Zeitraum verstorben. Die verstorbenen Patienten hatten am Tag der Blutabnahme MPO-Werte von 27 ng/ml, 15 ng/ml und zwei hatten 12 ng/ml. Einer der verstorbenen Patienten hatte eine MPO über dem kollektiven MW, 3 lagen darunter.

Unter den Patienten mit vollständigen Daten befanden sich 3 Patienten mit erhöhten MPO Werten, welche nachweislich nicht binnen einem Jahr verstarben. Ihre MPO-Werte betragen 66 ng/ml, 80 ng/ml und 219 ng/ml.

Es konnte somit kein Zusammenhang zwischen Mortalität oder Dekompensation und dem MPO-Level gezeigt werden. Bei Studien die einen positiven Zusammenhang zwischen dem Outcome von Patienten nachweisen konnten, wurden die Patienten über einem Zeitraum von bis zu vier Jahren beobachtet. Außerdem wurden als negatives Ereignis, neben den von uns Untersuchten Parametern, auch die Durchführung einer Herztransplantation und die Implantation eines ICD berücksichtigt [35, 38].

#### **4.2.5 Conclusio**

Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen in EDTA-Plasma gemessener MPO und den bisherigen Verlaufskontrollmarkern wie NT-proBNP, NYHA-Klassifikation oder EF konnte mit den hier angewandten statistischen Methoden beim betreffenden Studienkollektiv nicht hergestellt werden.

Bei jenen Patienten die binnen 4 Wochen oder einem Jahr dekompenzierten, zeigte sich ebenfalls kein Zusammenhang mit den gemessenen MPO-Spiegeln. Weder Patienten mit pathologischen MPO-Werten, noch Patienten mit einer MPO über dem kollektiven Mittelwert dekompenzierten häufiger als Patienten mit niedrigen MPO-Werten.

Ein Zusammenhang von Mortalität und bestimmten MPO-Werten konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Auch hier hatten die im Studienzeitraum verstorbenen Patienten keine MPO-Werte über dem MW am Tag des Ambulanzbesuches, noch verstarben die Patienten mit pathologischen MPO-Werten binnen eines Jahres.

Um eine genauere Aussage über die Bedeutung der Myeloperoxidase als Verlaufs- und Kontrollmarker treffen zu können, erscheinen weitere Untersuchungen an einem näher definierten, größeren Studienkollektiv über einen längeren Zeitraum notwendig. Die vorliegenden Ergebnisse können als Grundlage für diese Untersuchungen dienen.

## Literaturverzeichnis

1. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2012) 33, 1787-1847
2. Böcker W, Denk H, Heitz U, Moch H, Hrsg 2008. *Repititorium Pathologie*. 2. Auflage. München: Elsevier GmbH.
3. Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A et al. ESC Pocket Guidelines. Leitlinien für die Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz 2012. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung.
4. Herold G, Hrsg. 2011. *Innere Medizin*. Köln. Dr. Gerold Herold.
5. Siegenthaler W, Blum H, Hrsg. 2006. *Klinische Pathophysiologie*. 9. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
6. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al. *Harrison Innere Medizin*. Band 2, 17. Auflage 2008, Teil 9. Hrsg. von Dietel M, Suttorp N, Zeitz M,
7. Statistik Austria, Todesursachenstatistik 2012. Erstellt am 03.06.2013
8. Kozanli I, Jarai R, Fellner B et al. Frauen und Herzinsuffizienz. *J Kardiol* 2008; 15 (9-10), 292-297
9. Pözl G, Pacher R, Altenberger J et al. Herzinsuffizienz-Register- (HIR-) Austria 2006-2009: Erfahrungen und Konsequenzen. *J KARDIOL* 2010; 17 (3–4), 85-92

10. Klink A. Bedeutung der Myeloperoxidase für die Migration neutrophiler Granulozyten [Dissertation]. Department Chemie der Fakultät für Mathematik, Informatik und Naturwissenschaften, Universität Hamburg. 2009.
11. Nauseef WM, McCormick SJ, Clark RA. Calreticulin functions as a molecular chaperone in the biosynthesis of myeloperoxidase. *J Biol Chem* 1995 Mar 3;270(9):4741-4747.
12. Hazen SL, Zhang R, Shen Z, Wu W, Podrez EA, MacPherson JC, et al. Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes: pathways for monocyte-mediated protein nitration and lipid peroxidation *In vivo*. *Circ Res* 1999 Nov 12;85(10):950-958.
13. Hampton MB, Kettle AJ und Winterbourn CC. *Blood* 1992; 92(9):3007-3017
14. Smith JA. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J Leukoc Biol*, 56(6):672–686, 1994
15. Majno G M, Joris I. Hrsg. 2004. *Cells, tissues, and disease : principles of general pathology*. 2nd edition. New York: Oxford Univ. Press.
16. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008 Jul 24;454(7203):428-435.
17. Everse J. The structure of heme proteins compounds i and ii: some misconceptions. *Free Radic Biol Med* 1998, 24(7-8):1338–1346.
18. Kettle AJ, van Dalen CJ, and Winterbourn CC. Peroxynitrite and myeloperoxidase leave the same footprint in protein nitration. *Redox Rep* 1997, 3(5-6):257–258.
19. S. J. Nicholls and S. L. Hazen. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25(6):1102–1111.

20. Lau D, Mollnau H, Eiserich JP, Freeman BA, Daiber A, Gehling UM, et al. Myeloperoxidase mediates neutrophil activation by association with CD11b/CD18 integrins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 Jan 11;102(2):431-436.
21. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1994;94:437– 444.
22. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol*. 2001;158:879–891
23. Nursalim A, Suryaatmadja M, Panggabean M. Potential clinical application of novel cardiac biomarkers for acute myocardial infarction. *Acta Med Indones* 2013 Jul;45(3):240-250.
24. Zelzer, S., et al., Myeloperoxidase as serum marker for detection of CMV infections and rejections in patients after liver or heart transplantation, In: *Transplant Immunology*, doi: 10.1016/j.trim.2008.09.014
25. Kutter D, Devaquet P, Vanderstocken G, Paulus JM, Marchal V, Gothot A. Consequences of total and subtotal myeloperoxidase deficiency: risk for benefit? *Acta Haematol*. 2000;104:10 –15.
26. Nikpoor B, Turecki G, Fournier C, Theroux P, Rouleau GA. A functional myeloperoxidase polymorphic variant is associated with coronary artery disease in French-Canadians. *Am Heart J*. 2001;142:336 –339.
27. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349: 1595– 604

28. Meuwese MC, Stroes EG, Hazen SL, et al. Serum Myeloperoxidase Levels Are Associated With the Future Risk of Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Individuals: The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(2):159-165. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.033.
29. Kaya MG, Yalcin R, Okyay K, Poyraz F, Bayraktar N, Pasaoglu H, et al. Potential role of plasma myeloperoxidase level in predicting long-term outcome of acute myocardial infarction. *Tex Heart Inst J* 2012;39(4):500-506.
30. Khan, S. Q., et al., Myeloperoxidase aids prognostication together with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in high-risk patients with acute ST elevation myocardial infarction, *Heart* 2007; 93:826-831
31. Mocatta T. J., et al., Plasma Concentrations of Myeloperoxidase Predict Mortality After Myocardial Infarction, In: *Journal of the American College of Cardiology*, doi: 10.1016/j.jacc.2007.02.040
32. Liang S, Li X, Huang W, Gong H. Change of serum myeloperoxidase and lipoxin A4 level in coronary heart disease patients with anxiety and/or depression. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2013 Apr;38(4):370-375.
33. Petersen JW, Felker GM. Inflammatory biomarkers in heart failure. *Congest Heart Fail.* 2006;12:324–328.
34. Felker GM, Cotter G. Unraveling the pathophysiology of acute heart failure: an inflammatory proposal. *Am Heart J.* 2006;151: 765–767.
35. Ky B, French B, Levy WC, Sweitzer NK, Fang JC, Wu AH, et al. Multiple biomarkers for risk prediction in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2012 Mar 1;5(2):183-190

36. Tang W, Brennan ML, Philip K. Plasma Myeloperoxidase Levels in Patients With Chronic Heart Failure. *Ame J of Cardiol* 15 sept 2006, Pages 796-799.
37. Braunwald E. Biomarkers in Heart Failure. *N Engl J Med* 2008 05/15; 2013/09;358(20):2148-2159.
38. Tang WH, Shrestha K, Troughton RW, Borowski AG, Klein AL. Integrating plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase for risk prediction in chronic systolic heart failure. *Congest Heart Fail* 2011 May-Jun;17(3):105-109.
39. Shah, K. B., et al., Lack of Diagnostic and Prognostic Utility of Circulating Plasma Myeloperoxidase Concentrations in Patients Presenting with Dyspnea, In: *Clinical Chemistry* 55:1 59-67 (2009)
40. Abbott Laboratories - Diagnostics Division. ARCHITECT i System, MPO. Customer Service 2007. 480271/R1.