

Diplomarbeit

Die Bedeutung von BNP und NT-proBNP in Diagnostik, Prognoseabschätzung und Therapiemonitoring kardialer Erkrankungen

Literaturrecherche mit anschließender Konklusion

eingereicht von

Peter Michael Zechner

Mat.Nr.: 0310271

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der
**Medizinischen Universitätsklinik Graz, Klinische Abteilung für
Kardiologie**

unter der Anleitung von
Prof. Dr. Friedrich Fruhwald
und
Prim. Doz. Dr. Herbert Wurzer

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 01.06.2009

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinen beiden Betreuern Prof. Dr. Friedrich Fruhwald und Prim. Doz. Dr. Herbert Wurzer, die stets bei Problemen und Fragen jeglicher Art verfügbar waren und mich von Beginn an hervorragend unterstützt haben.

Des Weiteren möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern Peter und Maria Zechner danken, ohne deren großzügige Unterstützung meine Ausbildung in dieser Form wohl kaum möglich gewesen wäre.

Weiters gebührt mein Dank natürlich all meinen Freunden, die maßgeblich daran beteiligt sind, dass mir meine Studienzeit für immer in schöner Erinnerung bleiben wird.

Inhaltsverzeichnis

1	GRUNDLAGEN	13
1.1	GESCHICHTE DER NATRIURETISCHEN PEPTIDE.....	13
1.2	PHYSIOLOGIE DER NATRIURETISCHEN PEPTIDE	14
1.3	BNP VERSUS NT-PROBNP	16
1.4	EINFLUSSFAKTOREN AUF ZIRKULIERENDE (NT-PRO)BNP-SPIEGEL	17
1.4.1	<i>Niereninsuffizienz</i>	17
1.4.2	<i>Lebensalter und Geschlecht</i>	18
1.4.3	<i>Körpergewicht</i>	18
2	DIAGNOSTIK	20
2.1	HERZINSUFFIZIENZ	20
2.1.1	<i>Akute Herzinsuffizienz</i>	20
2.1.2	<i>Chronische Herzinsuffizienz</i>	26
2.2	AKUTES KORONARSYNDROM	30
2.3	RECHTSHERZINSUFFIZIENZ IM RAHMEN DER AKUTEN PULMONALARTERIENEMBOLIE.....	31
3	PROGNOSEABSCHÄTZUNG	35
3.1	HERZINSUFFIZIENZ	35
3.1.1	<i>Chronische Herzinsuffizienz</i>	35
3.1.2	<i>Akute Herzinsuffizienz</i>	38
3.2	AKUTES KORONARSYNDROM	40
3.3	HERZKLAPPENERKRANKUNGEN.....	43
3.3.1	<i>Aortenklappe</i>	43
3.3.2	<i>Mitralklappe</i>	44
3.4	PULMONALARTERIENEMBOLIE	45
4	THERAPIEMONITORING	48
4.1	HERZINSUFFIZIENZ	48
5	ZUSAMMENFASSUNG UND KONKLUSION	51
5.1	HERZINSUFFIZIENZ	51
5.1.1	<i>Akute Herzinsuffizienz</i>	51
5.1.2	<i>Chronische Herzinsuffizienz</i>	52

5.2	AKUTES KORONARSYNDROM	54
5.3	HERZKLAPPENERKRANKUNGEN.....	54
5.4	AKUTE PULMONALARTERIENEMBOLIE.....	55
6	LEBENSLAUF	56
7	LITERATURLISTE.....	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Spaltung von proBNP in BNP und NT-proBNP, sowie deren Freisetzung und Elimination ¹⁶ . Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.....	15
Abbildung 2 Schematische Darstellung der kardioprotektiven Effekte der natriuretischen Peptide ²⁰ . Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.....	16
Abbildung 3 AUROC für verschiedene BNP Cut-off Levels, ermittelt in der „Breathing not Properly – Study“ ⁵³ . Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.....	23
Abbildung 4 BNP Werte in Abhängigkeit des Herzinsuffizienz Stadiums nach der NYHA Klassifikation ⁵³ . Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.....	27
Abbildung 5 ROC Kurve für Sensitivität und Spezifität des BNP (in pg/ml) in der Diagnostik einer linksventrikulären Dysfunktion – modifiziert nach Maisel et al. ⁶⁶	28
Abbildung 6 BNP-Levels bei An- und Abwesenheit von RVD. Modifiziert nach Krüger et al. ⁵⁵	33
Abbildung 7 Vergleich der prognostischen Wertigkeit von NT-proBNP, VO ₂ , HFSS und LVEF in einem Kollektiv mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz ¹²⁰ . Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.....	38
Abbildung 8 Überlebensraten bei Patienten mit NT-proBNP < bzw. > 5180 pg/ml ⁵² . Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.....	40
Abbildung 9 Kaplan-Meier Kurven der kumulierten Todesinzidenz nach 10 Monaten in Abhängigkeit der BNP Erhöhung 40 Stunden nach Symptombeginn ¹²⁹	41
Abbildung 10 Vergleich der medianen NT-proBNP Werte in der SAE- und Event freien Gruppe ¹⁰⁰ . Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.....	46
Abbildung 11 Flowchart eines möglichen Algorithmus zur Abklärung akuter Atemnot in der Notaufnahme.....	52
Abbildung 12 Flowchart eines an die aktuelle Datenlage angepassten Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf Herzinsuffizienz im niedergelassenen oder ambulanten Bereich.....	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 BNP versus NT-proBNP, modifiziert nach Daniels und Maisel ²²	17
Tabelle 2 Auswahl der wichtigsten Studien zur diagnostischen Aussagekraft von BNP und NT-proBNP bei Patienten mit akuter Atemnot. Angegeben sind jeweils Daten für einen Cut-off nahe 100 pg/ml und den Schwellenwert mit der besten diagnostischen Treffsicherheit	25
Tabelle 3 Auswahl an Studien zur Diagnostik einer linksventrikulären Funktionsstörung bei Patienten mit vermuteter Herzinsuffizienz	29
Tabelle 4 Cut-off Levels sowie PPV und NPV für die Identifikation einer RVD	34
Tabelle 5 Vergleich der Cutoff-Levels sowie der positiv und negativ prädiktiven Werte für verschiedene Assays	47

Glossar und Abkürzungen

AA	aminoacids
ACS	Akutes Coronarsyndrom
ALDO	Aldosteron
AVP	Arginin Vasopressin
ANP	atrial natriuretic peptide
AUROC	area under the receiver operating curve
AUC	area under the curve
BMI	bodymass index in kg pro m ²
BNP	B-type natriuretic peptide
c-GMP	cyclic Guanosinmonophosphat
CNH	cardiac natriuretic hormones
CNP	C-type natriuretic peptide
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPR	cardiopulmonary resuscitation
CRP	C-reaktives Peptid
CRT	cardiac resynchronisation therapy
DNP	dendroaspis natriuretic peptide
HFSS	heart failure survival score
IAP	Instabile Angina pectoris
ICD	implantable cardioverter defibrillator
LVEF	left ventricular ejection fraction
LVD	linksventrikuläre Dysfunktion
LVSD	linksventrikuläre systolische Dysfunktion
MACE	major adverse cardiac event

MINS	Mitralklappeninsuffizienz
mRNA	messenger ribonucleic acid
NPs	natriuretic peptides
NPR-A	natriuretic peptide receptor - A
NPR-B	natriuretic peptide receptor - B
NPR-C	natriuretic peptide receptor – C
NPV	negative predictive value
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkt
NT-proBNP	N-terminal – pro B-type natriuretic peptide
(NT-pro)BNP	in dieser Arbeit: BNP und NT-proBNP als Gruppe
NYHA	New York Heart Association
PAE	Pulmonalarterienembolie
PCI	percutaneous coronary intervention
PPV	positive predictive value
proBNP	proB-type natriuretic peptide
RR	Risk Ratio; relatives Risiko
RVD	Rechtsventrikeldysfunktion
RV	rechter Ventrikel
RV-Überlastung	rechtsventrikuläre Überlastung
SAE	serious adverse events
STEMI	ST-Hebungsmyokardinfarkt
TVPG	Transvalvulärer Druckgradient
USA	United States of America
VO ₂	Sauerstoffaufnahmekapazität

Umrechnung von pmol/l in pg/ml: $\text{pmol/l} \times 8,457 = \text{pg/ml}$

Zusammenfassung

BNP und seine inaktive Form NT-proBNP werden bei vermehrter Druck- und Volumenbelastung des Herzens von kardialen Myozyten produziert und freigesetzt. Seit der Erstbeschreibung im Jahre 1988 wurde die klinische Bedeutung des BNP und NT-proBNP intensiv untersucht. Die beiden natriuretischen Peptide weisen hohe diagnostische Qualitäten in der Differentialdiagnostik der akuten Atemnot auf und können helfen, die Gesamtkosten ebenso wie die Krankenhausaufenthaltsdauer zu reduzieren. Im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz weisen BNP und NT-proBNP bei klinischem Verdacht auf Herzinsuffizienz gute diagnostische Qualitäten auf, als Screeningparameter in der Gesamtbevölkerung sind die natriuretischen Peptide jedoch kaum geeignet. BNP und NT-proBNP besitzen in vielen klinischen Situationen wie Herzinsuffizienz, akutes Koronarsyndrom, Herzklappenerkrankungen oder Pulmonalarterienembolie eine hohe prognostische Aussagekraft. Bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz kann mittels BNP und NT-proBNP Bestimmung der Therapieerfolg überwacht werden, eine BNP oder NT-proBNP gesteuerte Therapie kann helfen die Mortalität zu reduzieren.

Abstract

BNP and NT-proBNP are released from cardiac myocytes in response to volume or pressure overload. Since its first description in 1988 the importance of BNP and NT-proBNP was studied intensively. In the setting of acute dyspnea both natriuretic peptides provide higher diagnostic accuracy than clinical examination and reduce medical costs and hospital length of stay as well. If chronic heart failure is suspected, BNP and NT-proBNP provide good diagnostic accuracy for the presence of left ventricular dysfunction. However, the use of BNP or NT-proBNP as a screening tool for heart failure in the general population cannot be recommended. BNP and NT-proBNP provide important prognostic information in patients with congestive heart failure, acute coronary syndrome, valvular diseases and pulmonary embolism. In patients with congestive heart failure BNP and NT-proBNP can be used in the evaluation of treatment efficacy. Furthermore, BNP or NT-proBNP guided therapy of heart failure can reduce mortality.

1 Grundlagen

1.1 Geschichte der natriuretischen Peptide

Nahezu zeitgleich mit Einführung der Elektronenmikroskopie in die Naturwissenschaften beschrieb Kirsch 1956 erstmals die Existenz von membrangebundenen Granula in den Vorhöfen von Schweineherzen.¹ Im selben Jahr konnten Henry und Pearce den Zusammenhang zwischen Vorhofdehnung und Diurese zeigen, indem sie den linken Vorhof eines Hundes mit einem Ballon dehnten und dabei einen Anstieg des Urinflusses beobachteten.² In den folgenden Jahren berichtete Poche in einer seiner Arbeiten von „dichten Körpern“ in Herzmuskelzellen³, 1959 konnte eine Forschungsgruppe um Bompiani ähnliche Strukturen auch im His-Bündel von Rattenherzen nachweisen.⁴ Eine Reihe von weiteren wissenschaftlichen Arbeiten bestätigte die Existenz von sekretorisch aktiven Zellen im Herzmuskelgewebe, die genaue Funktion und Bedeutung dieser blieb jedoch ungeklärt.

Im Jahre 1981 setzte Adolfo De Bold einen Meilenstein in der Erforschung der natriuretischen Peptide. Er homogenisierte Vorhöfe von Rattenherzen und applizierte dieses Extrakt anästhesierten Ratten. Dabei konnte er sowohl einen Anstieg der Natriumausscheidung als auch eine Vermehrung des Urinvolumens beobachten.⁵ De Bold beschrieb somit erstmals endokrine Funktionen des Herzens und wird aufgrund dessen von vielen als Vater des ANP angesehen.⁶

Diese gut 50 Jahre zurückliegenden Entdeckungen relativierten einerseits das bislang gültige Funktionsmodell des menschlichen Herzens, gaben Aussicht auf neue Anwendungsmöglichkeiten dieser natriuretisch wirksamen Substanzen und veranlassten weltweit Wissenschaftler, dieses Gebiet weiter zu beforschen. In der Folge konnte 1983 erstmals ein endokrin wirksames Peptid isoliert werden⁷, welches später von verschiedenen Forschungsgruppen cardiodilatin, cardionatrin, atrial natriuretic factor oder atrial natriuretic polypeptide genannt wurde. Damit war das heute weitläufig als ANP bekannte Hormon entdeckt, und bald war klar, dass nicht nur atriales sondern auch ventrikuläres Myokard die Fähigkeit besitzt, Hormone zu sezernieren.

So gelang es 1988 einer Gruppe um Sudoh ein weiteres natriuretisches Peptid aus Schweinehirnen zu isolieren, welches demzufolge „brain natriuretic peptide“ genannt wurde.⁸ Wie sich je-

doch später herausstellte, ist dieser Name nicht wirklich zutreffend, da sich die Hauptproduktionsstätte des BNP in den Herzmuskelzellen der Ventrikel und nicht, wie anfangs angenommen, im Zentralnervensystem befindet. In den folgenden Jahren konnten noch weitere natriuretische Peptide sichergestellt werden. „C-type natriuretic peptide“, welches hauptsächlich in Endothelzellen produziert wird und eine ähnliche chemische Struktur wie BNP aufweist⁹, sowie Urodilatin, ein Peptid, das in der Regulation des Salz- und Wasserhaushaltes eine Rolle spielt¹⁰ und DNP¹¹, dessen genaue Funktion nicht restlos geklärt ist.

1.2 Physiologie der natriuretischen Peptide

BNP besitzt als gemeinsames Merkmal mit allen anderen Vertretern der natriuretischen Peptide eine charakteristische biochemische Struktur bestehend aus einem Aminosäurering und einer Disulfidbrücke zwischen zwei Zysteinmolekülen.

Das humane BNP-Gen befindet sich auf Chromosom 1 und kodiert für ein preproBNP-Molekül, dessen Signalpeptid die Freisetzung von proBNP₁₋₁₀₈ regelt. BNP wird hauptsächlich von ventrikulären Kardiomyozyten synthetisiert und sezerniert. Vor der Plasmasekretion erfolgt die Spaltung von ProBNP₁₋₁₀₈ in das biologisch inaktive N-terminale Fragment proBNP₁₋₇₆(NT-proBNP) und den biologisch aktiven C-terminalen Teil proBNP₇₇₋₁₀₈(BNP), wobei beide Peptide in äquimolaren Mengen sezerniert werden.¹² (siehe Abb.1) Obwohl auch atriale Myozyten dazu im Stande sind, kleine Mengen BNP zu produzieren, befindet sich die Hauptproduktionsstätte des B-type natriuretic peptide in den Herzkammern.¹³ Im Gegensatz zu ANP, das größtenteils in atrialen Granula gespeichert wird, wird BNP bei entsprechender Simulation schlagartig produziert und freigesetzt.¹⁴

Vermehrte ventrikuläre Wanddehnung als Folge akuter oder chronischer Druck- bzw. Volumenbelastung gilt als wichtigster Stimulus für die Produktion von BNP. Tierexperimente haben gezeigt, dass die endokrine Antwort des Herzens auf diese Reize jedoch stark davon abhängt, wie akut der Stimulus auftritt.¹⁵

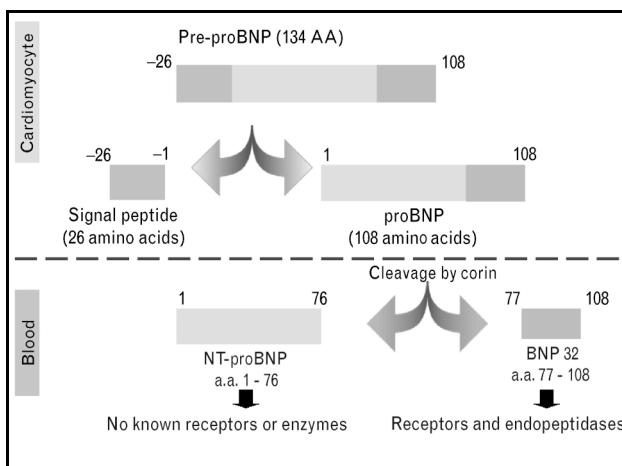


Abbildung 1 Schematische Darstellung der Spaltung von proBNP in BNP und NT-proBNP, sowie deren Freisetzung und Elimination¹⁶. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Neben der Überlastung des Herzens scheint es auch andere Ursachen für vermehrte BNP-Produktion zu geben. So vertreten einige Autoren die Hypothese, dass die Produktion natriuretischen Peptide durch ein komplexes Zusammenspiel zwischen Immunsystem und neurohormonalem System gesteuert wird. Die Ergebnisse einiger in vivo Experimente untermauern diese These. Vor allem Endothelin und Angiotensin 2 sollen sehr starke Stimulatoren des natriuretischen Systems sein.¹⁷

BNP hat auf das cardiovaskuläre System ebenso wie auf den Wasser- und Elektrolythaushalt bedeutenden Einfluss. In der Niere kommt es zu einer Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate, die Natriumabsorption wird gehemmt, in weiterer Folge führt dies zu verstärkter Natriurese und Diurese. Durch Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur bewirkt BNP eine Reduktion der Vorlast und des arteriellen Blutdrucks. Des Weiteren blockieren BNP und ANP die Aktivität des vaso-konstriktorisch wirkenden Sympathikus und hemmen das Renin-Angiotensin-Aldosteron System.¹⁸ Antiproliferative Effekte von BNP auf das Gefäßsystem wurden ebenfalls beschrieben, sind jedoch nicht endgültig geklärt.¹⁹

Zusammengefasst hat das natriuretische System in vielfacher Hinsicht protektive Effekte auf

das Herzkreislaufsystem und schützt das gesunde Herz vor zu starker und Druck- und Volumenbelastung. (siehe Abb. 2)

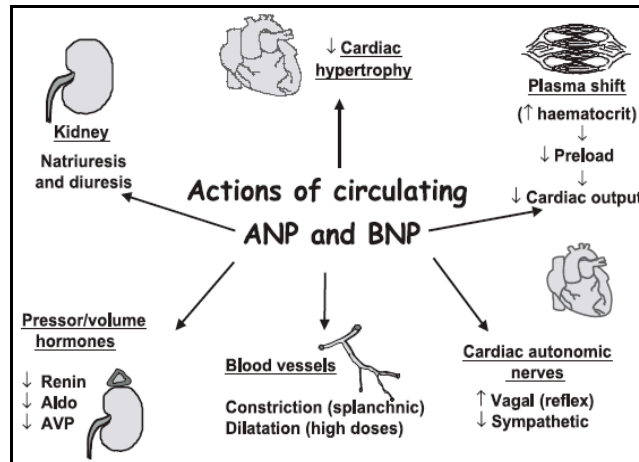


Abbildung 2 Schematische Darstellung der kardioprotektiven Effekte der natriuretischen Peptide²⁰. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Die biologischen Effekte der natriuretischen Peptide werden über membrangebundene Rezeptoren (NPRs) vermittelt, deren bislang 3 identifiziert werden konnten. ANP und BNP binden hauptsächlich am NPR-A Rezeptor, CNP vorwiegend am NPR-B Rezeptor. Die Bindung eines natriuretischen Peptides an diesen Rezeptoren vermittelt die Freisetzung des Second Messengers c-GMP, der für die meisten Endorganeffekte verantwortlich ist. Neben der Bindung an den C-Rezeptor (NPR-C) erfolgt der Abbau über eine Endopeptidase, welche durch Öffnung der Ringstruktur die Peptide inaktiviert.²¹

1.3 BNP versus NT-proBNP

Wie bereits beschrieben, entstehen BNP und NT-proBNP durch die Spaltung von proBNP und werden in gleichem Verhältnis freigesetzt. Durch die Verschiedenheiten in den Eliminationsme-

chanismen ergeben sich unterschiedliche Plasmaverweilzeiten für BNP und NT-proBNP. BNP besitzt aufgrund des unverzüglichen Abbaus über den NPR-C Rezeptor eine Halbwertszeit von nur ca. 20 Minuten. Da NT-proBNP jedoch hauptsächlich renal eliminiert wird und deswegen eine Halbwertszeit von 1 – 2 Stunden aufweist, findet man deutlich höhere Plasmaspiegel als für BNP. Aufgrund dieser Umstände sieht Clerico BNP als besseren Biomarker für die Erfassung akuter hämodynamische Veränderungen, während NT-proBNP besser als allgemeiner Krankheitsmarker geeignet sei.¹⁷ Die meisten Experten sehen beide Biomarker jedoch als gleichwertig an, sofern der Anwender die Unterschiede kennt und berücksichtigt.²² Tabelle 1 fasst die wichtigsten Unterschiede zwischen BNP und NT-proBNP nochmals zusammen.

	BNP	NT-proBNP
Aminosäuren	32	76
Molekulargewicht (kD)	3,5	8,5
Halbwertszeit (min)	20	60 - 120
Clearance		
Hauptmechanismus	Endopeptidase	renal
Rezeptor	NPR-C	renal
Biologische Aktivität	ja	nein
Messbereich (pg/ml)	0 – 5000	0 -35000

Tabelle 1 BNP versus NT-proBNP, modifiziert nach Daniels und Maisel²²

1.4 Einflussfaktoren auf zirkulierende (NT-pro)BNP-Spiegel

1.4.1 Niereninsuffizienz

Man weiß, dass Patienten mit Niereninsuffizienz deutlich höhere BNP und NT-proBNP-Werte aufweisen, als Nierengesunde.²³ Der hier zugrunde liegende Mechanismus scheint ein sehr komplexer zu sein, und es ist nicht endgültig geklärt, was nun wirklich für diese NP-Erhöhung verantwortlich ist. Es ist wohl von Fall zu Fall verschieden, da Patienten mit schwerer Niereninsuffi-

zienz häufiger an Herzinsuffizienz leiden und zumeist auch ein höheres Lebensalter aufweisen, beides Umstände, die mit erhöhten BNP-Werten einhergehen. In jedem Fall wird ab einer glomerulären Filtrationsrate von $< 60 \text{ ml/min/1,7m}^2$ für BNP und NT-proBNP die Verwendung eines etwas höheren Cutoff-Levels empfohlen.²²

1.4.2 Lebensalter und Geschlecht

Es existieren mehrere große Arbeiten, die den Einfluss von Alter und Geschlecht auf die Konzentrationen von BNP und NT-proBNP untersuchten. Zumeist konnten bei Frauen signifikant höhere NP-Werte gemessen werden als bei Männern gleichen Alters.^{24, 25} Nur eine Subanalyse der Breathing not Properly-Study konnte hinsichtlich dieser Fragestellung keinen signifikanten Unterschied finden.²⁶ Trotzdem schließt sich auch der Autor dieser Arbeit der Meinung an, dass Frauen generell höhere Spiegel an natriuretischen Peptiden aufweisen und man dies bei der Interpretation von Testergebnissen im Auge behalten sollte.

Eben zitierte Studien untersuchten auch den Einfluss des Lebensalters auf (NT-pro)BNP und kamen zu dem Ergebnis, dass mit steigendem Alter auch die Höhe der zirkulierenden NP-Spiegel steigt. Als Ursachen hierfür werden erhöhte Prävalenz an Herzinsuffizienz und Niereninsuffizienz sowie verminderte Expression des NPR-C Rezeptors diskutiert.²²

1.4.3 Körpergewicht

Mehrfach konnte gezeigt werden, dass übergewichtige Patienten deutlich geringere BNP Levels aufweisen als jene mit normalem Körpergewicht.²⁷⁻²⁹ Die zugrunde liegenden Ursachen werden kontrovers diskutiert und es existieren unterschiedliche Theorien in der Fachliteratur. So sind manche Autoren der Meinung, dass dieses Phänomen auf eine vermehrte Expression des NPR-C Rezeptors zurückzuführen ist.³⁰ Die Tatsache, dass aber NT-proBNP, das ja bekanntlich nicht über den NPR-C Rezeptor abgebaut wird, bei erhöhtem BMI ebenfalls in geringeren Mengen zu finden ist, macht die Beteiligung anderer Mechanismen sehr wahrscheinlich. Die Ergebnisse der Dallas Heart Studie sprechen ebenfalls gegen die Theorie der vermehrten Rezeptorexpression und weisen eventuell auf eine vermehrte (NT-pro)BNP Produktion als Ursache für vergleichsweise höhere NP Werte schlanker Individuen hin.³¹

Daniels empfiehlt zum Erreichen einer Sensitivität von 90% Cut-off Levels von 170 pg/ml bei einem BMI < 25, 110 pg/ml bei BMI von 25 – 35 und 54 pg/ml bei einem BMI > 35.³² Für NT-proBNP hingegen ist laut aktueller Expertenmeinung keine Angleichung der Cut-off Werte notwendig.³³

2 Diagnostik

2.1 Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz stellt eines der Hauptgesundheitsprobleme der heutigen Zeit dar und weist eine sehr hohe Morbidität und Mortalität auf. In der westlichen Welt ist die Herzinsuffizienz die Todesursache Nummer eins, allein in den USA sind derzeit rund 5 Millionen Menschen von dieser Erkrankung betroffen.³⁴ Aufgrund der sich ändernden Altersverteilung in unserer Gesellschaft steigen sowohl die Inzidenz als auch die dadurch entstehenden Kosten gewaltig. Fehldiagnosen erhöhen die Mortalitätsrate ebenso wie die Krankenhausaufenthaltsdauer und führen zu einer unnötigen Mehrbelastung des Gesundheitssystems.^{35,36}

Herzinsuffizienz wird als klinisches Syndrom definiert, das aufgrund einer ventrikulären Funktionsstörung zu verminderter körperlicher Belastbarkeit führt.³⁷ Die Diagnose kann zwar meist aus Kombination von Anamneseerhebung, klinischer Untersuchung sowie einer echokardiographischen Evaluierung gestellt werden, gerade bei übergewichtigen Patienten und jenen mit zusätzlicher pulmonaler Morbidität kann sich die Diagnostik einer Herzinsuffizienz jedoch sehr schwierig gestalten.³⁸ Des Weiteren ist die Echokardiographie nicht immer sofort verfügbar und kann bei erhaltener systolischer Ventrikelfunktion trotz Vorliegen einer Herzinsuffizienz unauffällige Ergebnisse liefern.³⁹ Aufgrund dieser Tatsachen gab es in den letzten Jahren verstärkte Bemühungen, die diagnostische Aussagekraft von Biomarkern wie BNP und NT-proBNP im Rahmen der Herzinsuffizienz zu evaluieren und in den klinischen Alltag einzuführen.

2.1.1 Akute Herzinsuffizienz

Akute Atemnot ist eine der häufigsten Ursachen für die Konsultierung internistischer Notaufnahmen und kann durch eine Vielzahl verschiedener Erkrankungen bedingt sein. Neben der akuten Herzinsuffizienz zählen Asthma bronchiale, COPD und die akute Pulmonalarterienembolie zu den wichtigsten Ursachen für dieses Symptom.

Die klinische Manifestation einer akuten kardialen Dekompensation kann sich sehr variabel

präsentieren und ist vor allem von pulmonalen Erkrankungen, wie etwa der Exazerbation einer COPD oftmals nur schwer zu unterscheiden. Eine Fehldiagnose und die sich daraus ergebende Therapie mit beispielsweise bronchodilatierenden Substanzen führt zu einer massiven Zusatzbelastung des Herzens und kann für den Patienten fatale Folgen haben. Deswegen erscheint es wichtig, mit möglichst einfachen Untersuchungen frühzeitig die richtige Diagnose zu stellen, um entsprechende therapeutische Maßnahmen ehest möglich einleiten zu können.

Eine große Zahl klinischer Studien untersuchte die diagnostische Wertigkeit von (NT-pro)BNP bei der Beurteilung von Patienten mit akuter Atemnot. So beschrieben bereits 1994 Davis et al. in einer Arbeit den Nutzen einer BNP Bestimmung bei der Beurteilung dyspnoischer Patienten in der Notaufnahme.⁴⁰ Es folgten wesentlich größer angelegte Studien, die sich ebenfalls dieser Fragestellung annahmen. Im Folgenden wird aufgrund der extrem großen Studienzahl zu diesem Themengebiet nur auf die wichtigsten und größten Arbeiten eingegangen.

In den besprochenen Arbeiten wurden Patienten untersucht, die mit dem Leitsymptom akute Atemnot in einer Notaufnahme vorstellig wurden und eine Herzinsuffizienz als Ursache im Raum stand. In den meisten Fällen galt das Vorliegen eines akuten Koronarsyndroms als Ausschlusskriterium, Patienten, bei denen Herzinsuffizienz als Ursache für die Atemnot mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte (Trauma, Pneumothorax), wurden ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen. Bei Verblindung der BNP-Werte erfolgte die Beurteilung der Studienprobanden von meist zwei Kardiologen oder Notfallmedizinern. Anhand der Arbeitsdiagnose wurden die Patienten in eine Herzinsuffizienz- und eine Nicht-Herzinsuffizienz Gruppe unterteilt.

Die angegebene Prävalenz einer Herzinsuffizienz als Enddiagnose lag in den Studien zwischen 34%⁴¹ und 83%⁴². Vergleiche der medianen BNP Werte in den beiden Patientengruppen konnten einheitlich zeigen, dass Patienten mit Herzinsuffizienz signifikant höhere BNP Levels aufweisen als jenen ohne Zeichen einer Herzinsuffizienz. (575 pg/ml – 1076 pg/ml vs. 38 pg/ml – 243 pg/ml^{41, 43-49}, bzw. 115pmol/l vs. 33 pmol/l⁵⁰) Ein ebenfalls statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte für NT-proBNP gefunden werden (3275 – 6823 pg/ml vs. 131 – 2716 pg/ml^{43, 49, 51} bzw. 920 pmol/l vs. 50 pmol/l⁴²). Darüber hinaus korrelierten sowohl

BNP als auch NT-proBNP sehr gut mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA Stadium).^{52, 53}

In den meisten Arbeiten wurden Spezifität und Sensitivität sowie diagnostische Accuracy für unterschiedliche Cut-off Werte berechnet. Während manche Autoren Spezifität und Sensitivität für den häufig empfohlenen Cut-off Wert von 100 pg/ml beschrieben, präsentierten andere den Cut-off Level mit der höchsten diagnostischen Accuracy, also der Kombination von Spezifität und Sensitivität. Bei einem Schwellenwert von rund 100 pg/ml lag die beschriebene Sensitivität bei 90% - 97%, die Spezifität schwankte zwischen 27% und 76%. Bei positiv prädiktiven Werten für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz von maximal 79% konnten gute negativ prädiktive Werte von 88% bis 93% gefunden werden.^{46, 47, 49, 53, 54} Die Verwendung eines geringeren Cut-off Wertes von 50 pg/ml führte nur zu einer geringfügigen Steigerung der Sensitivität.⁵³

In Studien, die höhere Schwellenwerte untersuchten, lagen negativ und positiv prädiktive Werte bei einem Cut-off von 200 - 300 pg/ml zwischen 75% und 100% bzw. 87% und 97%, Sensitivität und Spezifität schwankten zwischen 78% und 100% bzw. 86% und 90%.⁴⁶⁻⁴⁹ Ein Cut-off von 400 pg/ml ergab eine Spezifität von 95% bei einem positiv prädiktiven Wert von 90%.⁴⁷

Vergleicht man die Schwellenwerte mit der jeweils höchsten diagnostischen Treffgenauigkeit miteinander so sieht man, dass die optimalen Cut-off Levels in den verschiedenen Studien deutlich von einander abweichen. Ermittelten Dao et al. einen optimalen Cut-off von 80 pg/ml, so ergaben die Untersuchungen von Ray et al. oder Logeart et al. deutlich höhere Schwellenwerte (250 – 300 pg/ml) für die Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz.^{44, 46, 47} Diese Diskrepanz könnte mitunter darauf zurückzuführen sein, dass die Arbeiten der beiden letztgenannten Autoren ein älteres und schwerer erkranktes Patientengut untersuchten und die Prävalenz einer rechtsventrikulären Dysfunktion in der Nicht-Herzinsuffizienz Gruppe sehr hoch war. Aus früheren Arbeiten ist bekannt, dass sowohl höheres Alter²⁴, als auch das Vorliegen einer Rechtsherzbelastung im Rahmen pulmonaler Erkrankungen zu einer moderaten BNP Erhöhung führen^{55, 56}, was bei der Interpretation von Laborergebnissen bedacht werden sollte.

Die „Breathing Not Properly – Study“ - die mit Abstand größte und an mehreren internationa-

len Zentren durchgeführte Studie - fand für einen Cut-off Level von 150 pg/ml die höchste diagnostische Treffgenauigkeit (AUC = 0,84), wobei ein Schwellenwert von 100 pg/ml bei nahezu gleicher Treffsicherheit (AUC = 0,83) zu einer deutlichen Erhöhung des negativ prädiktiven Wertes führte.⁵³ (siehe Abb. 3)

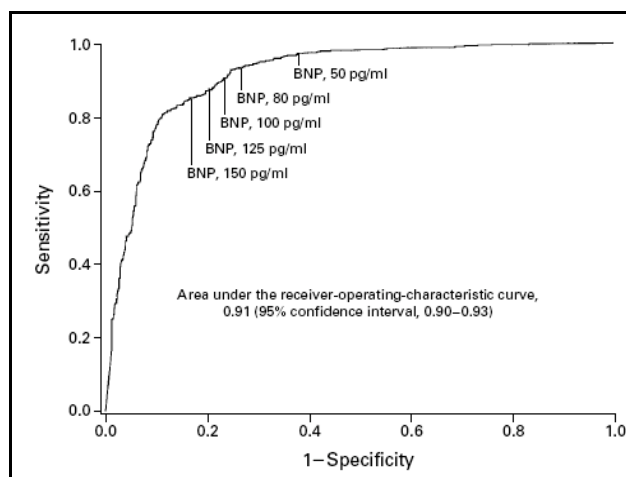


Abbildung 3 AUROC für verschiedene BNP Cut-off Levels, ermittelt in der „Breathing not Properly – Study“⁵³.
Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Arbeiten zur diagnostischen Aussagekraft von NT-proBNP konnten durchwegs ähnliche Ergebnisse finden. Bei einem Schwellenwert um 300 pg/ml fand man in Übereinstimmung mit den Ergebnissen zu BNP sowohl hohe negativ prädiktive Werte (89% - 99%) als auch eine hohe Sensitivität (80% - 99%) für die Diagnose einer Herzinsuffizienz.^{41, 49, 51} Eine Erhöhung des Cut-offs auf rund 900 pg/ml führte zu besseren positiv prädiktiven Werten (76% - 84%) und einer höheren Spezifität (81% - 85%).^{49, 51} Diese Ergebnisse konnten größtenteils auch in der groß angelegten Multicenterstudie von Januzzi et al. bestätigt werden, jedoch sprechen die dort gewonnenen Daten für die Verwendung altersabhängiger Cut-off Werte zur Identifikation einer Herzinsuffizienz. Während zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz ein allgemeiner Cut-off von 300 pg/ml hervorragend geeignet war, konnte nur durch die Verwendung altersadaptierter Schwellenwerte (< 50 Jahre: 450 pg/ml, 50 – 75 Jahre: 900 pg/ml, > 75 Jahre: 1800 pg/ml), vernünftig hohe positiv

prädiktive Werte für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz erreicht werden.⁵²

Direkte Vergleiche der diagnostischen Wertigkeit von BNP und NT-proBNP konnten zeigen, dass beide Biomarker ähnlich gute Qualitäten in der Diskriminierung zwischen kardial und pulmonal bedingter Atemnot besitzen, BNP jedoch eventuell zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz besser geeignet ist, während NT-proBNP-Assays eine etwas höhere Spezifität aufweisen.^{41,57}

In Tabelle 2 werden die Ergebnisse der wichtigsten Arbeiten zu BNP und NT-proBNP nochmals zusammengefasst und verglichen.

Marker	Autor	n	Cut-off	PPV %	NPV %	Spez	Sens	Acc %
BNP	Maisei ⁵³	1586	100	0,79	0,89	0,76	0,90	0,83
			150	0,83	0,85	0,83	0,85	0,84
BNP	Ray ⁴⁷	308	100	0,65	0,88	0,59	0,90	0,72
			250	0,87	0,83	0,90	0,78	0,84
BNP	Müller ⁴⁹	251	100	0,75	0,93	0,61	0,96	0,80
			160	0,80	0,87	0,73	0,90	0,83
BNP	Logeart ⁴⁶	163	100	0,77	0,83	0,31	0,96	0,78
			300	0,94	0,75	0,87	0,88	0,88
BNP	Dao ⁴⁴	250	100	0,92	0,96	0,94	0,94	0,94
			80	0,90	0,98	0,92	0,98	0,95
BNP	Villacorta ⁴⁸	70	200	0,97	1,00	0,97	1,00	0,99
NT-proBNP	Müller ⁴⁹	251	292	0,71	0,90	0,53	0,95	0,76
			825	0,84	0,84	0,81	0,87	0,84
NT-proBNP	Januzzi ⁵¹	599	300	0,62	0,99	0,68	0,99	0,83
			900	0,76	0,94	0,85	0,90	0,87
NT-proBNP	Lainchbury ⁴¹	205	340	0,76	0,89	0,87	0,80	0,85

Tabelle 2 Auswahl der wichtigsten Studien zur diagnostischen Aussagekraft von BNP und NT-proBNP bei Patienten mit akuter Atemnot. Angegeben sind jeweils Daten für einen Cut-off nahe 100 pg/ml und den Schwellenwert mit der besten diagnostischen Treffsicherheit

Mehrere Untersuchungen zur Treffgenauigkeit verschiedener diagnostischer Maßnahmen kamen zu dem Ergebnis, dass BNP und NT-proBNP sehr starke Prädiktoren für das Vorliegen einer ventrikulären Funktionsstörung sind⁴² und deutlich bessere diagnostische Qualitäten aufweisen als eine genaue klinische Untersuchung.^{47, 51} Wie McCullough et al. in einer Subanalyse der „Breathing Not Properly – Study“ nachweisen konnte, führt die Kombination aus klinischer Un-

tersuchung und BNP Bestimmung zu einer signifikanten Steigerung der diagnostischen Aussagekraft gegenüber einer der beiden Methoden alleine.⁵⁴ Konnte in dieser Arbeit in 43% mittels klinischer Untersuchung keine exakte Diagnose gestellt werden, so führte die zusätzliche Information des BNP Levels zu einer Senkung des Anteils unklarer Diagnosen auf 11%.

Die BASEL – Studie untersuchte 452 Patienten mit akuter Atemnot und ergab, dass eine zusätzliche BNP Bestimmung zu einer signifikanten Reduktion der Krankenhausaufenthaltsdauer, der Gesamtkosten sowie auch der Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Betreuung führt. Die 30 Tage Mortalitätsrate konnte jedoch nicht gesenkt werden.⁵⁸ Ähnliche Ergebnisse brachte eine randomisierte Multicenterstudie (IMPROVE-CHF Study) von Moe et al..⁵⁹ Durch die initiale Zusatzinformation des NT-proBNP Wertes konnte die Aufenthaltsdauer in der Notaufnahme um 21%, die 60 Tage Rehospitalisierungsrate um 35% und die Gesamtkosten pro Patient von US\$ 6129 auf US\$ 5158 gesenkt werden. Darüber hinaus führte eine zusätzlich zur klinischen Untersuchung durchgeführte NT-proBNP Bestimmung zu einer signifikanten Steigerung der diagnostischen Treffgenauigkeit.

2.1.2 Chronische Herzinsuffizienz

Die linksventrikuläre systolische Dysfunktion (LVSD) besitzt aktuell eine Prävalenz von rund 2%⁶⁰ und führt zu einer deutlichen Verminderung der Lebensqualität. Da eine Therapie mit ACE-Hemmern das Outcome sowohl im asymptomatischen als auch im fortgeschrittenen Stadium einer chronischen Herzinsuffizienz verbessert,⁶¹ erscheint es wichtig, die korrekte Diagnose zu einem möglichst frühen Zeitpunkt zu stellen, um das Weiterschreiten der Krankheit verhindern bzw. hinauszögern zu können.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass BNP und NT-proBNP im Rahmen der chronischen Herzinsuffizienz erhöht sind und gut mit dem funktionellen Schweregrad nach NYHA korrelieren.^{53, 62} (siehe Abb. 4) Aufgrund der ebenso guten Korrelation mit der Linksventrikelfunktion wurde auch die Wertigkeit von BNP und NT-proBNP als Screeningparameter im allgemein-

medizinischen- und intrahospitalen Bereich evaluiert. Im Folgenden wird zwischen Screeningstudien in einer Standardpopulation und Arbeiten, welche die diagnostische Bedeutung von (NT-pro)BNP in einem Patientenkollektiv mit bereits vermuteter chronischer Herzinsuffizienz prüften differenziert.

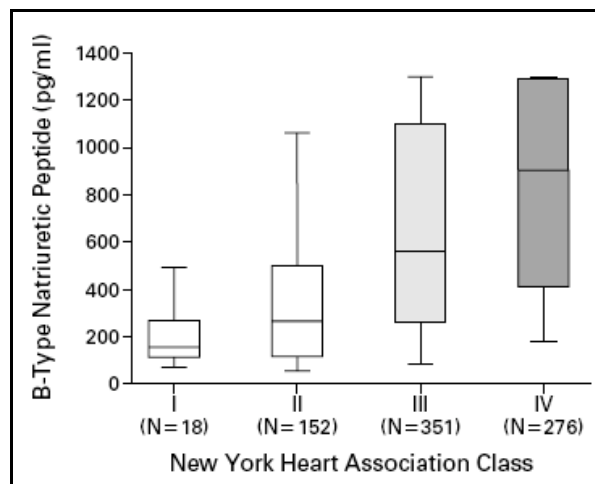


Abbildung 4 BNP Werte in Abhängigkeit des Herzinsuffizienz Stadiums nach der NYHA Klassifikation⁵³. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Mehrere Studien untersuchten die diagnostische Treffsicherheit bei Patienten, die in einer allgemeinmedizinischen Praxis vorstellig wurden und vom Allgemeinmediziner aufgrund des Verdachts einer zugrunde liegenden Herzinsuffizienz zur weiteren kardiologischen Abklärung überwiesen wurden. Als Goldstandard zur Beurteilung der systolischen Linksventrikelfunktion wurde die transthorakale Echokardiographie herangezogen. Die Prävalenz einer LVD lag in diesen Arbeiten zwischen 9%⁶³ und 29%⁶⁴, Patienten mit LVD hatten statistisch signifikant höhere BNP⁶⁴ bzw. NT-proBNP⁶³ Werte als jene ohne LVD. Für BNP ergab sich bei einem Cut-off von 76 pg/ml eine Sensitivität von 97%, eine Spezifität von 84% und eine Accuracy von 96%.⁶⁴ In der Arbeit zu NT-proBNP fand man bei einem Schwellenwert von 125 pg/ml eine Sensitivität von 97%, Spezifität von 46%, NPV von 99% und PPV von 15%.⁶³ Die Verwendung eines altersabhängigen Cut-off Wertes führte in dieser Arbeit zu keiner Steigerung der diagnostischen Treffsi-

cherheit. Wright et al. konnten durch die Zusatzinformation des NT-proBNP Levels eine signifikante Steigerung der diagnostischen Treffsicherheit (vor allem bei Ausschluss einer linksventrikulären Funktionsstörung) um 21% gegenüber der alleinigen klinischen Untersuchung beobachten.⁶⁵

Zwei Studien der Forschungsgruppe um Maisel^{66, 67} weisen ein ähnliches Studiendesign auf, jedoch wurden die Patienten sowohl auf das Vorliegen einer systolischen als auch diastolischen Herzinsuffizienz evaluiert, während in zuvor zitierten Arbeiten nur die systolische Ventrikelfunktion untersucht wurde. Für nahezu denselben Cut-off Wert (75 pg/ml) konnte eine deutlich höhere Spezifität (97% - 98%) für die Diagnose einer LVD gefunden werden. (siehe Abb. 5) In Einklang mit diesen Beobachtungen konnte mehrfach gezeigt werden, dass BNP und NT-proBNP auch bei alleiniger diastolischer Herzinsuffizienz erhöht und zur Identifikation einer solchen Funktionsstörung geeignet sind.^{68, 69}

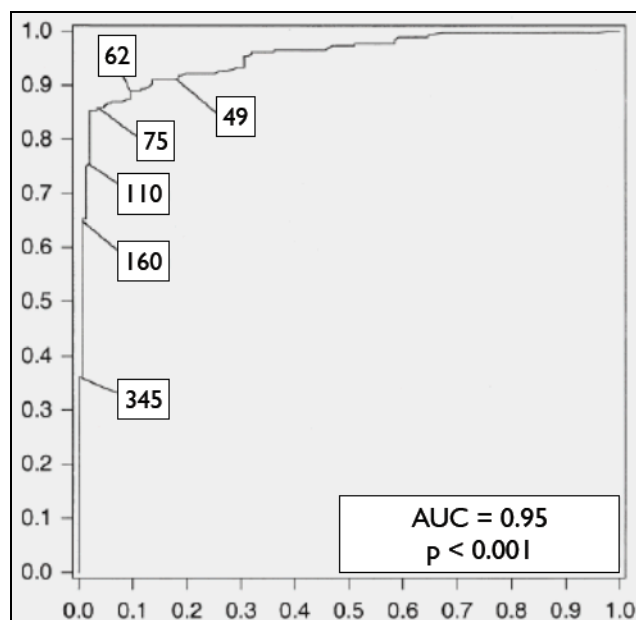


Abbildung 5 ROC Kurve für Sensitivität und Spezifität des BNP (in pg/ml) in der Diagnostik einer linksventrikulären Dysfunktion – modifiziert nach Maisel et al.⁶⁶

In Tabelle 3 sind einige Arbeiten zur diagnostischen Aussagekraft von BNP und NT-proBNP

im Rahmen chronischer Herzinsuffizienz aufgelistet.

Marker	Autor	n	Setting	Cut-off	PPV %	NPV %
BNP	Cowie ⁶⁴	122	Verdacht auf LVD	76 pg/ml	70	98
BNP	Maisel ⁶⁷	150	Verdacht auf LVD	27 pg/ml	31	96
BNP	Krishnaswany ⁶⁶	400	Verdacht auf LVD	87 pg/ml	62	91
NT-proBNP	Pfister ⁷⁰	150	kardiologische Patienten	360 pg/ml	29	96
NT-proBNP	Gustafsson ⁶³	367	Verdacht auf LVD	125 pg/ml	15	99

Tabelle 3 Auswahl an Studien zur Diagnostik einer linksventrikulären Funktionsstörung bei Patienten mit vermutterter Herzinsuffizienz

Aufgrund der guten Korrelation der natriuretischen Peptide mit der Ventrikelfunktion erhoffte man sich, mit BNP und NT-proBNP endlich einen geeigneten Parameter für das Herzinsuffizienzscreening in der Gesamtbevölkerung gefunden zu haben. Diese Hypothese wurde in vielen groß angelegten Studien geprüft, die Ergebnisse konnten die Erwartungshaltungen jedoch nur teilweise erfüllen.

Die größte Arbeit wurde an 3177 Patienten der Framingham – Studie durchgeführt und untersuchte die Aussagekraft von BNP als Screeningparameter für linksventrikuläre Dysfunktion und -Hypertrophie in der Bevölkerung.⁷¹ BNP zeigte zwar durchwegs gute Qualitäten beim Ausschluss einer schweren systolischen Dysfunktion (NPV > 98%), der positiv prädiktive Wert war zu niedrig, um ein Screening mittels BNP empfehlen zu können. Ähnliche Ergebnisse konnten sowohl für BNP als auch NT-proBNP in mehreren kleiner angelegten Studien gefunden werden.⁷²⁻⁷⁴

Zwei große retrospektive Studie an Probanden der Allgemeinbevölkerung im Alter von 24 bis 75 Jahren konnten zeigen, dass BNP als Screeningtest eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion zuverlässig ausschließt und bei Hochrisikopatienten die Anzahl der notwendigen Echo-

kardiographien eventuell vermindern kann.^{75, 76} Demgegenüber steht jedoch die Tatsache, dass die Echokardiographie keine anerkannte Methode für das Screening in der Standardbevölkerung ist bzw. die entstehenden Kosten bei 70% falsch positiven Testergebnissen nicht zu verantworten wären. Redfield et al. kamen in einer breit angelegten Untersuchung zu dem Ergebnis, dass ein Screening hinsichtlich asymptomatischer Herzinsuffizienz mittels BNP in 10 – 40 % der Fälle unnötigerweise zu einer echokardiographischen Evaluierung führen würde, und darüber hinaus bis zu 60% der Erkrankten durch eine BNP Bestimmung nicht erfasst werden könnten.⁶⁹

2.2 Akutes Koronarsyndrom

Verursacht durch atherosklerotische Ablagerungen in den Herzkranzgefäßen stellt die koronare Herzkrankheit die häufigste Todesursache in den westlichen Industrieländern dar. Das akute Koronarsyndrom ist oftmals die Erstmanifestation einer KHK und umfasst nach derzeit gültiger Einteilung folgende Krankheitsbilder: ST-Hebungs-Myokardinfarkt, Nicht-ST-Hebungs-Myokardinfarkt und instabile Angina pectoris.^{77, 78}

Mit den kardialen Troponinen I und T stehen Biomarker mit sehr hoher Spezifität hinsichtlich der Detektion einer Myokardnekrose zur Verfügung, die aus dem täglichen Routinebetrieb nicht mehr wegzudenken sind. Obwohl im Rahmen eines akuten koronaren Ereignisses der Haupteinsatzbereich von BNP und NT-proBNP sicherlich in der Prognoseabschätzung liegt, existieren Daten, die den natriuretischen Peptiden auch diagnostische Fähigkeiten in diesem Setting zusprechen.

Es konnte mehrfach gezeigt werden, dass es im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms zum signifikanten Anstieg der Serumwerte für BNP und NT-proBNP kommt.⁷⁹⁻⁸³ Ob diese Erhöhung jedoch zwingend auf eine begleitende linksventrikuläre Funktionsstörung in Folge vermehrten Untergangs an Herzmuskelzellen zurückzuführen ist, konnte bisher nicht sicher belegt werden. So konnten einerseits in mehreren Arbeiten gute Korrelationen des BNP mit der Linksventrikelfunktion nachgewiesen werden^{84, 85}, andererseits existieren jedoch Daten, die darauf hindeuten, dass die isolierte myokardiale Ischämie ebenso zu einem Anstieg des BNP bzw. NTproBNP

Spiegels führt. Goetze et al. untersuchten die Auswirkungen einer myokardialen Ischämie auf den BNP Regelkreis am Tiermodell. Nach einer Hypoxiezeit von 2 Stunden kam es zu einer verstärkten Expression der BNP-mRNA und einem Anstieg des proBNP im Plasma.⁸⁶ Dieses Phänomen der vermehrten Genexpression bei myokardialer Ischämie konnte auch in Untersuchungen an menschlichen Myokardzellen beobachtet werden.⁸⁷

Bereits vor einiger Zeit wurde ein direkter Zusammenhang der Größe des Infarktareals mit dem BNP Level beschrieben.⁸⁸ In einer aktuellen Studie zu NT-proBNP konnten diese Ergebnisse zwar bestätigt werden, jedoch war NT-proBNP hinsichtlich der Abschätzung der Infarktgröße dem kardialen Troponin T deutlich unterlegen.⁸⁹

Serienmessungen von BNP und NT-proBNP kamen zu dem Ergebnis, dass es im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms zu einem biphasischen Werteverlauf mit Spitzen nach 14 – 48 Stunden bzw. am Tag 5 – 8 kommt.^{82, 85, 90} Interessanterweise hatten Patienten mit NSTEMI initial (nach 3 Stunden) einen deutlich stärkeren Anstieg von NT-proBNP verzeichnen als jene mit STEMI.^{90, 91} Die Autoren dieser Arbeit vermuten, dass dieses Phänomen eventuell auf einen im Rahmen des NSTEMI stärker ausgeprägten ischämischen Infarkt zurückzuführen ist.

2.3 Rechtsherzinsuffizienz im Rahmen der akuten Pulmonalarterienembolie

Die akute Pulomalarterienembolie ist eine der Hauptursachen für Morbidität und Letalität während Krankenhausaufenthalt und stellt häufig einen lebensbedrohlichen Zustand dar.⁷⁷ Aufgrund der unspezifischen Leitsymptome und der variablen klinischen Präsentation ist die Lungenembolie oftmals nur schwer von anderen pulmonalen oder kardialen Erkrankungen zu unterscheiden.

Internationale Guidelines empfehlen hinsichtlich des Schweregrades der thrombembolischen Obstruktion unterschiedliche Therapieschemata. So sollten hämodynamisch stabile Patienten mit gering- bis mittelgradiger PAE (Schweregrade 1 und 2) mittels Heparin-gabe eher zurückhaltend behandelt werden, während empfohlen wird massiven Lungenembolien der Schweregrade 3 und 4 aggressivere Therapiestrategien im Sinne einer Thrombolyse oder operativen Embolektomie

zukommen zu lassen.^{92, 93}

Das Auftreten einer rechtsventrikulären Dysfunktion gilt als gefürchtete Komplikation im Rahmen der akuten PAE und wird hauptsächlich vom Ausmaß der thrombembolischen Obstruktion im Lungenkreislauf bestimmt.⁹² Der durch die Thrombembolie und konsekutive Vaskonstriktion bedingte Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast kann in weiterer Folge zu akutem Rechtsherzversagen führen und erhöht das Risiko für einen komplikationsreichen Verlauf enorm.^{92, 94, 95} Deswegen erscheint es aus therapeutischer Sicht wichtig, hämodynamisch stabile Patienten mit Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz möglichst früh zu identifizieren, um diesen womöglich eine aggressivere Therapie zukommen zu lassen.^{96, 97}

In den vorliegenden Studien lag die Prävalenz einer BNP Erhöhung zwischen 33% und 44%,^{55, 98, 99} NT-proBNP lag in 58% - 84% der Fälle über dem Normwert.^{56, 99, 100} Vergleicht man diese Zahlen mit der beschriebenen Prävalenz einer RV-Dysfunktion (46% - 76%)⁹⁹⁻¹⁰¹, sieht man, dass eine Korrelation zwischen erhöhten BNP Werten und eingeschränkter Rechtsventrikelfunktion wahrscheinlich ist. Dies bestätigen auch die Ergebnisse von Vuilleumier et al., die einen signifikanten Prävalenzanstieg der BNP Erhöhung bei Anwesenheit von RVD (65% vs. 22%; $p = 0,003$)⁹⁹ finden konnten.

Studien, welche BNP Werte hinsichtlich des Schweregrades der Pulmonalarterienembolie verglichen, konnten zeigen, dass Patienten mit massiver PAE signifikant höhere BNP und NT-proBNP Werte aufweisen als jene mit nicht- bzw. submassiver Lungenembolie.^{100, 102}

Einige Studien untersuchten die Aussagekraft von BNP zur der Identifikation einer rechtsventrikulären Dysfunktion.^{55, 99, 102-105} Zur Beurteilung der Rechtsventrikelfunktion wurde entweder die transthorakale Echokardiographie oder die Computertomographie als Gold-Standard gewählt, die BNP-Werte wurden gegenüber dem nur in einer Arbeit verblindet.⁹⁹ In all diesen Arbeiten wurden Patienten hinsichtlich des Vorliegens einer rechtsventrikulären Dysfunktion in 2 Gruppen unterteilt und die medianen BNP-Werte in den Gruppen verglichen. Einheitlich wurden in der RVD-Gruppe signifikant höhere Werte als in der Non-RVD-Gruppe (170 – 494 pg/ml vs. 36 - 75 pg/ml) gemessen.^{55, 99, 102-105} (siehe auch Abb. 7) Der Cut-off Level für die Identifikation einer RV-Dysfunktion lag in diesen Studien zwischen 90 und 100 pg/ml bei einer AUROC von

0,72 – 0,94. Während die positiv prädiktiven Werte für die Identifikation einer RVD nur zwischen 67% und 88% lagen, ergab sich in fast allen Arbeiten ein negativ prädiktiver Wert von über 90%. Ähnliche Ergebnisse erbrachte auch die Studie von Pieralli et al., in der Patienten anhand der BNP-Höhe in 3 Terzilen unterteilt wurden und anschließend die Häufigkeit einer RVD in diesen 3 Gruppen verglichen wurden. So konnte bei keinem Patienten aus der 1. Terzile (BNP < 85 pg/ml) eine RVD gefunden werden, während in der mittleren Terzile (BNP 85 – 478 pg/ml) bereits 75% und in der 3. Terzile (> 478 pg/ml) 100% der Patienten Zeichen einer RVD aufwiesen.¹⁰¹

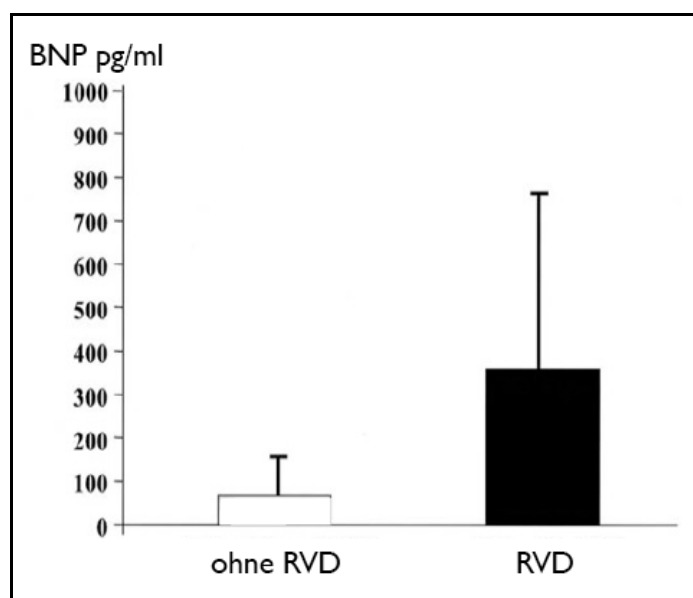


Abbildung 6 BNP-Levels bei An- und Abwesenheit von RVD. Modifiziert nach Krüger et al.⁵⁵

Die Aussagekraft von NT-proBNP bei der Identifikation einer RVD wurde in zwei Studien untersucht, wobei diese Arbeiten unterschiedliche Populationen untersuchten, und somit nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind. Hatten Pruszczyk et al. in ihre Studie auch Patienten mit massiver PAE (systolischer BP < 90 mmHg) eingeschlossen¹⁰⁰, galt hämodynamische Instabilität in der Studie von Vuilleumier et al. als Ausschlusskriterium⁹⁹. Als Cut-off Level wurde NT-proBNP < 300 pg/ml bzw. ein altersabhängiger Wert gewählt. Konsistent war in beiden Stu-

dien, dass bei Patienten mit RVD signifikant höhere NT-proBNP Levels zu finden waren als bei jenen Probanden ohne RVD (median: 1369 - 4650 pg/ml vs. 170 – 363 pg/ml^{99, 100}). Der beschriebene positiv prädiktive Wert liegt bei 65%, die negativ prädiktiven Werte bei 75% bzw. 100%. (siehe auch Tab. 4)

Biomarker	Cut-off Level (pg/ml)	PPV %	NPV %	Autor
BNP	90	88	96	Yardan ¹⁰³
BNP	100	77	100	Logeart ¹⁰²
BNP	90	67	94	Krüger ⁵⁵
BNP	100	71	72	Vuilleumier ⁹⁹
NT-proBNP	300	65	75	Vuilleumier ⁹⁹
NT-proBNP	altersabhängig	-	100	Pruszczyk ¹⁰⁰

Tabelle 4 Cut-off Levels sowie PPV und NPV für die Identifikation einer RVD

3 Prognoseabschätzung

3.1 Herzinsuffizienz

Eine zentrale Rolle im Management von Patienten mit Herzinsuffizienz nimmt die Abschätzung des kardiovaskulären Komplikationsrisikos ein. In jahrelanger Forschungsarbeit konnten Faktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Risiko im Rahmen einer Herzinsuffizienz vergesellschaftet sind. Neben vielen anderen Risikofaktoren wie erhöhtem Lebensalter, begleitender Niereninsuffizienz oder Hyponatriämie deutet auch ein höheres NYHA – Stadium auf ein erhöhtes Komplikationsrisiko hin.¹⁰⁶ Wie bereits besprochen korrelieren sowohl BNP als auch NT-proBNP sehr gut mit dem NYHA-Stadium einer Herzinsuffizienz^{51, 53, 62}, weshalb man mitunter vermutete, dass die beiden kardialen Biomarker auch in der Prognoseabschätzung im Rahmen akuter und chronischer Herzinsuffizienz von Bedeutung sein könnten. So wurde in einer Vielzahl von Arbeiten die Korrelation von (NT-pro)BNP mit dem Auftreten von Komplikationen, wie plötzlicher Herztod oder neuerliche Krankenhauseinweisung, untersucht. Im Folgenden werden die prognostischen Möglichkeiten der natriuretischen Peptide im Rahmen einer akuten und chronischen Herzinsuffizienz besprochen.

3.1.1 Chronische Herzinsuffizienz

Das Vorliegen einer chronischen Herzinsuffizienz ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie etwa plötzlichem Herztod, malignen Arrhythmien und akutem Pumpversagen vergesellschaftet. Für das Management von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist die Kenntnis des individuellen Komplikationsrisiko bzw. der zu erwartenden Prognose von großer Bedeutung. Viele Strategien zur Risikostratifizierung einer chronischer Herzinsuffizienz wurden evaluiert und manche davon, beispielsweise der Heart Failure Survival Score, die LVEF oder das NYHA Stadium, konnten sich im klinischen Routinebetrieb durchsetzen.

In einer großen Zahl an Studien wurde auch die Rolle der natriuretischen Peptide in der Prognoseabschätzung chronischer Herzinsuffizienz evaluiert und einheitlich konnte eine überaus gute

Korrelation mit dem Komplikationsrisiko gefunden werden. Entscheidend ist jedoch die Frage, ob die natriuretischen Peptide auch im direkten Vergleich mit etablierten Prognosemarkern mithalten können und aufgrund dessen im Routinebetrieb Anwendung finden sollten. Im Folgenden wird versucht, Ergebnisse der wichtigsten Studien zu präsentieren und Implikationen auf die klinische Routinearbeit aufzuzeigen.

In den hier beschriebenen Arbeiten wurde eine initiale oder im Verlauf wiederholte (NT-pro)BNP Bestimmung durchgeführt und die Korrelation mit dem Auftreten von kardialen Ereignissen (meist definiert als Tod oder Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) untersucht. Die Patienten wurden über einen definierten Zeitraum auf das Eintreten oben genannter Komplikationen beobachtet, wobei nicht immer ersichtlich ist, wie genau das Follow-up in den verschiedenen Studien durchgeführt wurde.

Eine der größten Arbeit über natriuretische Peptide bei Herzinsuffizienz, eine Subanalyse der Val-HeFT-Studie (Valsartan in Heart Failure Trial), untersuchte an rund 4300 Patienten den Zusammenhang zwischen BNP Erhöhung und dem Auftreten von Komplikationen im Verlauf von 24 Monaten.¹⁰⁷ BNP wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung bestimmt und im Verlauf nach 4, 12 und 24 Monaten kontrolliert. Eine primäre BNP Erhöhung über den Medianwert von 97 pg/ml führte zu einem relativen Todesrisiko von 2,1 gegenüber BNP Werten < 97 pg/ml. Des Weiteren konnte ein signifikanter Anstieg des Todesrisikos zwischen den BNP Quartilen (< 41 pg/ml, 41 – 97 pg/ml, 97 – 238 pg/ml und > 238 pg/ml) beobachtet werden. Hinsichtlich des BNP Werteverlaufs wiesen jene Patienten mit dem prozentuell größten Anstieg die höchste Todesrate auf, während jene mit dem stärksten BNP Abfall das geringste Todesrisiko verzeichneten.

Diesen Ergebnissen entsprechend, konnten auch andere Arbeiten, die eine kontinuierliche BNP Bestimmung zur Risikostratifizierung wählten, einheitlich zeigen, dass ein Anstieg des Serum BNP zu einer deutlichen Risikoerhöhung führt.¹⁰⁷⁻¹¹³ So hatte eine BNP Erhöhung um 100 pg/ml eine relative Hazard Ratio von 1,01¹⁰⁹ – 1,6¹⁰⁸ für das Auftreten von Komplikationen zufolge. In einem systematischen Review fassten Doust et al. die Ergebnisse einiger dieser Studien zusammen und kamen zu dem Schluss, dass ein Anstieg des BNP um 100 pg/ml das relative Todesrisi-

ko um rund 35% erhöht.¹¹⁴

Vergleicht man Arbeiten, welche die prognostischen Qualitäten von BNP anhand des initialen Serumlevels untersuchten, fällt auf, dass die Ergebnisse vor allem hinsichtlich des beschriebenen Schwellenwertes stark variieren. Dies ist jedoch nur wenig verwunderlich, wenn man die deutlichen Unterschiede im jeweiligen Studiendesign bedenkt. In der Arbeit von Vrtovec et al. galt beispielsweise ein BNP > 400 pg/ml als Voraussetzung für einen Studieneinschluss¹¹⁵, in anderen Arbeiten waren die Endpunkte durchwegs unterschiedlich definiert.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Fasst man die Kernaussagen dieser Arbeiten jedoch zusammen, so konnte BNP einheitlich als unabhängiger Parameter zur Vorhersage von Komplikationen im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz identifizieren werden, der anderen etablierten Prognoseparametern wie VO₂, Troponin T, relative QT-Zeit, NYHA Stadium und LVEF deutlich überlegen war.¹¹⁵⁻¹¹⁸

In einem ambulanten Patientenkollektiv mit einer Auswurffraktion < 35 % verstarb nur 1 % der Patienten mit BNP < 130 pg/ml an plötzlichem Herztod, verglichen mit 19 % in der Gruppe > 130 pg/ml.¹¹⁶

Im Rahmen der COMET-Studie (Cavedilol or Metoprolol European Trial) wurde die prognostische Aussagekraft von NT-proBNP an 3029 Patienten mit NYHA Stadium 2 - 4 unter Betablockertherapie untersucht. Patienten mit einem NT-proBNP über dem Medianwert von 1242 pg/ml verzeichneten ein signifikant höheres Todesrisiko als jene mit Werten < 1242 pg/ml (RR: 2,77). Darüber hinaus war ein Absinken des NT-proBNP unter 400 pg/ml mit einer signifikanten Reduktion des Todesrisiko verbunden (RR: 0,32).¹¹⁹ Die Ergebnisse dieser aktuellen Untersuchung stehen durchaus in Einklang mit älteren Arbeiten, die ebenfalls eine gute Korrelation des NT-proBNP Spiegels mit dem Mortalitätsrisiko beschrieben.^{120, 121}

Ein Vergleich von NT-proBNP mit anderen Prognosemarkern wie dem Heart Failure Survival Score, der VO₂ oder der linksventrikulären Auswurffraktion konnte NT-proBNP als einzigen unabhängiger Prognosemarker bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz identifizieren.¹²⁰ (siehe Abb. 7)

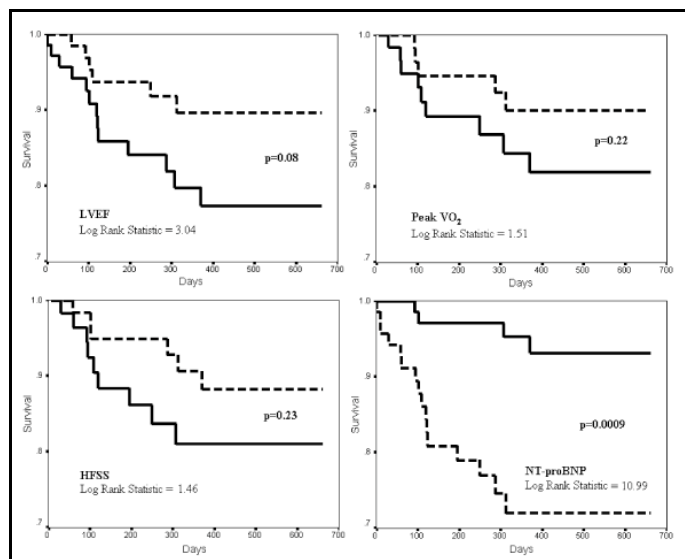


Abbildung 7 Vergleich der prognostischen Wertigkeit von NT-proBNP, VO₂, HFSS und LVEF in einem Kollektiv mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz¹²⁰. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Des Weiteren wurde aktuell der Nutzen einer (NT-pro)BNP Bestimmung vor CRT und ICD Implantation evaluiert. Eine einmalige BNP Bestimmung vor Implantation eines ICD war ein unabhängiger Prädiktor für ein späteres indiziertes Auslösen des Defibrillators und könnte somit bei der Entscheidung für oder gegen eine ICD Implantation eine Hilfe sein.¹²² Ähnliches gilt für die Therapie mittels CRT bei Patienten im NYHA Stadium 3 oder 4. In diesem Setting kann ein präinterventionell bestimmter BNP Wert helfen, den Therapieerfolg in den nächsten 6 Monaten vorauszusagen.¹²³

3.1.2 Akute Herzinsuffizienz

Patienten mit akuter Herzinsuffizienz werden meist primär in einer Notaufnahme vorstellig, um dann in einem Großteil der Fälle stationär aufgenommen zu werden.¹²⁴ Da anhand der klinischen Symptomatik eine Abschätzung des Schweregrades der Herzinsuffizienz und der damit verbundenen Prognose nur eingeschränkt möglich ist, wurde die prognostische Aussagekraft von BNP und NT-proBNP im Rahmen der akuten Herzinsuffizienz mehrfach untersucht. Wie bereits erläu-

tert, konnte belegt werden, dass es bei akuter Herzinsuffizienz zu einem signifikanten Anstieg der Serum (NT-pro)BNP Werte kommt und die initiale Bestimmung der natriuretischen Peptide zu einer Erhöhung der diagnostischen Treffsicherheit führt.^{53, 59}

Die groß angelegte randomisierte REDHOT-Study untersuchte an 464 Patienten mit akuter Atemnot die Bedeutung von BNP als Prognoseparameter und Entscheidungshilfe über das Prozedere.¹²⁵ Bei Aufnahme wurde eine BNP Bestimmung durchgeführt, ein Wert > 100 pg/ml galt als Einschlusskriterium. Bei Verblindung der BNP Ergebnisse dem betreuenden Arzt gegenüber wurden die Patienten über einen Zeitraum von 90 Tagen hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen (Tod oder Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz) beobachtet. Patienten, die innerhalb dieser 90 Tage verstarben, wiesen signifikant höhere BNP Werte als Überlebende auf. Interessanterweise hatte die Entscheidung des Arztes für oder gegen eine stationäre Aufnahme keinen Einfluss auf das Outcome, der initiale BNP Wert konnte jedoch als starker Prognoseparameter identifiziert werden. In der Patientengruppe mit BNP Werten < 200 pg/ml trat ein kombiniertes negatives Ereignis in nur 9% der Fälle ein, während bei Patienten mit BNP > 200 pg/ml in 29% der Fälle Komplikationen auftraten. Die selbe Forschungsgruppe beobachtete in einer kleineren Arbeit, dass ein Abfallen des BNP unter 430 pg/ml eine Rehospitalisierung innerhalb der nächsten 30 Tage unwahrscheinlich macht.¹²⁶

In einer ähnlichen Arbeit von Harrison et al. erlitten 51% der Patienten mit BNP Werten > 480 pg/ml eine Komplikation, bei BNP Werten < 230 pg/ml hingegen trat nur in 2,5% der Fälle ein negatives Ereignis im Verlauf von 6 Monaten auf.¹²⁷ In Einklang mit diesen Ergebnissen konnte BNP in einer weiteren Arbeit als wichtigster Prognosemarker identifiziert werden und war anderen Faktoren wie Alter, NYHA Stadium oder pulmonalarteriellen Druck deutlich überlegen.¹²⁸

Zu NT-proBNP existiert eine an 1256 Patienten durchgeführte Multicenterstudie, die sich unter anderem mit der prognostischen Aussagekraft von NT-proBNP bei Patienten mit akuter Atemnot auseinandersetzt. Unter den 720 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz war ein NT-proBNP Level > 5180 pg/ml mit einem stark erhöhten Todesrisiko innerhalb der nächsten 76 Tage vergesellschaftet (Odds Ratio: 5,2).⁵² (siehe Abb. 8)

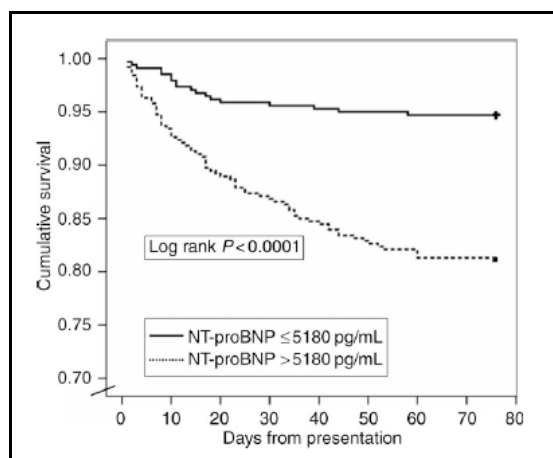


Abbildung 8 Überlebensraten bei Patienten mit NT-proBNP < bzw. > 5180 pg/ml⁵². Mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

3.2 Akutes Koronarsyndrom

Im Rahmen des akuten Koronarsyndroms sind BNP und NT-proBNP häufig erhöht und korrelieren gut mit der Größe des Infarktareals.^{80, 82, 88} Das Wissen über die zu erwartende Prognose ist vor allem bei Patienten mit NSTEMI oder instabiler Angina pectoris in der Entscheidung für oder gegen eine Akut-PCI von entscheidender Bedeutung, da bei diesem Patientengut nicht standardmäßig eine sofortige Herzkatheteruntersuchung durchgeführt wird.

In großen Studienpopulationen wurden verschiedene Parameter und Scores, darunter auch BNP und NT-proBNP zur Risikostratifizierung bei akutem Koronarsyndroms evaluiert.

Arbeiten zur prognostischen Bedeutung der beiden kardialen Marker weisen deutliche Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunktes der (NT-pro)BNP Bestimmung und der zeitlichen Dauer des Follow-Up auf. De Lemos et al.¹²⁹ konnten in einer Subanalyse der OPUS-TIMI 16 Studie (Orbifiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes – Thrombolysis In Myocardial Infarction 16)¹³⁰ die Ergebnisse früherer Arbeiten^{84, 131}, die bereits eine gute Korrelation des BNP mit dem Komplikationsrisiko beschrieben, bestätigen. Bei 2525 Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurde BNP 40 Stunden nach Symptombeginn gemessen und das Outcome nach 30 Tagen und 10

Monaten evaluiert. Der initiale BNP Wert korrelierte sehr gut mit dem Todes-, Herzinsuffizienz- und Reinfarkttrisiko. Die Odds Ratio für das Auftreten eines tödlichen Ereignisses nach 10 Monaten stieg mit zunehmender BNP Erhöhung ebenfalls deutlich an (3,8; 4,0 und 5,8 für die 2., 3. und 4. BNP Quartile). Darüber hinaus war ein Serum-BNP über dem Schwellenwert von 80 pg/ml mit einem signifikanten Anstieg der 10-Jahres Mortalitätsrate assoziiert. Dieser Cut-off Wert von 80 pg/ml konnte auch in der TACTICS-TIMI Studienpopulation bestätigt werden. In dieser Untersuchung war eine BNP Erhöhung über diesen Schwellenwert ein unabhängiger Risikofaktor für das Ableben innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten.¹³²

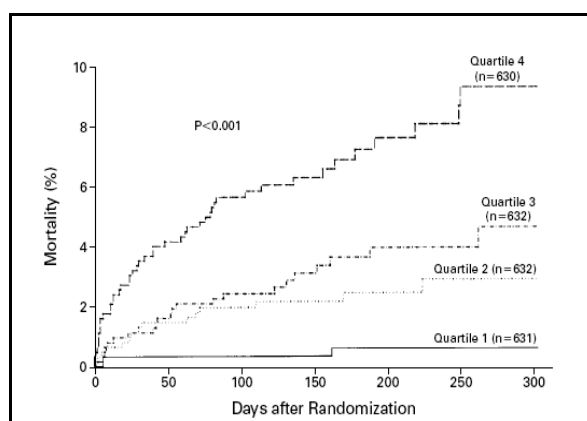


Abbildung 9 Kaplan-Meier Kurven der kumulierten Todesinzidenz nach 10 Monaten in Abhängigkeit der BNP Erhöhung 40 Stunden nach Symptombeginn¹²⁹

Für NT-proBNP konnten in einigen sehr groß angelegten Studien ähnliche Ergebnisse gefunden werden. Im Rahmen der GUSTO-IV Studie wurde bei rund 6800 Patienten mit IAP oder NSTEMI 9,5 Stunden nach Auftreten der Symptome NT-proBNP bestimmt und das Studienkollektiv über einen Zeitraum von 12 Monaten hinsichtlich des Eintretens von Komplikationen beobachtet.¹³³ Die Ergebnisse entsprechen annähernd jenen der vorhin beschriebenen BNP Studie. Die Mortalitätsrate stieg auch hier in den NT-proBNP Quartilen kontinuierlich an (1,8%, 3,9%, 7,7% und 19,2%; $p < 0,001$). NT-proBNP war der stärkste unabhängige Prädiktor der 1-Jahres Mortalität und im direkten Vergleich anerkannten Prognoseparametern wie Kreatinin Clearance, Tropo-

nin T oder der Herzfrequenz deutlich überlegen. Zur Vorhersage eines Reinfarktes waren andere Parameter jedoch besser geeignet.

Eine andere Arbeit zu NT-proBNP inkludierte auch Patienten mit STEMI und evaluierte die prognostische Aussagekraft des NT-proBNP Levels in der subakuten Phase (rund 3 Tage nach Symptombeginn) eines akuten Koronarsyndroms.¹³⁴ In einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 51 Monaten lag das relative Todesrisiko bei einem NT-proBNP über dem Medianwert von 545 pmol/l bei 3,9. Die FRISC-II Studie (FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease)¹³⁵ untersuchte 2019 Patienten mit instabiler koronarer Herzkrankheit und kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit erhöhten NT-proBNP Werten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen und mittels NT-proBNP Bestimmung eventuell jene Patienten identifiziert werden können, die von einer invasiven Therapiestrategie profitieren. Es konnte nur bei Patienten mit erhöhten NT-proBNP Werten die Mortalität durch eine invasive Therapie gesenkt werden, Patienten mit geringeren NT-proBNP Werten profitierten jedoch nicht von einer invasiven Therapiestrategie.¹³⁶

Ein direkter Vergleich der beiden natriuretischen Peptide als Prognoseparameter bei akutem Koronarsyndrom ergab, dass beide Marker annähernd gleich gut zur Abschätzung des Todes- und Herzinsuffizienzrisikos geeignet sind, die Vorhersage eines Reinfarktes aufgrund erhöhter (NT-pro)BNP Werte jedoch nur bei Patienten mit einer LVEF < 40% möglich ist.¹³⁷ Darüber hinaus kam diese Studie zu dem Ergebnis, dass die Kombination von BNP Bestimmung und Beurteilung der LVEF der alleinigen BNP Messung im Rahmen der Risikostratifizierung überlegen ist.

Eine Multimarkerstrategie zur Risikoabschätzung mittels CRP, Troponin I und BNP wurde auch an Kohorten der OPUS-TIMI¹³⁰ sowie der TACTICS-TIMI¹³⁸ Studie evaluiert und es konnte gezeigt werden, dass das relative Todesrisiko mit der Zahl der erhöhten Biomarker linear steigt.¹³⁹ Beträgt das relative Mortalitätsrisiko bei Erhöhung eines Markers 1,8 bzw. 2,1 so lag es bei zwei erhöhten Markern bei 3,5 bzw. 5,7, bei Erhöhung von drei Markern ergab sich ein relatives Risiko von 6 bzw. 13 in den Kohorten der OPUS-TIMI bzw. TACTICS-TIMI Studie.

3.3 Herzklappenerkrankungen

Klappenvitien führen in den meisten Fällen zu einer Druck- oder Volumenüberlastung des Herzens. Daher ist nahe liegend, dass Erkrankungen der Aorten- oder Mitralklappe auch mit einer Erhöhung der Serumwerte für (NT-pro)BNP einhergehen.

3.3.1 Aortenklappe

Gerber et al. konnten zeigen, dass Patienten mit symptomatischer Aortenklappenstenose signifikant höhere NT-proBNP Werte aufweisen, als jene mit asymptomatischer Aortenstenose.¹⁴⁰ Des Weiteren konnte in dieser Arbeit NT-proBNP als stärkster Prädiktor für das Vorhandensein von Symptomen der Aortenstenose ermittelt werden und gezeigt werden, dass die Höhe des (NT-pro)BNP sehr gut mit dem Schweregrad einer Aortenstenose korreliert.

Eine andere Arbeit untersuchte die Korrelation des Serum NT-proBNP mit dem transvalvulären Druckgradienten bei Patienten mit Aortenstenose und kamen zu dem Ergebnis, dass die Höhe des TVPG sehr gut mit den NT-proBNP Werten korreliert.¹⁴¹

Nessmith et al. konnten auch für BNP eine sehr gute Korrelation mit der Symptomausprägung nachweisen¹⁴² und kamen darüber hinaus zu dem Ergebnis, dass BNP einen sehr zuverlässiger Prognoseparameter bei konservativ behandelten Patienten mit Aortenstenose darstellt. Die 1-Jahres-Mortalitätsrate lag bei einem BNP < 296 pg/ml bei 6 %, stieg bei BNP Werten von 296 – 819 pg/ml auf 34 % an und lag bei einem BNP > 819 pg/ml sogar über 60%. Keiner der Patienten mit BNP Werten < 100 pg/ml verstarb innerhalb des ersten Jahres.

Auch in einigen anderen Arbeiten konnte die gute Korrelation des (NT-pro)BNP mit dem Schweregrad einer Aortenstenose bestätigt werden, weswegen manche Experten postulierten, dass den natriuretischen Peptide eventuell in der Entscheidung über den optimalen Operationstermin eine wichtige Rolle zukommen könnte.^{141, 143}

Die Gruppe um Bergler-Klein untersuchte den Stellenwert der natriuretischen Peptide bei Patienten mit schwerer Aortenstenose und kam zu dem Ergebnis, dass NT-proBNP ein unabhängiger Prädiktor der symptomfreien Überlebenszeit und des postoperativen Outcomes ist.¹⁴⁴ Diese Daten stützen ebenfalls die Hypothese, dass (NT-pro)BNP bei der Festlegung des optimalen Operationszeitpunktes eine Rolle spielen könnten.

An Patienten mit chronischer Aortenklappeninsuffizienz konnte ebenfalls gezeigt werden, dass BNP und NT-proBNP im Rahmen dieser Erkrankung erhöht sind und mit dem Schweregrad der Klappeninsuffizienz bzw. der Symptomausprägung korrelieren.¹⁴⁵ Allgemein ist jedoch die Bedeutung der natriuretischen Peptide bei der Aortenklappeninsuffizienz deutlich schlechter untersucht als bei der Aortenklappenstenose.

3.3.2 Mitralklappe

Mehrere Studien über natriuretische Peptide im Rahmen von Erkrankungen der Mitralklappe konnten zeigen, dass es sowohl bei der Mitralklappeninsuffizienz als auch bei der Mitralklappenstenose zu einer Erhöhung der (NT-pro)BNP Werte kommt.

An 49 Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz untersuchten Sutton et al. den Zusammenhang zwischen Symptomen bzw. Scheregrad der MINS und der Höhe des (NT-pro)BNP.¹⁴⁶ Die (NT-pro)BNP Werte korrelierten gut mit dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz, Patienten mit symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz wiesen signifikant höhere (NT-pro)BNP Werte auf als asymptomatische Patienten. Weiters konnte gezeigt werden, dass sich BNP bei konservativ behandelten Patienten mit MINS gut zur Prognoseabschätzung eignet. So war ein BNP > 31 pg/ml mit einem deutlich höheren Todesrisiko assoziiert als ein BNP unter diesem Schwellenwert.¹⁴⁷ Eine kürzlich veröffentlichte Arbeit an 207 Patienten mit chronischer MINS konnte für NT-proBNP ähnliche Ergebnisse finden. In einem medianen Beobachtungszeitraum von 29 Monaten konnte NT-proBNP als stärkster Prädiktor für Herztod oder Hospitalisierung identifiziert werden.¹⁴⁸

3.4 Pulmonalarterienembolie

Wie bereits erwähnt, gilt das Vorliegen einer RVD im Rahmen der akuten PAE als prognostisch ungünstiger Faktor und erhöht das Mortalitätsrisiko deutlich.⁹⁴

Die meisten Arbeiten zur prognostischen Wertigkeit von (NT-pro)BNP bei akuter PAE untersuchten primär die Korrelation zwischen erhöhten BNP Werten und dem Auftreten von intrahospitalen Komplikationen während des Verlaufes.^{56, 98, 104, 149, 150} Als primäre Endpunkte wurden größtenteils schwerwiegende Komplikationen (meist bezeichnet als MACE oder SAE) wie Notwendigkeit einer CPR, maschinelle Beatmung, Katecholamin- bzw. Thrombolysepflicht oder Tod gewählt.

In den Studien zu BNP lag die Komplikationsprävalenz zwischen 18% und 27%, während die Mortalitätsrate 6% bis 17% betrug. Mehrheitlich konnten bei jenen Patienten mit kompliziertem Verlauf signifikant höhere mediane BNP-Werte gefunden werden, als bei Patienten mit normalem, komplikationslosem Verlauf (194 – 950 pg/ml vs. 39 – 296 pg/ml^{56, 98, 101, 104} bzw. 2,45 pmol/l vs. 0,8 pmol/l¹⁵¹). Allein Krüger et al. konnten hinsichtlich dieser Fragestellung keinen signifikanten Unterschied finden⁵⁵ und beschrieben auch 3 Fälle eines komplizierten Verlaufs bei normalen BNP-Werten. Dies könnte eventuell auf die kurze Zeitspanne zwischen Auftreten der Symptome und Zeitpunkt der Blutabnahme zurück zu führen sein. Da BNP nur in sehr geringen Mengen in sekretorischen Granula gespeichert wird, ist die Höhe des zirkulierenden BNP abhängig von der Neuproduktion und –sekretion, sodass eine Erhöhung der Serumwerte oftmals erst eine Stunde nach Symptombeginn gemessen werden kann.¹⁴

Für NT-proBNP konnten bei Patienten mit kompliziertem Verlauf ebenfalls signifikant höhere Werte gefunden werden als bei jenen mit gutartigem Verlauf.^{56, 100} (siehe Abb. 10)

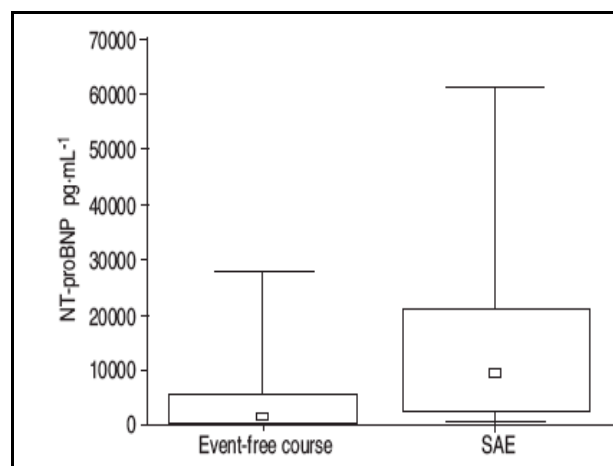


Abbildung 10 Vergleich der medianen NT-proBNP Werte in der SAE- und Event freien Gruppe¹⁰⁰. Mit freundlicher Genehmigung des Verlages

Hinsichtlich der Vorhersagekraft für oben angeführte Komplikationen weist BNP je nach verwendetem Cut-off Level positiv prädiktive Werte von maximal 57% auf⁹⁸, die negativ prädiktiven Werte lagen jedoch einheitlich bei annähernd 100%.^{98, 104, 149} Daraus lässt sich schließen, dass die Vorhersage eines schlechten Outcomes aufgrund erhöhter BNP Werte eher gewagt ist, sich das Patientenkollektiv mit dem geringsten Komplikationsrisiko mittels BNP Bestimmung jedoch gut identifizieren lässt.

In den Studien zur prognostische Wertigkeit von NT-proBNP konnten bei normalen bis leicht erhöhten NT-proBNP Werten ebenfalls negativ prädiktive Werte von mindestens 95% für das Auftreten von intrahospitalen Komplikationen gefunden werden.^{56, 100, 152} Die positiv prädiktiven Werte waren ähnlich niedrig wie für BNP. Tabelle 5 fasst die Cut-off Levels, sowie negativ und positiv prädiktive Werte für verschiedene Assays nochmals zusammen.

Biomarker	Cutoff-Level	PPV %	NPV %	Assay	Autor
BNP	50 pg/ml	12	100	-	Kucher ⁹⁸
BNP	50 pg/ml	35	100	Biosite	Ray ¹⁰⁴
BNP	21,7 mmol/l	17	99	-	ten Wolde ¹⁴⁹
NT-	1000 pg/ml	25	95	Roche	Binder ¹⁵²
NT-	500 pg/ml	12	100	Roche	Kucher ⁵⁶
NT-	altersabhängig	-	100	-	Pruszczyk ¹⁰⁰

Tabelle 5 Vergleich der Cutoff-Levels sowie der positiv und negativ prädiktiven Werte für verschiedene Assays

4 Therapiemonitoring

4.1 Herzinsuffizienz

Die Behandlung der Herzinsuffizienz hat sich in den letzten Jahrzehnten stark verändert und an Komplexität deutlich zugenommen. Bis in die 1980er Jahre bestand die Herzinsuffizienztherapie hauptsächlich aus der Gabe von Schleifendiuretika, Digitalis und einer diätetischer Natriumrestriktion. Durch die Einführung der ACE – Hemmer¹⁵³ in die Therapie der HI und neuere Studienergebnisse, die sowohl Betablockern¹⁵⁴ als auch Aldosteronantagonisten¹⁵⁵ positive Effekte in der Behandlung der Herzinsuffizienz zusprachen, wurde die medikamentöse Therapie der Herzschwäche zunehmend komplexer und erfordert eine genauere Überwachung der Patienten.

Meist erfolgt die Kontrolle und Steuerung einer Herzinsuffizienztherapie anhand schwer objektivierbarer Kriterien wie dem Vorhandensein von typischen Symptomen oder dem individuellen Volumenstatus. Im Gegensatz zu vielen anderen chronischen Erkrankungen wie etwa dem Diabetes mellitus oder der Hyperlipidämie ist bei der Herzinsuffizienz jedoch keine objektivierbare Messmethode des Krankheitsstatus verfügbar, weswegen die Feintrimmung der Therapie oftmals schwerfällt. Aufgrund der guten Korrelation des BNP und NT-proBNP mit dem Volumenstatus und dem Schweregrad einer Herzinsuffizienz wurde vermutet, dass die natriuretischen Peptide eventuell auch im Monitoring von Patienten mit Herzinsuffizienz eine entscheidende Rolle spielen könnten.

In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass eine medikamentöse Therapie mit ACE – Hemmern, Angiotensinrezeptorblockern, Aldosteronantagonisten oder Betablockern neben einer Verbesserung der klinischen Symptomatik zu einer signifikanten Reduktion der (NT-pro)BNP Spiegel führt.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹

Murdoch et al. untersuchten eine Population von 20 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die entweder anhand der BNP Werte oder empirisch mit der „optimalen“ ACE - Hemmer Dosis behandelt wurden.¹⁶⁰ Nach vierwöchiger Therapie konnte nur in der BNP Gruppe eine signifi-

kante Reduktion der Plasma BNP Spiegel gefunden werden. Darüber hinaus wiesen die Patienten der BNP Gruppe eine Reduktion der mittleren Herzfrequenz und eine Zunahme der Plasma Reninaktivität auf, die Therapie wurde in beiden Gruppen sehr gut vertragen.

Im Jahr 2000 untersuchte die Gruppe um Troughton in einer Pilotstudie den Nutzen der NT-proBNP gesteuerten Therapie an Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Auswurffrac-tion.¹⁶¹ Die Therapie wurde entweder nach klinischen Gesichtspunkten oder nach der Höhe des BNP gesteuert. Über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten (median 9,5 Monate) wurden die Studienteilnehmer hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen (Tod, Hospitalisierung und kardi-ale Dekompensation) überwacht und die Komplikationsraten in den beiden Gruppen vergli-chen. In der BNP Gruppe war die Anzahl der kardiovaskulären Komplikationen statistisch signi-fikant geringer als in der Kontrollgruppe. Nach 6 Monaten hatten 27% der Patienten aus der BNP Gruppe und 53% der Patienten aus der Kontrollgruppe ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten.

Die wesentlich größer angelegte STARS-BNP Multicenter Studie konnte hinsichtlich dieser Fragestellung ähnliche Ergebnisse finden.¹⁶² In dieser Arbeit wurde der Nutzen einer BNP ge-steuerten Therapie an Patienten, die bereits an Herzinsuffizienzcentren behandelt wurden unter-sucht. 220 Studienteilnehmer im NYHA Stadium 2 – 4 wurden entweder nach klinischen Ge-sichtspunkten oder entsprechend der BNP Werte (Ziel BNP < 100 pg/ml) therapiert und hinsicht-lich des Auftretens eines kombinierten Endpunktes (Tod oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz) beobachtet. In einem Beobachtungszeitraum von 15 Monaten wurde der kom-binierte Endpunkt in der klinischen Gruppe signifikant häufiger erreicht als in der BNP Gruppe. Die BNP gesteuerte Therapie führte zu einer signifikant höheren ACE-Hemmer und Betablocker Dosis als die klinisch gesteuerte Therapie. In der zuvor zitierten Arbeit von Troughton et al.¹⁶¹ wurden in der BNP Gruppe auch höhere ACE – Hemmer Dosen gefunden, die Betablocker Dosis variierte in den beiden Gruppen jedoch nicht.

In einer kanadischen Studie wurde die BNP gesteuerte Dosisanpassung des Betablockers Bi-soprolol mit einer klinisch gesteuerten Bisoprololtherapie verglichen. Bei 49 Patienten mit Herz-

insuffizienz wurde zum Studieneinschluss eine Betablockertherapie begonnen und im Verlauf eine stetige Dosissteigerung durchgeführt. Nach einem Beobachtungszeitraum von 3 Monaten war kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Betablockerdosis in den beiden Gruppen zu beobachten. Die LVEF konnte in beiden Gruppen verbessert werden.¹⁶³

Eine Prognosestudie an 297 Patienten kam zu dem Ergebnis, dass NT-proBNP ein zuverlässiger Todes- und Herzinsuffizienzprädiktor bei Patienten mit ischämischer linksventrikulärer Dysfunktion ist. Weiters postulierten die Autoren dieser Arbeit, dass die natriuretischen Peptide in Zukunft vielleicht helfen könnten, jene Patienten zu identifizieren, die von einer Therapie mit Betablockern am stärksten profitieren. So konnte durch die Therapie mit Carvedilol bei Patienten mit einem NT-proBNP über dem Medianwert das Mortalitätsrisiko reduziert werden, während bei Patienten mit initialen NT-proBNP Werten unter dem Medianwert das Mortalitätsrisiko durch die Betablockergabe nicht verringert werden konnte.¹²¹

Fruhwald et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz und kardialer Asynchronie der NT-proBNP Level durch eine kardiale Resynchronisationstherapie deutlich reduziert wird und deswegen eventuell als einfacher Marker zur Erfolgskontrolle einer kardialen Resynchronisationstherapie verwendet werden könnte.¹⁶⁴

5 Zusammenfassung und Konklusion

5.1 Herzinsuffizienz

5.1.1 Akute Herzinsuffizienz

Im Rahmen der akuten Herzinsuffizienz kommt es zu einem signifikanten Anstieg der (NT-pro)BNP Werte, welche wiederum sehr gut mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz korrelieren. Eine Vielzahl von Arbeiten konnte die hohe diagnostische Wertigkeit des (NT-pro)BNP zeigen, je nach verwendetem Cut-off weisen die natriuretischen Peptide eine unterschiedlich hohe Sensitivität und Spezifität auf. Der derzeitigen Studienlage zufolge können für NT-proBNP altersabhängige Cut-off Werte empfohlen werden, während für BNP einheitliche Schwellenwerte verwendet werden sollten. (siehe auch Abbildung 11) Sowohl BNP als auch NT-proBNP weisen deutlich bessere diagnostische Qualitäten als eine genaue klinische Untersuchung auf und sind im Stande, die Gesamtkosten ebenso wie die Krankenhausaufenthaltsdauer zu senken. In Abbildung 22 ist ein möglicher Diagnosealgorithmus für das Vorgehen bei akuter Atemnot dargestellt.

Des Weiteren ist mittels (NT-pro)BNP Bestimmung eine sehr zuverlässige Abschätzung des individuellen Komplikationsrisikos im Rahmen akuter Herzinsuffizienz möglich. Patienten mit initial geringen (NT-pro)BNP Werte weisen ein sehr geringes Risiko auf, ab einem BNP > 400 pg/ml bzw. NT-proBNP > 5000 pg/ml steigt das Todes- und Rehospitalisierungsrisiko jedoch stark an.

Die Bestimmung von BNP oder NT-proBNP kann im Rahmen der akuten Herzinsuffizienz auf jeden Fall empfohlen werden und sollte zumindest bei Patienten mit unklarer Atemnot durchgeführt werden.

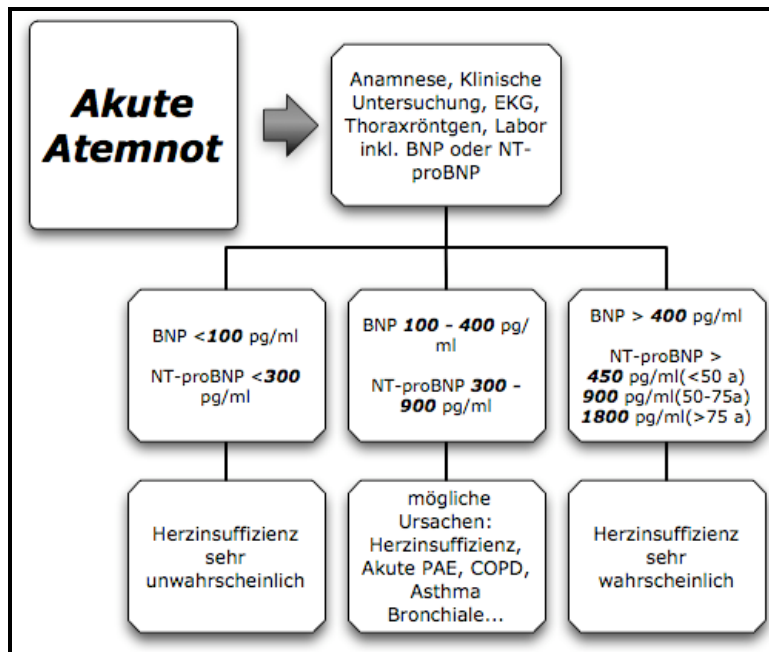


Abbildung 11 Flowchart eines möglichen Algorithmus zur Abklärung akuter Atemnot in der Notaufnahme

5.1.2 Chronische Herzinsuffizienz

Bei chronischer Herzinsuffizienz erscheint eine BNP oder NT-proBNP Bestimmung in der Allgemeinmedizinischen Praxis ebenso wie im klinischen Bereich dann sinnvoll, wenn aufgrund klinischer Symptome der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz besteht und eine echokardiographische Untersuchung der nächste diagnostische Schritt wäre. Bei normalen (NT-pro)BNP Werten kann eine Herzinsuffizienz mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, bei erhöhten Plasmalevels sollte eine weitere Abklärung mittels Echokardiographie erfolgen. Cut-off Werte von 75 pg/ml für BNP und 125 pg/ml für NT-proBNP scheinen hierfür am besten geeignet zu sein. Als Screeningparameter für das Vorliegen einer Linksventrikeldysfunktion können die beiden Biomarker aufgrund der enormen Kostenbelastung des Gesundheitssystems nicht empfohlen werden, obwohl bei Hochrisikopatienten normale BNP Werte eine Herzinsuffizienz nahezu ausschließen.

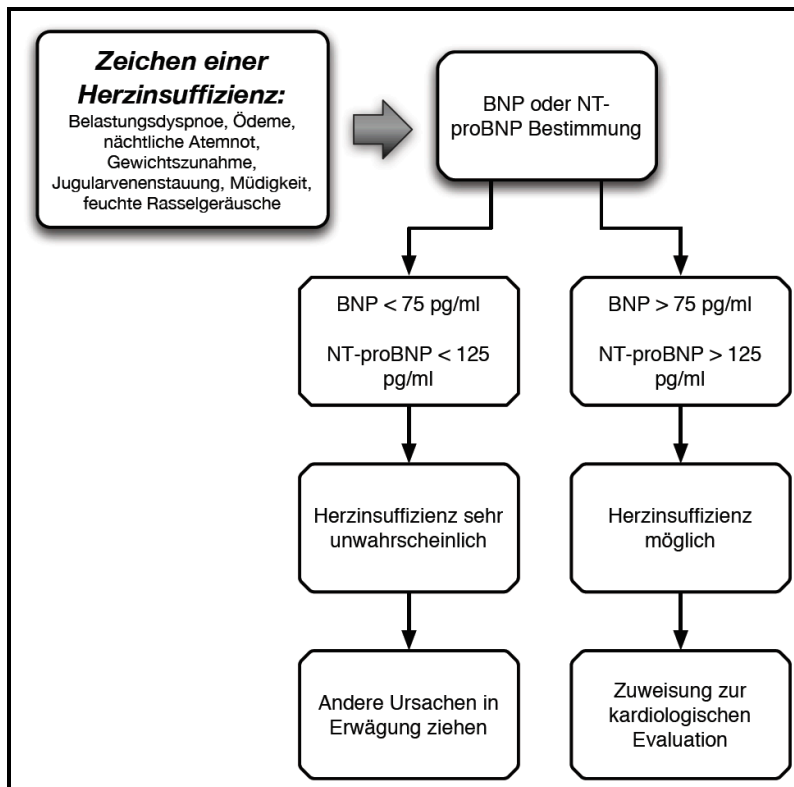


Abbildung 12 Flowchart eines an die aktuelle Datenlage angepassten Diagnosealgorithmus bei Verdacht auf Herzinsuffizienz im niedergelassenen oder ambulanten Bereich

In der Abschätzung des Komplikationsrisikos bei chronischer Herzinsuffizienz kommt sowohl dem initialen (NT-pro)BNP Wert als auch dem Werteverlauf eine große Bedeutung zu. Patienten mit im Verlauf ansteigenden (NT-pro)BNP Werten weisen eine erheblich schlechtere Prognose auf als jene mit konstanten Serumwerten für BNP oder NT-proBNP. Darüber hinaus stellt der initiale (NT-pro)BNP Wert einen unabhängigen Prädiktor für das Auftreten von Komplikationen dar, und ist anderen etablierten Prognoseparametern deutlich überlegen ist.

Die (NT-pro)BNP gesteuerte Therapie scheint das Mortalitätsrisiko zu verringern und einer nach klinischen Gesichtspunkten geleiteten Therapie überlegen zu sein. Eventuell lassen sich anhand der initialen BNP Werte auch jene Patienten identifizieren, die von einer Betablockertherapie am stärksten profitieren. Um diese und ähnliche Fragen jedoch endgültig zu klären, müssen in Zukunft weitere Arbeiten mit spezifischeren Fragestellungen durchgeführt werden.

5.2 Akutes Koronarsyndrom

Mehrfach konnte gezeigt werden, dass BNP und NT-proBNP auch im Rahmen des akuten Koronarsyndromes vermehrt freigesetzt werden. Ob diese (NT-pro)BNP Erhöhung jedoch durch eine begleitende Linksherzinsuffizienz oder die Ischämie per se ausgelöst wird, konnte bisher nicht sicher geklärt werden. Obwohl (NT-pro)BNP gut mit der Ausdehnung des Infarktareals korrelieren, sind die natriuretischen Peptide zur Diagnostik des akuten Koronarsyndroms deutlich schlechter geeignet als beispielsweise Troponin I. In der Prognoseabschätzung besitzt (NT-pro)BNP jedoch einen deutlich höheren Stellenwert. Ein Anstieg von BNP oder NT-proBNP im Rahmen eines akuten koronaren Ereignisses ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko vergesellschaftet. Je höher der absolute (NT-pro)BNP Wert, desto größer ist auch die Wahrscheinlichkeit, im Verlauf ein negatives Ereignis zu erleiden. Der Einsatz von BNP und NT-proBNP zur Prognoseabschätzung bei akutem Koronarsyndrom kann durchaus empfohlen werden, aufgrund der höheren prognostischen Wertigkeit sollte (NT-pro)BNP jedoch in Kombination mit anderen Markern bestimmt werden. Ob anhand von (NT-pro)BNP Werten jene Patienten identifiziert werden können, die im Rahmen einer instabilen Angina Pectoris von einer interventionellen Therapie profitieren würden, ist bislang nicht sicher geklärt und sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden.

5.3 Herzklappenerkrankungen

Bei Erkrankungen der Herzklappen spielen die natriuretischen Peptide hauptsächlich im Rahmen der Mitralinsuffizienz und der Aortenstenose eine entscheidende Rolle. Zum einen korreliert der (NT-pro)BNP Level gut mit dem Schweregrad des Klappenvitiums und der Symptomausprägung, zum anderen gelten BNP und NT-proBNP als Prognosefaktoren bei Herzklappenerkrankungen.

5.4 Akute Pulmonalarterienembolie

Den aktuellen Studiendaten zufolge sind sowohl BNP als auch NT-proBNP bei Vorliegen einer rechtsventrikulären Dysfunktion deutlich erhöht und scheinen aufgrund der hohen negativ prädiktiven Werte zum Ausschluss einer rechtsventrikulären Dysfunktion sehr gut geeignet zu sein. Zur Identifikation einer Rechtsherzinsuffizienz hingegen sind die beiden Biomarker bei positiv prädiktiven Werten von durchschnittlich 70% weniger gut geeignet und der Echokardiographie deutlich unterlegen.

Ähnliches gilt für die Vorhersage eines komplizierten Verlaufs. Stark erhöhte (NT-pro)BNP-Werte sind zwar mit einer deutlichen Risikoerhöhung verbunden, jedoch erscheint die Vorhersage eines schlechten Outcomes aufgrund erhöhter (NT-pro)BNP-Werte sehr unzuverlässig. Nach derzeitigem Stand der Dinge erscheint eine Thrombolyse-therapie aufgrund erhöhter BNP Werte nicht sinnvoll, da dies eine unnötige Behandlung vieler Patienten mit sich bringen würde.

Demgegenüber weisen sowohl BNP als auch NT-proBNP negativ prädiktive Werte von nahezu 100% für das Auftreten intrahospitaler Komplikationen auf. Aufgrund dieser Daten erscheint es mittels frühzeitiger (NT-pro)BNP-Bestimmung möglich, jene Patienten zu identifizieren, die ein verschwindend kleines Komplikationsrisiko aufweisen und deshalb für eine Therapie auf Normalstation oder im ambulanten Bereich in Frage kommen. Cut-off Werte von $< 50 - 100$ pg/ml für BNP bzw. $< 300 - 500$ pg/ml für NT-proBNP dürften hierfür am besten geeignet sein.

6 Lebenslauf

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 15.07.1984

Staatsbürgerschaft: Österreich

Adresse: Naglergasse 17, 8010 Graz, Österreich

E-mail: pm.zechner@gmail.com

Schullaufbahn

1994 – 2002 Bundesgymnasium Fürstenfeld, Abschluss mit
ausgezeichnetem Erfolg

1990 – 1994 Volksschule Großwilfersdorf

Studium

10/2003 – 06/2009 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

07/2004 Abschluss des 1. Studienabschnittes

09/2008 Abschluss des 2. Studienabschnittes

Famulaturen

Kardiologie Universitätsklinikum La Laguna, Spanien (2 Wochen – 2008)

Anästhesie Universitätsklinikum La Laguna, Spanien (3 Wochen – 2008)

Kinderanästhesie Universitätsklinikum Graz (3 Wochen – 2006)

Innere Medizin Landeskrankenhaus Feldbach (4 Wochen – 2006)

Anästhesie Landeskrankenhaus Feldbach (3 Wochen – 2006)

Innere Medizin	Landeskrankenhaus Feldbach (3 Wochen – 2005)
Anästhesie	Universitätsklinikum Graz (3 Wochen – 2005)
Allgemeinchirurgie	Landeskrankenhaus Fürstenfeld (2 Wochen – 2005)
Allgemeinchirurgie	Landeskrankenhaus Fürstenfeld (4 Wochen – 2004)

Zusatzausbildungen und -tätigkeiten

2003 – heute	Ehrenamtliche Arbeit als Sanitäter und NKI- Rettungsmediziner beim Österreichischen Roten Kreuz
2009	Studienassistent an der Universitätsklinik für Anesthesiologie und Intensivmedizin (Meduni Graz)
2009	Referent beim Notarztrefresherkurs der Steirischen Ärztekammer
2009	Abdomensonographie Grundkurs (ÖGUM - Graz)
2009	Kurs über Lungensonographie in der Notfall- und Intensivmedizin (Ceurf - Paris)
2009	Workshop „Medical Writing“ (Meduni Graz)
2008	Hypertonie Seminar (Meduni Graz)
2007	Echokardiographiekurs mit praktischen Übungen (Meduni Graz)
2007	Prüfung zum Notfallsanitäter mit Kompetenz zur Intubation u. Beatmung - Rettungsmediziner (Rotes Kreuz, Meduni Graz)
2006	Notfallseminar (Medizinercorps Graz)
2004 – 2006	Fallbeispiele Notfallmedizin (Meduni Graz)
2005/2006	ACLS, ATLS und Pediatric Life Support Kurse (Medizinercorps Graz)
2005/2006	Abdomensonographiekurs mit Übungen am Patienten (Meduni Graz)

2005	EKG-Seminar (Meduni Graz)
2004	Intubationskurs (Meduni Graz)
2002	Rettungssanitäterausbildung (Rotes Kreuz)

Auslandsaufenthalte

10/2008	„Emergency Medicine Ultrasound“ Rotation an der University of California/Irvine im Rahmen des Praktischen Studienjahres
02-07/2008	Auslandssemester an der Universität von La Laguna/Spanien

Wissenschaftliche Erfahrung

2008/2009	Planung und Durchführung zweier Pilotstudien über Ultraschall in der präklinischen Notfallmedizin („Fokussierte Echokardiographie im Rahmen der Reanimation“ und „Hirndruckdiagnostik mittels Ultraschall des Nervus Opticus“) (Meduni Graz, Rotes Kreuz Graz)
2006/2007	Mitarbeit an einer Studie über NT-proBNP bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation und Niereninsuffizienz (LKH Feldbach)

Wildner, G; Gemes, G; Zechner, P; Prause, G: Notfallmedizinische Ausbildung im neuen Grazer Studienplan Humanmedizin. 4. Treffen der wissenschaftlichen Arbeitsgruppen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin im Bereich Notfallmedizin; FEB 11-12, 2008; Kiel, GERMANY. 2008. [Oral Communication]

Wildner, G; Gemes, G; Zechner, P; Prause, G: Notfallmedizinische Ausbildung im Neuen Studienplan an der Medizinischen Universität Graz. A+IC News - Kongressband. Proceedings der eingeladenen Vorträge und eingesandten Abstracts. 2007; 57(S2):22-22.- Austrian International

Congress 2007; SEP 5-7, 2007; Vienna, AUSTRIA. [Poster]

Auszeichnungen

- | | |
|------|--|
| 2004 | Zuerkennung eines Leistungsstipendiums der Meduni Graz |
| 2002 | Zuerkennung des Friedrich Gottlieb Klopstock Preises für besondere Leistungen im Bereich der darstellenden Kunst |

Sonstiges

Fremdsprachen: Englisch (fließend in Wort und Schrift), Spanisch, Französisch

EDV-Kenntnisse: Microsoft Office, Endnote, Macintosh und Microsoft Betriebssysteme

7 Literaturliste

1. Kirsch B. Electronmicroscopy of the atrium of the heart. *Experimental and Medical Surgery*. 1956;14:99-112.
2. Henry J, Pearce J. The possible role of cardiac stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *The Journal of Physiology*. 1956;131:572-594.
3. Poche R. Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Lipofiscin im Herzmuskel des Menschen. *Zentralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*. 1957;96:295.
4. Bompiani GD, Rouiller C, Hatt PY. Le tissu de conduction de coeur chez le rat. Etude au microscope électrique. Le tronc commun de fasceau de is et le cellules claires de l'oreillette droite. *Archives des maladies du coeur et des vaisseaux*. 1959;52:1257-1274.
5. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science*. 1985;230(4727):767-770.
6. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *American heart journal*. 1998;135(5 Pt 1):914-923.
7. de Bold AJ, Flynn TG. Cardionatrin I - a novel heart peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Life Sci*. 1983;33(3):297-302.
8. Sudoh T, Kangawa K, Minamina N, Matsua H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332:78-81.
9. 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(2):863-870.
10. Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG. Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klinische Wochenschrift*. 1988;66(17):752-759.
11. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Cameron AV, Yandle TG. Dendroaspis natriuretic peptide: endogenous or dubious? *Lancet*. 2002;359(9300):5-6.
12. Goetze JP. Biochemistry of pro-B-type natriuretic peptide-derived peptides: the endocrine

- heart revisited. *Clinical chemistry*. 2004;50(9):1503-1510.
13. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Suga S, Jougasaki M, Imura H. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circulation research*. 1991;69(2):491-500.
 14. 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(2):464-469.
 15. de Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski de Bold ML. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovascular Research*. 1996;31(1):7-18.
 16. Moe GW. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Current Opinion in Cardiology*. 2006;21(3):208-214.
 17. Clerico A, Emdin M. Natriuretic Peptides: The Hormones of the Heart. *Springer-Verlag Italia*. 2006.
 18. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease.[see comment]. *Lancet*. 2003;362(9380):316-322.
 19. Cao L, Gardner DG. Natriuretic peptides inhibit DNA synthesis in cardiac fibroblasts. *Hypertension*. 1995;25(2):227-234.
 20. Woods RL. Cardioprotective functions of atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: a brief review. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology*. 2004;31(11):791-794.
 21. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation*. 1992;86(4):1081-1088.
 22. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(25):2357-2368.
 23. McCullough PA, Duc P, Omland T, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AHB, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS, Breathing Not Properly Multinational Study I. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;41(3):571-579.
 24. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr.

- Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(5):976-982.
25. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Leip EP, Benjamin EJ, Wilson PW, Sutherland P, Omland T, Vasan RS. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *American Journal of Cardiology*. 2002;90(3):254-258.
 26. Maisel AS, Clopton P, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Steg G, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Bhalla V, Herrmann HC, Aumont MC, McCullough PA, Investigators BNPMS. Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *American Heart Journal*. 2004;147(6):1078-1084.
 27. McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, Maisel AS, Hollander JE, Abraham WT, Steg PG, Omland T, Knudsen CW, Sandberg KR, McCullough PA, Breathing Not Properly Multinational Study I. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(20):2247-2252.
 28. Taylor JA, Christenson RH, Rao K, Jorge M, Gottlieb SS. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. *American Heart Journal*. 2006;152(6):1071-1076.
 29. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Wilson PWF, Vasan RS. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels.[see comment]. *Circulation*. 2004;109(5):594-600.
 30. Sarzani R, Dessi-Fulgheri P, Paci VM, Espinosa E, Rappelli A. Expression of natriuretic peptide receptors in human adipose and other tissues. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1996;19(9):581-585.
 31. Das SR, Drazner MH, Dries DL, Vega GL, Stanek HG, Abdullah SM, Canham RM, Chung AK, Leonard D, Wians FH, Jr., de Lemos JA. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation*. 2005;112(14):2163-2168.
 32. Daniels LB, Clopton P, Bhalla V, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Maisel AS. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *American Heart Journal*. 2006;151(5):999-1005.
 33. Bayes-Genis A, DeFilippi C, Januzzi JL, Jr. Understanding amino-terminal pro-B-type

natriuretic peptide in obesity. *American Journal of Cardiology*. 2008;101(3A):89-94.

34. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng Z-J, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC, Jr., Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics S. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.[erratum appears in *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):e696]. *Circulation*. 2006;113(6):e85-151.
35. Bales AC, Sorrentino MJ. Causes of congestive heart failure. Prompt diagnosis may affect prognosis. *Postgraduate Medicine*. 1997;101(1):44-49.
36. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Annals of Emergency Medicine*. 1992;21(6):669-674.
37. Herold G. *Innere Medizin*. 2006:175.
38. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *The Journal of the American Medical Association*. 1989;261(6):884-888.
39. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study.[see comment]. *British Medical Journal*. 2000;321(7255):215-218.
40. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, Drennan C, Richards M, Turner J, Yandle T. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea.[see comment]. *Lancet*. 1994;343(8895):440-444.
41. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(4):728-735.
42. Bayes-Genis A, Santalo-Bel M, Zapico-Muniz E, Lopez L, Cotes C, Bellido J, Leta R, Casan P, Ordonez-Llanos J. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *European Journal of Heart Failure*. 2004;6(3):301-308.
43. Chenevier-Gobeaux C, Claessens Y-E, Voyer S, Desmoulins D, Ekindjian OGJ-C. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in

patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clinica Chimica Acta*. 2005;361(1-2):167-175.

44. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(2):379-385.
45. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Abraham WT, Storrow AB, McCord J, Nowak RM, Aumont M-C, Duc P, Hollander JE, Wu AHB, McCullough PA, Maisel AS. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea.[see comment]. *American Journal of Medicine*. 2004;116(6):363-368.
46. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, Thabut G, Ennezat PV, Chavelas C, Zanker C, Bouvier E, Solal AC. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(10):1794-1800.
47. Groenning BA, Raymond I, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Pedersen F. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart*. 2004;90(3):297-303.
48. Villacorta H, Duarte A, Duarte NM, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJ, Ferreira FE. The role of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in patients presenting to an emergency department with dyspnea. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2002;79(6):569-572, 564-568.
49. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart*. 2005;91(5):606-612.
50. Fleischer D, Espiner EA, Yandle TG, Livesey JH, Billings J, Town I, Richards AM. Rapid assay of plasma brain natriuretic peptide in the assessment of acute dyspnoea. *The New Zealand Medical Journal*. 1997;110(1039):71-74.
51. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, Tung R, Cameron R, Nagurney JT, Chae CU, Lloyd-Jones DM, Brown DF, Foran-Melanson S, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *American Journal of Cardiology*. 2005;95(8):948-954.
52. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalobal M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term

- prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *European Heart Journal*. 2006;27(3):330-337.
53. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, Breathing Not Properly Multinational Study I. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure.[see comment][summary for patients in J Fam Pract. 2002 Oct;51(10):816; PMID: 12401145]. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(3):161-167.
 54. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation*. 2002;106(4):416-422.
 55. Krüger S, Graf J, Merx MW, Koch KC, Kunz D, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *American Heart Journal*. 2004;147(1):60-65.
 56. Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(12):1576-1578.
 57. Alibay Y, Beauchet A, El Mahmoud R, Schmitt C, Brun-Ney D, Benoit MO, Dubourg O, Boileau C, Jondeau G, Puy H. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnea. *Biomedicine and Pharmacotherapie*. 2005;59(1-2):20-24.
 58. 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.[see comment]. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(7):647-654.
 59. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, Zowall H, Canadian Multicenter Improved Management of Patients With Congestive Heart Failure Study I. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study.[see comment]. *Circulation*. 2007;115(24):3103-3110.
 60. McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet*. 1997;350(9081):829-833.

61. SOLVD I. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(10):685-691.
62. Wieczorek SJ, Wu AHB, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano T, Hager D, Gardetto N, Chiu A, Bailly KR, Maisel A. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *American Heart Journal*. 2002;144(5):834-839.
63. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal ProBNP in primary care patients with suspected heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(5 Suppl):S15-20.
64. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care.[see comment]. *Lancet*. 1997;350(9088):1349-1353.
65. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, Gordon G, Bagg W, Oxenham H, Yandle T, Richards M, Sharpe N. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(10):1793-1800.
66. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, Gardetto N, Garcia A, DeMaria A, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *American Journal of Medicine*. 2001;111(4):274-279.
67. Maisel A. B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clin*. 2001;19(4):557-571.
68. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings.[see comment][erratum appears in *Circulation* 2002 Jul 16;106(3):387]. *Circulation*. 2002;105(5):595-601.
69. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation*. 2004;109(25):3176-3181.
70. Pfister R, Scholz M, Wielckens K, Erdmann E, Schneider CA. [The value of natriuretic peptides NT-pro-BNP and BNP for the assessment of left-ventricular volume and function. A prospective study of 150 patients]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2002;127(49):2605-2609.

71. Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PWF, Levy D. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *The Journal of the American Medical Association*. 2002;288(10):1252-1259.
72. Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Electrocardiogram and B-type natriuretic peptide as screening tools for left ventricular systolic dysfunction in a population-based sample of 75-year-old men and women. *American Heart Journal*. 2004;148(3):524-529.
73. Hobbs FDR, Davis RC, Roalfe AK, Hare R, Davies MK. Reliability of N-terminal proBNP assay in diagnosis of left ventricular systolic dysfunction within representative and high risk populations. *Heart*. 2004;90(8):866-870.
74. Landray MJ, Lehman R, Arnold I. Measuring brain natriuretic peptide in suspected left ventricular systolic dysfunction in general practice: cross-sectional study.[see comment]. *British Medical Journal*. 2000;320(7240):985-986.
75. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction.[see comment]. *Lancet*. 1998;351(9095):9-13.
76. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(1):113-120.
77. Herold G. *Innere Medizin*. 2006:722.
78. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction.[see comment][erratum appears in J Am Coll Cardiol 2001 Mar 1;37(3):973]. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):959-969.
79. Bassan R, Potsch A, Maisel A, Tura B, Villacorta H, Nogueira MV, Campos A, Gamarski R, Masetto AC, Moutinho MA. B-type natriuretic peptide: a novel early blood marker of acute myocardial infarction in patients with chest pain and no ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2005;26(3):234-240.
80. 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. *American Heart Journal*. 1996;132(1 Pt 1):101-107.

81. Mega JL, Morrow DA, De Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Rifai N, Gibson CM, Antman EM, Braunwald E. B-type natriuretic peptide at presentation and prognosis in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: an ENTIRE-TIMI-23 substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(2):335-339.
82. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88(1):82-91.
83. Kwan G, Isakson SR, Beede J, Clopton P, Maisel AS, Fitzgerald RL. Short-term serial sampling of natriuretic peptides in patients presenting with chest pain. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(11):1186-1192.
84. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide.[see comment]. *Circulation*. 1996;93(11):1963-1969.
85. Talwar S, Squire IB, Downie PF, McCullough AM, Campton MC, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Profile of plasma N-terminal proBNP following acute myocardial infarction; correlation with left ventricular systolic dysfunction.[see comment]. *European Heart Journal*. 2000;21(18):1514-1521.
86. Goetze JP, Gore A, Moller CH, Steinbruchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. *FASEB Journal*. 2004;18(15):1928-1930.
87. Rueck A, Gustafsson T, Norrbom J, Nowak J, Kallner G, Soderberg M, Sylven C, Drvota V. ANP and BNP but not VEGF are regionally overexpressed in ischemic human myocardium. *Biochemical & Biophysical Research Communications*. 2004;322(1):287-291.
88. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology*. 1994;85(5):334-340.
89. Steen H, Futterer S, Merten C, Junger C, Katus HA, Giannitsis E. Relative role of NT-pro BNP and cardiac troponin T at 96 hours for estimation of infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2007;9(5):749-758.
90. Weber M, Kleine C, Keil E, Rau M, Berkowitsch A, Elsaesser A, Mitrovic V, Hamm C. Release pattern of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndroms. *Clinical Research in Cardiology*. 2006;95(5):270-280.

91. Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, Ogata K, Takano T. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circulation Journal*. 2006;70(11):1372-1378.
92. Torbicki A, Van Beek EJR, Charbonnier B, Meyer G, Morpurgo M, Palla A, Perrier A. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2000;21(16):1301-1336.
93. Wacker P, Wacker R. [Thrombolytic Therapy in Acute Pulmonary Embolism.]. *Herz*. 2005;30(4):261-268.
94. Goldhaber SZ, Elliott CG. Acute pulmonary embolism: part II: risk stratification, treatment, and prevention.[see comment]. *Circulation*. 2003;108(23):2834-2838.
95. Ribeiro A, Juhlin-Dannfelt A, Brodin LA, Holmgren A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: relation between the degree of right ventricle overload and the extent of perfusion defects. *American Heart Journal*. 1998;135(5 Pt 1):868-874.
96. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993;341(8844):507-511.
97. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser K, Rauber K, Iversen S, Redecker M, Kienast J, Just H, Kasper W. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *Circulation*. 1997;96(3):882-888.
98. Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(20):2545-2547.
99. Vuilleumier N, Righini M, Perrier A, Rosset A, Turck N, Sanchez JC, Bounameaux H, Le Gal G, Mensi N, Hochstrasser D. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thrombosis Research*. 2008;21(5):617-624.
100. Pruszczyk P, Kostrubiec M, Bochowicz A, Styczynski G, Szulc M, Kurzyna M, Fijalkowska A, Kuch-Wocial A, Chlewicka I, Torbicki A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute pulmonary embolism. *The European Respiratory Journal*. 2003;22(4):649-653.
101. Pieralli F, Olivotto I, Vanni S, Conti A, Camaiti A, Targioni G, Grifoni S, Berni G. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular

- dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(9):1386-1390.
102. Logeart D, Lecuyer L, Thabut G, Tabet JY, Tartiere JM, Chavelas C, Bonnin F, Stievenart JL, Solal AC. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-massive pulmonary embolism. *Intensive Care Medicine*. 2007;33(2):286-292.
 103. Yardan T, Altintop L, Baydin A, Yilmaz O, Guven H. B-type natriuretic peptide as an indicator of right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism. *International Journal of Clinical Practice*. 2007.
 104. Ray P, Maziere F, Medimagh S, Lefort Y, Arthaud M, Duguet A, Teixeira A, Riou B. Evaluation of B-type natriuretic peptide to predict complicated pulmonary embolism in patients aged 65 years and older: brief report. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2006;24(5):603-607.
 105. Tulevski, II, Mulder BJ, van Veldhuisen DJ. Utility of a BNP as a marker for RV dysfunction in acute pulmonary embolism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(12):2080.
 106. Scrutinio D, Lagioia R, Ricci A, Clemente M, Boni L, Rizzon P. Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. The role of the New York Heart Association classification, cardiopulmonary exercise testing, two-dimensional echocardiography and Holter monitoring. *European Heart Journal*. 1994;15(8):1089-1095.
 107. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, Latini R, Masson S, Maggioni AP, Glazer RD, Tognoni G, Cohn JN, Val-He FTI. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT).[see comment]. *Circulation*. 2003;107(9):1278-1283.
 108. Imamura Y, Fukuyama T, Mochizuki T, Miyagawa M, Watanabe K, Ehime MHFSI. Prognostic value of iodine-123-metaiodobenzylguanidine imaging and cardiac natriuretic peptide levels in patients with left ventricular dysfunction resulting from cardiomyopathy. *Japanese Circulation Journal*. 2001;65(3):155-160.
 109. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Pimenta J, Frioies F, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Predictors of prognosis in patients with stable mild to moderate heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2000;6(4):306-313.
 110. Koglin J, Pehlivanli S, Schwaiblmair M, Vogeser M, Cremer P, vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(7):1934-1941.

111. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Mabuchi N, Hayashi M, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Horie H, Sugimoto Y, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *European Heart Journal*. 1999;20(24):1799-1807.
112. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukai D, Ohnishi M, Sugimoto Y, Kinoshita M. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1997;96(2):509-516.
113. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Fujii M, Matsumoto T, Yamamoto T, Takayama T, Kinoshita M. Relationship between plasma levels of cardiac natriuretic peptides and soluble Fas: plasma soluble Fas as a prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2001;7(4):322-328.
114. 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.[see comment]. *British Medical Journal*. 2005;330(7492):625.
115. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure.[see comment]. *Circulation*. 2003;107(13):1764-1769.
116. 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.[see comment]. *Circulation*. 2002;105(20):2392-2397.
117. Ishii J, Cui W, Kitagawa F, Kuno T, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, Nagamura Y, Kondo T, Oshima H, Nomura M, Ezaki K, Hishida H. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clinical Chemistry*. 2003;49(12):2020-2026.
118. Isnard R, Pousset F, Chafirovskaia O, Carayon A, Hulot JS, Thomas D, Komajda M. Combination of B-type natriuretic peptide and peak oxygen consumption improves risk stratification in outpatients with chronic heart failure. *American Heart Journal*. 2003;146(4):729-735.
119. Olsson LG, Swedberg K, Cleland JGF, Spark PA, Komajda M, Metra M, Torp-Pedersen C, Remme WJ, Scherhag A, Poole-Wilson P, on behalf of the Ci. Prognostic importance

- of plasma NT-pro BNP in chronic heart failure in patients treated with a beta-blocker: results from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2007;9(8):795-801.
120. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *European Heart Journal*. 2003;24(19):1735-1743.
 121. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, MacMahon S, Sharpe N, Murphy J, Espiner EA, Frampton C, Yandle TG, Australia-New Zealand Heart Failure G. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(7):1781-1787.
 122. 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. Preimplantation B-type natriuretic peptide concentration is an independent predictor of future appropriate implantable defibrillator therapies.[see comment]. *Heart*. 2006;92(2):190-195.
 123. Lellouche N, De Diego C, Cesario DA, Vaseghi M, Horowitz BN, Mahajan A, Wiener I, Boyle NG, Fonarow GC, Shivkumar K. Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *American Journal of Cardiology*. 2007;99(2):242-246.
 124. Graff L, Orledge J, Radford MJ, Wang Y, Petrillo M, Maag R. Correlation of the Agency for Health Care Policy and Research congestive heart failure admission guideline with mortality: peer review organization voluntary hospital association initiative to decrease events (PROVIDE) for congestive heart failure. *Annals of Emergency Medicine*. 1999;34(4 Pt 1):429-437.
 125. Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R, Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial i. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(6):1328-1333.
 126. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(2):386-391.

127. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Dao Q, Hlavin P, Maisel AS. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Annals of Emergency Medicine*. 2002;39(2):131-138.
128. Yu CM, Sanderson JE. Plasma brain natriuretic peptide--an independent predictor of cardiovascular mortality in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 1999;1(1):59-65.
129. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes.[see comment]. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(14):1014-1021.
130. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, Lopez-Sendon J, Toman J, Charlesworth A, Anders RJ, Alexander JC, Skene A, Braunwald E. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation*. 2000;102(2):149-156.
131. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, McNeill GP, Pringle TH, Struthers AD. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 1996;78(3):284-287.
132. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18.[see comment][erratum appears in J Am Coll Cardiol. 2003 May 21;41(10):1852]. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(8):1264-1272.
133. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy.[see comment]. *Circulation*. 2003;108(3):275-281.
134. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2913-2918.
135. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during

- InStability in Coronary artery disease. Investigators.[see comment][erratum appears in Lancet 1999 Oct 23;354(9188):1478]. *Lancet*. 1999;354(9180):701-707.
136. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L, Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(11):1909-1916.
 137. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton C, Turner J, Crozier IG, Yandle TG. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction.[see comment]. *Circulation*. 2003;107(22):2786-2792.
 138. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Robertson DH, Gormley GJ, Braunwald E. Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction following treatment with tirofiban: rationale and study design of the international TACTICS-TIMI 18 Trial. Treat Angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy. Thrombolysis In Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology*. 1998;82(6):731-736.
 139. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*. 2002;105(15):1760-1763.
 140. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, Yandle TG, French JK, Richards AM, White HD, Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, Yandle TG, French JK, Richards AM, White HD. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation*. 2003;107(14):1884-1890.
 141. Talwar S, Downie PF, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *European Journal of Heart Failure*. 2001;3(1):15-19.
 142. Nessmith MG, Fukuta H, Brucks S, Little WC, Nessmith MG, Fukuta H, Brucks S, Little WC. Usefulness of an elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery. *American Journal of Cardiology*. 2005;96(10):1445-1448.
 143. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjornerheim R, Endresen K, Hall C. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *American Heart Journal*.

2001;142(4):725-732.

144. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H, Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation*. 2004;109(19):2302-2308.
145. Gerber IL, Stewart RA, French JK, Legget ME, Greaves SC, West TM, Kerr AJ, Richards AM, White HD, Gerber IL, Stewart RAH, French JK, Legget ME, Greaves SC, West TM, Kerr AJ, Richards AM, White HD. Associations between plasma natriuretic peptide levels, symptoms, and left ventricular function in patients with chronic aortic regurgitation. *American Journal of Cardiology*. 2003;92(6):755-758.
146. Sutton TM, Stewart RA, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, Kerr AJ, Sutton TM, Stewart RAH, Gerber IL, West TM, Richards AM, Yandle TG, Kerr AJ. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2280-2287.
147. Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos JF, Scott C, Chen H, Burnett JC, Jr., Enriquez-Sarano M, Detaint D, Messika-Zeitoun D, Avierinos J-F, Scott C, Chen H, Burnett JC, Jr., Enriquez-Sarano M. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation*. 2005;111(18):2391-2397.
148. Dini FL, Fontanive P, Conti U, Andreini D, Cabani E, De Tommasi SM, Dini FL, Fontanive P, Conti U, Andreini D, Cabani E, De Tommasi SM. Plasma N-terminal protype-B natriuretic peptide levels in risk assessment of patients with mitral regurgitation secondary to ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *American Heart Journal*. 2008;155(6):1121-1127.
149. ten Wolde M, Tulevski, II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ, Buller HR. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(16):2082-2084.
150. Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P, Karth GD, Berger R, Moertl D, Szekeres T, Pacher R, Heinz G. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients*. *Critical Care Medicine*. 2007.
151. Söhne M, Ten Wolde M, Boomsma F, Reitsma JB, Douketis JD, Buller HR. Brain natriuretic peptide in hemodynamically stable acute pulmonary embolism. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(3):552-556.
152. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by

- echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation*. 2005;112(11):1573-1579.
- 153.** SOLVD I. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. . *New England Journal of Medicine*. 1991;325(5):293-302.
- 154.** CIBIS II I. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9-13.
- 155.** Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.[see comment]. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(10):709-717.
- 156.** Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, Suzuki M, Kodama K, Kuwahara T, Hashida H, Ikeda S, Ohtsuka T, Hiasa G, Hiwada K. Effect of beta-blocker on left ventricular function and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Japanese Circulation Journal*. 2000;64(5):365-369.
- 157.** Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang YT, Bevilacqua M, Salio M, Cardano P, Dunselman PH, Holwerda NJ, Tognoni G, Cohn JN, Valsartan Heart Failure Trial I, Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni AP, Chiang Y-T, Bevilacqua M, Salio M, Cardano P, Dunselman PHJM, Holwerda NJ, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2002;106(19):2454-2458.
- 158.** Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fujii M, Matsumoto T, Matsui T, Kinoshita M. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(5):1228-1233.
- 159.** Yoshimura M, Yasue H, Tanaka H, Kikuta K, Sumida H, Kato H, Jougasaki M, Nakao K. Responses of plasma concentrations of A type natriuretic peptide and B type natriuretic peptide to alacepril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, in patients with congestive heart failure. *British Heart Journal*. 1994;72(6):528-533.
- 160.** Murdoch DR, McDonagh TA, Byrne J, Blue L, Farmer R, Morton JJ, Dargie HJ. Titration of vasodilator therapy in chronic heart failure according to plasma brain natriuretic peptide concentration: randomized comparison of the hemodynamic and neuroendocrine effects of tailored versus empirical therapy.[see comment]. *American Heart Journal*. 1999;138(6 Pt 1):1126-1132.

161. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet*. 2000;355(9210):1126-1130.
162. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y, Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juilliere Y. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(16):1733-1739.
163. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H, Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. BNP-guided therapy not better than expert's clinical assessment for beta-blocker titration in patients with heart failure. *Congestive Heart Failure*. 2005;11(5):248-253; quiz 254-245.
164. Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, Leyva F, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert J-C, Cleland JGF. Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony.[see comment]. *European Heart Journal*. 2007;28(13):1592-1597.