

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Die Bedeutung von Neurohormonen in
der Diagnose der Herzinsuffizienz**

Pacher R

Journal für Kardiologie - Austrian

Journal of Cardiology 2002; 9 (4)

129-132

Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



Member of the ESC-Editors' Club



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



www.kup.at/kardiologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

2012: Abo-Aktion zum Kennenlernen

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

Inkludiert im PDF sind im Laufe des Jahres eine Serviceseite für Vortragende, mit direktem Zugriff auf hochauflösende Grafiken und – so vorhanden – embedded Video-Clips.

Bestellung kostenloses e-Journal Abo



Die Bedeutung von Neurohormonen in der Diagnose der Herzinsuffizienz

R. Pacher

Die diagnostische Bedeutung der Bestimmung der neurohumoralen Aktivität liegt einerseits im Screening bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion und bei klinischem Verdacht auf Herzinsuffizienz. Diesbezüglich empfiehlt die Europäische Gesellschaft für Kardiologie die Bestimmung von BNP und/oder N-ANP als Screeningparameter VOR Durchführung einer Echokardiographie. Andererseits dient diese Laboruntersuchung der Objektivierung der Prognose dieser malignen Erkrankung. Ferner ermöglicht die Bestimmung der neurohumoralen Aktivität auch die objektive Beurteilung der Effizienz verschiedener Therapiemaßnahmen.

Determination of neurohumoral activity is of diagnostic importance as a screening method for evaluation of asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction. In this context the European Society of Cardiology recommends recently the determination of BNP and/or N-ANP prior to the use of echocardiography. Moreover, these laboratory tests are useful for objectively assessing the prognosis in patients with this malignant disease. Finally, measurement of neurohumoral activity provides a new, objective tool for monitoring the efficacy of various therapeutic interventions. *J Kardiol* 2002; 9: 129–132.

Die Aktivierung neuroendokriner Systeme unmittelbar nach Herzinfarkt und bei Herzinsuffizienz ist seit Jahren bekannt [1, 2]. In einem geringeren Ausmaß findet eine neurohumorale Aktivierung auch bei Patienten mit asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion statt und nimmt mit dem Auftreten von Symptomen der Herzinsuffizienz und/oder durch die Verabreichung eines Diuretikums zu [3, 4].

Als auslösender Mechanismus der Aktivierung neurohumoraler Hormonsysteme wird eine Störung des Baroreflex angenommen [5]. Diese führt zu einer Stimulation verschiedener vasokonstriktorisch wirksamer Systeme (Sympathikoadrenales System, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [RAAS], Endothelin-System), welche sich gegenseitig in ihrer Wirkung verstärken und zur Hypertrophie und Fibrose des Herzmuskels führen.

Diese Systeme sind überwiegend „extrakardial“ lokalisiert und stehen mit ihren vasodilatatorisch wirksamen Antagonisten kardialen Ursprungs, der Gruppe der „atrialen natriuretischen Peptide“, in Verbindung. Das Syndrom der Herzinsuffizienz ist daher nicht nur durch eine Aktivierung beider Systeme charakterisiert, sondern auch durch ein effektives Überwiegen der vasokonstriktorisch-proliferativ wirksamen Systeme gegenüber ihren vasodilatatorischen und antiproliferativen Gegenspielern.

Die prognostische Bedeutung vasokonstriktorisch-proliferativ wirksamer Systeme

Bereits 1984 hat Cohn die Bedeutung erhöhter Noradrenalinwerte erkannt und eine Abhängigkeit der Langzeitmortalität vom Ausmaß erhöhter Noradrenalinkonzentrationen beschrieben [6]. Seither wird die erhöhte Plasmakonzentration von Noradrenalin als Maß für die adrenerge Aktivität des sympathischen Nervensystems benützt, obwohl der lokale „spillover“ vom peripheren Nervenende in den Blutstrom sehr klein ist.

Der Grad der Aktivierung neuroendokriner Systeme, welcher durch die Messung der Plasmakonzentrationen von Noradrenalin, Angiotensin II, Renin, Aldosteron und Endothelin bestimmt werden kann, ermöglicht eine prognostische Einschätzung der Lebenserwartung der betroffenen Patienten.

Es ist daher nicht überraschend, daß Medikamente, welche diese Neurohormone antagonisieren, die Lebenserwartung herzinsuffizienter Patienten verbessern [7]. Die Richtlinien der ESC (European Society of Cardiology) und ein „Consensus Statement“ der USA empfehlen daher als Standardtherapie den kombinierten Einsatz von ACE-Inhibitoren und Betablockern bei stabiler Herzinsuffizienz [8, 9].

Schließlich sollte bei schwerer, symptomatischer Herzinsuffizienz der Aldosteronantagonist Spironolacton aufgrund der nachgewiesenen verbesserten Lebenserwartung zur standardisierten Kombinationstherapie mit ACE-Hemmern und Betablockern hinzugefügt werden [10].

Endothelin: Pathophysiologie und prognostische Bedeutung

Reifes Endothelin-1 (ET-1) wird in Endothelzellen durch Abspaltung aus seiner nicht wirksamen Vorstufe (big-ET-1) mittels eines Endothelin Converting Enzyme (ECE) produziert. Unter *In-vitro*-Bedingungen weist ET-1 gegenüber Angiotensin II eine 10fache vasokonstriktorische Wirksamkeit auf (Abb. 1). Aufgrund seines parakrinen Wirkungsmechanismus (ähnlich wie bei Norepinephrin) wird reifes ET-1 nach seiner lokalen Wirkung auf verschiedene Rezeptoren rasch abgebaut und ist in der peripheren Zirkulation nur schwer nachweisbar. Im Gegensatz dazu ist seine

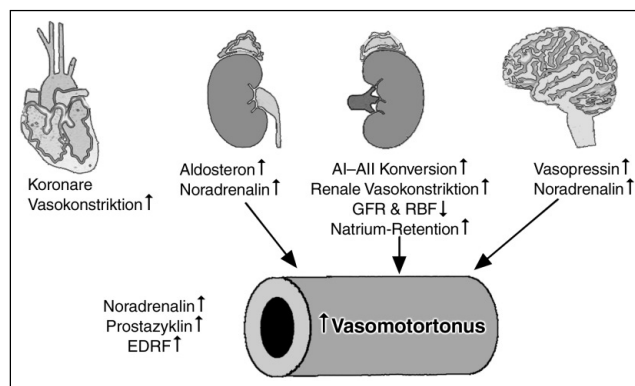


Abbildung 1: Einige Einflüsse von Endothelin auf das kardiovaskuläre System

Aus der Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Wien
Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Richard Pacher, Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien

biologisch unwirksame Vorstufe big-ET-1 in der peripheren Zirkulation in höheren Konzentrationen nachweisbar und ermöglicht einen Einblick in die sekretorische Gesamtproduktion von reifem ET-1 (Abb. 2).

Verschiedene Forschungsgruppen haben bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erhöhte Plasmakonzentrationen von ET-1 und big-ET-1 gefunden [11–16]. Plasma-ET-1-Konzentrationen korrelieren in diesen Untersuchungen positiv mit der Klassifizierung des NYHA-Stadiums und negativ mit der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF %). Es ist daher nicht überraschend, daß ET-1 und big-ET-1 nachweislich als unabhängige Prognosefaktoren für die Verschlechterung der klinischen Symptomatik, die Notwendigkeit einer Herztransplantation oder für den Tod bei herzinsuffizienten Patienten verwendet werden können. Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, daß big-ET-1 als Prognosemarker für Tod und dringend durchzuführende Herztransplantation vor allem bei Patienten mit fortgeschrittener, chronischer Herzinsuffizienz besser geeignet ist als die klinische Einschätzung des NYHA-Stadiums, die mittels Spiroergometrie ermittelte maximale Sauerstoffaufnahme, invasiv bestimmte hämodynamische Parameter und die Bestimmung der Plasmakonzentration von atrialem natriuretischem Peptid (alpha-ANP) [15, 16].

Eine interessante Beobachtung, die bei anderen Prognosemarkern der neuroendokrinen Aktivierung nicht gefunden wird, ist die exklusiv dem ET-1 zukommende positive Korrelation zwischen erhöhter Plasmakonzentration und pulmonalarterieller Druckerhöhung bei Herzinsuffizienz [17]. Ein ähnlicher Zusammenhang wurde auch bei Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie und sekundärer pulmonaler Hypertonie ohne linksventrikuläre Dysfunktion gefunden.

Erhöhte ET-1-Plasmakonzentrationen spiegeln entweder vermehrte Synthese und Sekretion oder verminderte Clearance wider. Möglicherweise kann ein Teil erhöhter Plasmakonzentrationen von ET-1 auf eine verminderte Clearance-Leistung der Lunge bei pulmonaler Hypertonie und Herzinsuffizienz nach Infarkt zurückgeführt werden [17, 18].

Die prognostische Bedeutung der natriuretischen Peptide

ANP (atriales natriuretisches Peptid) oder ANF (atrialer natriuretischer Faktor) wird aus einem Prohormon (N-ter-

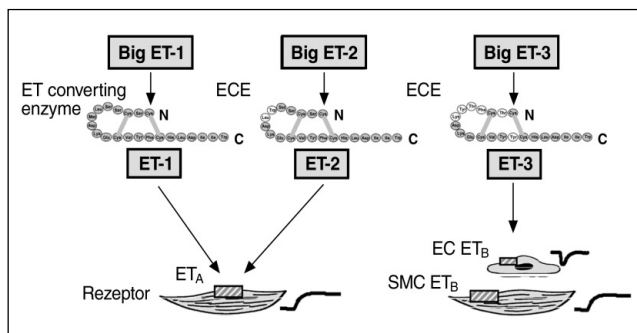


Abbildung 2: Das Endothelinsystem. Das Endothelin Converting Enzyme (ECE) wandelt die Vorstufe big-ET-1 in ET-1 um. Weiters sind die Isoformen ET-2 und ET-3 bekannt, allerdings spielt nur ET-1 eine relevante physiologische Rolle. ET-1 entfaltet seine vasokonstriktorische Wirkung über die ETA- und ETB-Rezeptoren der vaskulären glatten Muskelzellen. ETB-Rezeptoren finden sich auf dem vaskulären Endothel, wo die Vasodilatation über NO mediiert wird.

minale Proatrial Natriuretic Factor ANF (1-98)) in atrialen Myozyten produziert und bewirkt vermehrte Natriurese, Diurese und Vasodilatation [19, 20]. Die Freisetzung von reifem ANP und seiner Vorstufe N-terminal ANF (1-98) auf equimolarer Basis erfolgt reaktiv auf atriale und bei zunehmendem Schweregrad auch ventrikuläre Dehnungsreize [21, 22]. Dieser kardial-hormonelle Reaktionsmechanismus ist als endogener Kompensationsversuch auf vermehrte Vasokonstriktion und Flüssigkeitsretention bei Herzinsuffizienz zu verstehen. Erhöhte Plasmakonzentrationen von ANP und N-terminalem ANF (1-98) wurden bei herzinsuffizienten Patienten nachgewiesen [23]. Darüber hinaus besteht eine klinisch relevante Korrelation zwischen der erhöhten Plasmakonzentration beider Proteine und hämodynamischen Meßgrößen [24–26] (Abb. 3).

Allerdings ist N-terminales ANF (1-98) aufgrund seiner im Vergleich zu ANP längeren Halbwertszeit und 10fach höheren Plasmakonzentration zur objektiven Einschätzung des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz besser geeignet als ANP [27].

Darüber hinaus eignet sich N-terminales ANF (1-98) vorzüglich zur Entdeckung der asymptotischen linksventrikulären Dysfunktion [28]. Die prognostische Wertigkeit beider Hormone für Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz ist in der Literatur nachgewiesen [29, 30].

Im Gegensatz zu den vorher genannten Hormonen wird BNP (Brain Natriuretic Peptide) in ventrikulären Myozyten produziert und bei vermehrter ventrikulärer Druck- und Volumsbelastung ausgeschüttet [31–33]. Erhöhte Plasmakonzentrationen von BNP wurden bei Patienten mit symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion nachgewiesen und korrelieren mit linksventrikulärem Füllungsdruck, NYHA-Klassifikation und Prognose [34–36]. Darüber hinaus ist BNP auch zur diagnostischen Erfassung der asymptotischen linksventrikulären Dysfunktion geeignet und kann als Prognosemarker für asymptotische Patienten verwendet werden [37, 38]. Derzeit ist BNP als einziges Hormon durch einen einfachen, raschen Bedside-Test bestimmbar, wodurch ihm besondere Attraktivität im klinischen Alltag zukommt [39].

Die Bestimmung der neurohumoralen Aktivität in der klinischen Praxis

Obwohl seit mehr als 10 Jahren die prognostische Wertigkeit verschiedenster neurohumoraler Marker bei symptomatischer Herzinsuffizienz bekannt ist, gibt es bis jetzt keine eindeutigen Richtlinien zur Durchführung dieser

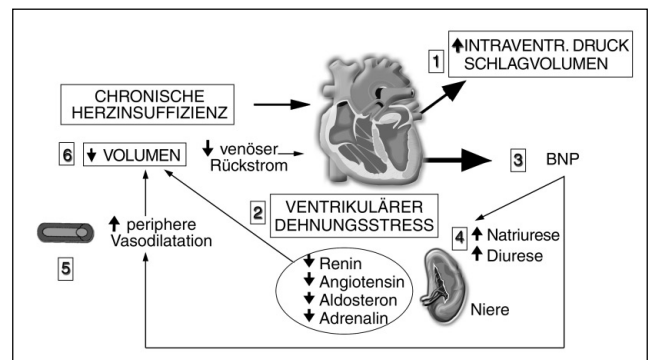


Abbildung 3: Definition und Pathophysiologie von BNP bei chronischer Herzinsuffizienz

Tabelle 1: Studien zur prognostischen Aussagekraft verschiedener Neurohormone (1984–2001)

Herzfehler-Stadium	Asymptomatisch	Leicht-mäßig	Schwer	Endstadium	Gesamt
Studie	SOLVD 90		Consensus I 94		
Zeitspanne	1998–2000	1984–2000	1996–2001	1996–2000	1984–2001
Studien (n)	4	14	6	11	37
Patienten (n)	4162	≈2000	641	258	7061
Detektion*	+	–	–	–	Studien (n = 4)
Staging**	–	+	+	+	Studien (n = 8)
Morbidität	–	+	+	+	Studien (n = 4)
Mortalität	+	+	+	+	Studien (n = 14)
Pharm. Intervention	–	+	+	+	Studien (n = 7)

*Nachweis einer myokardialen Dysfunktion; **Graduierung der Herzinsuffizienz

Laborbestimmungen. Trotzdem ergeben sich aus den vorliegenden Erkenntnissen folgende Zielsetzungen (Tab. 1):

1. Diagnose einer asymptomatischen, behandlungswürdigen Herzinsuffizienz, basierend auf einer systolischen, diastolischen oder kombinierten linksventrikulären Dysfunktion.
2. Objektivierung der Prognose bei verschiedenen Stadien der chronischen Herzinsuffizienz.
3. „Monitoring“ der Wirksamkeit einer eingeleiteten Therapie.

ad 1: Diagnose einer asymptomatischen, linksventrikulären Dysfunktion

Das klinische Syndrom der Herzinsuffizienz ist durch hohe Morbidität und Mortalität charakterisiert. Die Prognose der symptomatischen Herzinsuffizienz ist schlechter als bei Mamma- oder Prostatakarzinom [40]. Die Lebensqualität der betroffenen Patienten ist schlechter als bei Patienten mit den üblichen kardiovaskulären Erkrankungen wie Hypertonie und Angina pectoris. Aufgrund der zunehmenden Häufigkeit der Erkrankung und ihres malignen Verlaufs ist es daher notwendig, die Erkrankung frühzeitig zu erkennen. Allerdings weisen viele Untersuchungen darauf hin, daß die richtige Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz vor allem im niedergelassenen Bereich sehr niedrig ist [41, 42].

Daher hat die „European Society of Cardiology“ heuer erstmals empfohlen, daß bei klinischem Verdacht auf Herzinsuffizienz die „Bestimmung eines natriuretischen Peptides“ als erste Maßnahme vor allen anderen Diagnoseschritten (z. B. Echokardiographie) erfolgen sollte [43].

ad 2: Objektivierung der Prognose bei verschiedenen Stadien der chronischen Herzinsuffizienz

Wie bereits ausgeführt, steht derzeit eine Fülle von Labortests zur Einschätzung der Prognose bei Herzinsuffizienz zur Verfügung. Während die prognostische Bedeutung der Bestimmung von big-ET bei Patienten mit fortgeschrittener chronischer Herzinsuffizienz und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Auswurfraction (LVEF <

Tabelle 2: Durchführbarkeit neurohumoraler Aktivitätsmessungen in der klinischen Praxis

	HPLC	RIA	ELISA	Bedside
Norepinephrin	+	–	–	–
big-ET-1	–	+	+	–
ET-1	–	+	+	–
N-termin.-ANP	–	–	+	–
N-termin.-pro-BNP	–	–	+	–
BNP	–	+	+	+

20 %) gesichert ist, ist die Wertigkeit dieser Laboruntersuchung bei Patienten in allen anderen Stadien der Herzinsuffizienz, vor allem im Vergleich mit den natriuretischen Peptiden, noch unklar.

ad 3: Monitoring der Wirksamkeit einer eingeleiteten Therapie

Große Aufmerksamkeit erregte Troughton mit einer Publikation [44], in der die Überprüfung der Wirksamkeit einer Therapie mittels sequentieller Bestimmung von N-terminalem BNP mit der üblichen klinischen Kontrolle prospektiv verglichen wurde. Es konnte

gezeigt werden, daß bei Anwendung einer sequentiellen Laborkontrolle die kardiovaskuläre Ereignisrate (Tod, Rehospitalisation und Dekompensation) signifikant reduziert und verzögert werden kann. Einschränkung muß jedoch angemerkt werden, daß die angewandte Therapie nur in einer Steigerung der ACE-Hemmerdosis und einer Anpassung der Diuretikagabe bestand, während nur 10 % der Patienten mit einer Betablockertherapie behandelt wurden. Ferner wurde lediglich ein neurohumoraler Marker (N-terminales BNP) verwendet, sodaß ein Vergleich mit anderen Neurohormonen nicht möglich ist.

Grundsätzlich müssen bei der Beurteilung der neurohumoralen Aktivitätsbestimmung in der klinischen Praxis verschiedene Aspekte mit einbezogen werden (Tab. 2):

1. Die Treffsicherheit verschiedener Parameter (atriale natriuretische Peptide kardialen Ursprungs vs. vasokonstriktorische Mediatoren vorwiegend extrakardialen Ursprungs, z. B. big-ET-1, ET-1) wurde an großen Kollektiven noch nicht ausreichend verglichen.
2. Die Treffsicherheit für Kurz- (< 1 Jahr) und Langzeitprognose (> 1 Jahr) ist wahrscheinlich für verschiedene Neurohormone unterschiedlich.
3. Die verfügbaren Labortests beruhen auf unterschiedlichen Testverfahren (High Performance Lipid Chromatography [HPLC], Radio Immuno Assay [RIA], ELISA). Dadurch ergeben sich enorme Unterschiede in den notwendigen Personal- und Materialkosten.

Konklusion

1. Bei klinischem Verdacht auf Herzinsuffizienz soll nach den jüngst veröffentlichten Richtlinien der europäischen kardiologischen Gesellschaft die Bestimmung eines atrialen natriuretischen Peptids VOR allen anderen standardisierten Diagnoseschritten erfolgen. Dadurch kann die Diagnose einer behandlungswürdigen Herzinsuffizienz rascher und ökonomischer erstellt werden, da bei negativem Befund eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden kann und weitere Diagnoseschritte nicht mehr notwendig sind.

2. Die atrialen natriuretischen Peptide (BNP, N-term BNP, N-term ANP) sind für die Erstellung der Prognose bei Herzinsuffizienz geeignet. Gegenwärtig ist nur für BNP ein rasch durchzuführender Bedside-Test verfügbar, wodurch dieses Testverfahren eine besondere Attraktivität im klinischen Alltag besitzt.

3. Die Bestimmung von big-ET-1 ist auf die Erstellung der Prognose bei schwerer, chronischer, fortgeschrittener

Herzinsuffizienz beschränkt, ist aber in diesem Fall den üblichen Methoden (Spiroergometrie, Bestimmung des max. Sauerstoffverbrauchs) überlegen. Somit ist diese Laboruntersuchung für das Management von potentiellen Herztransplantationskandidaten besonders geeignet.

Dank

Frau Eva und Frau Petra Moser sei für die Laborbestimmungen, Herrn Dr. Rudolf Berger für die Erstellung des Manuskriptes herzlich gedankt.

Literatur

- Cleland JGF, et al. Neuroendocrine activation after myocardial infarction: causes and consequences. *Heart* 1996; 76 (Suppl 3): 53–9.
- Cowburn PJ, Cleland JGF, Coats ASS, Komajda D. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 696–710.
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al for the SOLVD Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724–9.
- Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, Sutton G, Poole-Wilson P. Untreated heart failure: Clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17–22.
- Hirsch AT, Dzau VJ, Creager MA. Baroreceptor function in congestive heart failure: effect on neurohumoral activation and regional vascular resistance. *Circulation* 1987; 75 (Suppl IV): IV-36.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–23.
- Packer M, Lee WH, Kessler PD, et al. Role of neurohormonal mechanisms in determining survival in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1987; 75 (Suppl IV): IV-80.
- Remme WJ, et al. European Society of Cardiology: Guidelines for the management of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 736–53.
- Packer M, et al, on behalf of the Steering Committee and Membership of the Advisory Council to Improve Outcomes Nationwide in Heart Failure. Consensus recommendations for the management of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 83 (2A): 1A–38A.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
- McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1374–9.
- Cody RJ, Kaas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R, et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504–9.
- Poussel F, Isnard R, Lechat P, Kalotka H, Carayon A, Maistre G, Escolano S, Thomas D, Komajda M. Prognostic value of plasma endothelin-1 in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 254–8.
- Pacher R, et al. Plasma big-endothelin-1 concentrations in congestive heart failure patients with or without systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1293–9.
- Pacher R, et al. Prognostic impact of big-endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633–41.
- Hülsmann M, et al. Value of cardiopulmonary exercise testing and big endothelin plasma levels to predict short-term prognosis of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1695–700.
- Dupuis J, Cernacek P, Tardif J-C, Stewart D-J, Gosselin G, Dyrda I, Bonan R, Crépeau J. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1998; 135: 614–20.
- Dupuis J, Rouleau J-L, Cernacek P. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 contributes to the increase of circulating levels in heart failure secondary to myocardial infarction. *Circulation* 1988; 98: 1684–7.
- Garcia R, et al. Comparative vasoactive effects of native and synthetic atrial natriuretic factor (NAF). *Biochem Biophys Res Com* 1984; 119: 685–99.
- Sundsfjord JA, Thibault G, Laroche P, Cantin M. Identification and plasma concentrations of the N-terminal fragment of atrial natriuretic factor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 605–10.
- Edwards B, Zimmerman RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett JC Jr. Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988; 62: 191–5.
- Raine AEG, Erne P, Burgisser E, Muller FB, Bolli P, Burkart F, Buhler FR. Atrial natriuretic peptide and atrial pressures in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 315: 533–7.
- Winters CJ, Sallman AL, Baker BJ, Meadows J, Rico DM, Vesely DL. The N-terminus and a 4,000-MW peptide from the midportion of the N-terminus of atrial natriuretic factor prohormone each circulate in humans and increase in congestive heart failure. *Circulation* 1989; 80: 438–49.
- Bates ER, Shenker Y, Grekin RJ. The relationship between plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic hormone and hemodynamic function in man. *Circulation* 1986; 73: 1155–61.
- Richards AM, et al. Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac impairment. *Br Med J* 1986; 293: 409–12.
- Tsutamoto T, Bito K, Kinoshita M. Plasma atrial natriuretic polypeptide as an index of LV end-diastolic pressure in patients with chronic left-sided heart failure. *Am Heart J* 1989; 117: 599–606.
- Dickstein K, Larsen AL, Bonarjee V, Thoresen M, Aarsland T, Hall C. Plasma proatrial natriuretic factor is predictive of clinical status in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 679–83.
- Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, Bailey KR, McKinley LJ, Heublein DM, Burnett JC Jr. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341: 1105–9.
- Gottlieb St, et al. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534–9.
- Hall Ch, et al. The plasma concentration of N-terminal proatrial natriuretic factor ANF (1-98) is related to prognosis in severe heart failure. *Clin Cardiol* 1994; 17: 191–5.
- Nagagawa O, Ogawa Y, Itoh H, Suga S, Komatsu Y, Kishimoto I. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of BNP in cardiocyte hypertrophy: evidence of BNP an emergency cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280–7.
- Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Different secretion pattern of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464–9.
- Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. *J Hypertens* 1992; 10: 907–12.
- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135: 825–32.
- Clerico A, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 170–9.
- Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* 1997; 77: 264–7.
- 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. *Eur Heart J* 1999; 20: 1799–807.
- McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, McMurray JVV, Ford I, Morton JJ, Dargie HJ. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001; 86: 21–6.
- Murdoch DR, Byrne J, Morton JJ, McDonagh TA, Robb StD, Clements S, Ford I, McMurray JVV, Dargie HJ. Brain natriuretic peptide is stable in whole blood and can be measured using a simple rapid assay: implications for clinical practice. *Heart* 1997; 78: 594–7.
- McMurray JVV. Failure to practice evidence-based medicine: why do physicians not treat patients with heart failure with angiotensin-converting enzyme inhibitors? *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl L): L15–21.
- Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörälä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991; 12: 315–21.
- Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats A, Poole-Wilson PA, Sutton GC. Value of natriuretic peptides assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349–53.
- Task Force Report: Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527–60.
- Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355: 1126–30.

ABONNEMENTBESTELLUNG

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Achtung Aktion: Abonnement e-Journal derzeit bis auf Widerruf kostenlos!

 **DAZU HIER KLICKEN**

Hiermit bestelle ich
ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben)

- als Printversion zum Preis von
€ 60,-*
- als e-Journal (das Gesamt-PDF
erhalte ich per Download zum
Preis von € 60,-)
- als Printversion und e-Journal
zum Preis von € 60,-*

Zutreffendes bitte ankreuzen

* im Ausland zzgl. Versandkosten
Stand 1.1.2012

Name

Anschritt

E-Mail

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
FAX: +43/(0)2231/612 58-10

 **ELEKTRONISCHE BESTELLUNG**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
