

Journal für
Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaufkrankungen

**Bedeutung des B-natriuretischen
Peptids (BNP) bei koronarer
Herzkrankheit**

Jarai R, Huber K, Jordanova N

Penka M, Wojta J

Journal für Kardiologie - Austrian

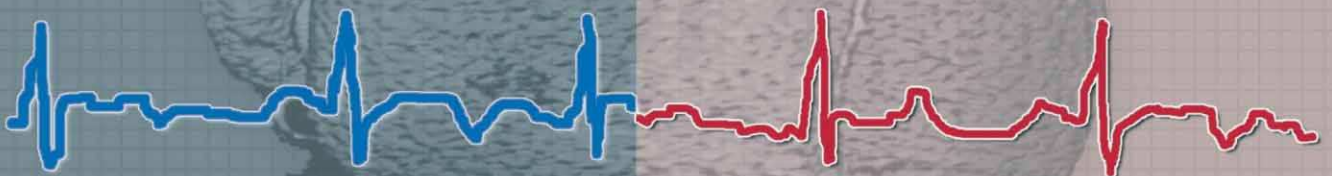
Journal of Cardiology 2005; 12

(3-4), 42-45

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**



Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/SCOPUS

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

Bedeutung des B-natriuretischen Peptids (BNP) bei koronarer Herzkrankheit

R. Jarai¹, M. Penka¹, N. Jordanova¹, J. Wojta², K. Huber¹

Kurzfassung: Patienten mit akuten Koronarsyndromen und einer Erhöhung von BNP/Nt-ProBNP-Plasmaspiegel über die 80.–90. Perzentile haben, unabhängig von anderen Risikomerkmale und der zugrundeliegenden Linksventrikelfunktion, eine erhöhte Mortalität. Die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen für die Erhöhung von BNP/Nt-proBNP bei KHK sind dabei noch nicht restlos geklärt. Welche Therapie bei Patienten mit erhöhten BNP/Nt-proBNP-Spiegel und normaler Linksventrikelfunktion zu einer Mortalitätsreduktion führen könnte, ist noch nicht ausrei-

chend untersucht. Zukünftige Studien sollten sich daher speziell mit diesen noch offenen Fragen der Bedeutung von BNP/Nt-proBNP bei Patienten mit akuten Koronarsyndromen befassen.

Abstract: The Meaning of BNP in Coronary Diseases. Patients with acute coronary syndromes and BNP/Nt-pro BNP levels in the 80–90th percentile have an increased mortality independent of other known risk markers and of left ventricular function. Pathophysiological mechanisms for elevated BNP/Nt-

proBNP in patients with ischemic heart disease are not fully understood. It is also not known from prospective investigations, which therapy in patients with elevated BNP/Nt-pro BNP levels but normal left ventricular function might be most useful to reduce mortality. Future studies should therefore focus on the solution of these still open questions for a better understanding of the role of BNP/Nt-proBNP in patients with acute coronary syndromes. **J Kardiol 2005; 12: 42–5.**

■ Einleitung

Die Isolierung des natriuretischen Peptides B (BNP) und erste Berichte über BNP-Erhöhungen nach akutem Myokardinfarkt in Abhängigkeit vom Ausmaß der ventrikulären Dysfunktion [1] zogen intensive Forschungen hinsichtlich der pathophysiologischen Bedeutung dieses Neurohormons nach sich. Zirkulierendes BNP wird hauptsächlich im Myokard der Ventrikel als Antwort auf eine ventrikuläre Wanddehnung sezerniert [2]. Es spiegelt daher unter anderem die linksventrikuläre Dysfunktion wieder und kann somit eine diagnostische Hilfe für den Arzt bei der Unterscheidung von kardialer gegenüber anderer Ursachen der Dyspnoe darstellen [3–6]. Da es nach Wiederherstellung der hämodynamischen Balance wieder zu einem BNP-Abfall kommt, könnten seriell gemessene BNP-Spiegel klinische Bedeutung beim Management von Patienten mit Herzinsuffizienz haben [6, 7].

Messungen von N-terminalem proBNP (Nt-proBNP) bei instabiler KHK konnten belegen, daß Nt-proBNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit instabiler KHK (Braunwald-Klasse IIIB) ähnlich hohe Werte aufweisen wie bei Patienten nach großen Vorderwandinfarkten [8, 9]. Diese vergleichbar hohen Nt-proBNP-Spiegel wurden auch von anderen Autoren gefunden [10].

Außer bei Kardiomyopathien unterschiedlicher Genese mit eingeschränkter Linksventrikelfunktion scheint die Bestimmung von BNP/Nt-proBNP bei Herzklappenerkrankungen [11] und Lungenkrankheiten mit rechtsventrikulärer Belastung [12–14] von klinischer Bedeutung zu sein.

Der Rolle von BNP bei der ischämischen Herzkrankheit ist der vorliegende Übersichtsartikel gewidmet.

Aus der¹3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, Wien und der² Klinik für Innere Medizin II (Kardiologie), AKH, Medizin-Universität Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. med. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Notaufnahme, Wilhelminenspital, A-1171 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

■ Myokardiale Ischämie als Trigger der BNP/Nt-proBNP-Sekretion

Die Beeinflussung der Sekretion von BNP/Nt-proBNP bei koronarer Ischämie ohne Myokardzellnekrose wurde von verschiedenen Autoren untersucht: Bei Patienten nach unkomplizierten Koronarinterventionen (perkutane Koronarintervention, PCI) zeigte sich unmittelbar nach Ballondehnung und der damit assoziierten Ischämie ein Anstieg der BNP-Plasmaspiegel, welcher bis zu 24 Stunden nachweisbar war [15, 16]. Bei Patienten mit stabiler KHK stieg BNP während körperlicher Belastung im Verhältnis zur Ausdehnung der erzeugten Ischämie an [17]. Ferner konnte gezeigt werden, daß BNP-Bestimmungen während eines Belastungstests die Sensitivität der Methode durch die genauere Erfassung einer temporären myokardialen Ischämie verbessern [18]. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde BNP als „Notfallshormon“ bei myokardialer Ischämie zur Wiederherstellung der hämodynamischen Balance angesehen, welches der Entwicklung einer Herzinsuffizienz entgegenwirkt [19–22].

■ BNP/Nt-proBNP-Spiegel bei chronisch stabiler KHK

BNP-Spiegel dürften in Relation zur Ausdehnung der KHK (1-, 2-, oder > 3-Gefäßerkrankung) erhöht sein [23]. Es konnte festgestellt werden, daß hochgradige Stenosen der Koronargefäße mit höheren BNP-Spiegeln assoziiert sind [24]. Darüber hinaus wurde auch nachgewiesen, daß erhöhte Plasmakonzentrationen von BNP/Nt-proBNP auch bei Patienten mit stabiler Angina von prognostischer Bedeutung sind [24, 25].

■ BNP/Nt-proBNP-Sekretion bei akutem Myokardinfarkt

Experimentell konnte nachgewiesen werden, daß BNP/Nt-proBNP innerhalb von wenigen Stunden nach Ligatur einer Koronararterie sowohl im infarzierten als auch im nicht-infarzierten Myokard exprimiert wird [2]. Daher geht man davon

aus, daß der primäre Stimulus zur BNP/Nt-proBNP-Freisetzung nicht die myokardiale Nekrose, sondern eine erhöhte ventrikuläre Wandspannung ist. Sowohl BNP als auch Nt-proBNP zeigen einen steilen Anstieg nach Auftreten eines akuten Myokardinfarktes und bleiben auch in der postakuten und chronischen Phase des Infarktes erhöht [1, 26–28].

Es besteht ferner eine Assoziation mit der linksventrikulären Dysfunktion und dem „Remodelling“-Prozeß des Myokards nach Infarkt [29–32]. Hohe BNP/Nt-proBNP-Werte haben daher eine starke Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität und des Auftretens einer Herzinsuffizienz nach Infarkt.

In einer Studie mit Carvedilol konnten günstige Effekte der Substanz vor allem bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie dann nachgewiesen werden, wenn erhöhte BNP- und niedrige Norepinephrinspiegel vorlagen [32].

■ BNP/Nt-proBNP bei instabiler KHK

Patienten mit instabiler Angina pectoris (unstable angina, UA) haben signifikant höhere BNP-Spiegel als stabile Patienten oder gesunde Kontrollpersonen [34]. In mehreren Studien an großen Patientenkohorten wurde die unabhängige prognostische Signifikanz von BNP-Erhöhungen bei Patienten mit instabiler KHK nachgewiesen [33–39]. In diesen Studien konnte gezeigt werden, daß über dem Median liegende BNP-Werte bzw. Werte in den höheren Quartilen prädiktiv für Mortalität und das Auftreten einer Herzinsuffizienz nach akuten Koronarsyndromen sind [37–39] (Abb. 1). Der prädiktive Wert von erhöhten BNP-Spiegel war dabei unabhängig von Alter und Geschlecht, von Troponin-Werten und anderen biochemischen Prognosemarkern, vom Vorhandensein einer Herzinsuffizienz oder dem Vorliegen einer Niereninsuffizienz sowie von allen Faktoren, die bekannterweise die Prognose der Patienten ungünstig beeinflussen.

Kombinierte Messungen von BNP/Nt-proBNP mit anderen klinischen Biomarkern dürften eine verbesserte Risikoabschätzung bei instabiler KHK ermöglichen: In der TACTICS-TIMI 18-Studie wurde eine Multimarker-Strategie angewendet und die Patienten mit instabiler KHK anhand der Anzahl erhöhter Biomarker (untersucht wurden C-reaktives Protein –

CRP; Troponin I – TnI und BNP) bei der Aufnahme in Risikogruppen stratifiziert [39]. TnI, CRP und BNP liefern dabei voneinander unabhängige, prognostische Informationen. Bei Vorhandensein aller genannten Biomarker konnte die prädiktive Aussagekraft hinsichtlich Mortalität, Myokardinfarkt oder Auftreten einer Herzinsuffizienz sowohl nach 30 Tagen als auch nach 6 Monaten erhöht werden [39]. Unsere eigene Forschungsgruppe konnte zeigen, daß die prädiktive Aussagekraft hinsichtlich Mortalität nach 2 Jahren signifikant verbessert werden kann, wenn bekannte klinische Risiko-Scores um den Biomarker Nt-proBNP erweitert werden [40, 41]. Wir konnten ferner zeigen, daß bei Patienten mit nicht erhöhten Nt-proBNP-Spiegel das N-terminale proatriale Peptid (Nt-proANP) eine klinische Bedeutung haben könnte [42].

Retrospektive Auswertungen der TIMI 11b- und der TACTICS-TIMI 18-Studie zeigten aber überraschenderweise, daß eine BNP-Erhöhung nicht mit zukünftigen artherothrombotischen Ereignissen, wie z. B. Re-Infarkten oder neuerlicher Hospitalisierung wegen instabiler Angina, assoziiert war [33, 34], während eine Assoziation mit der Mortalität gegeben war.

In mehreren Studien wurde dieselbe Bestimmungsmethode (Elecsys 2010, Roche Diagnostics) zur Erfassung von Nt-proBNP-Plasmaspiegel bei Patienten mit instabiler KHK eingesetzt [43–46]:

Die **FAST-Studie** untersuchte den prädiktiven Wert von Nt-proBNP-Spiegel bei nicht-randomisierten, konsekutiven Patienten mit typischen pektanginösen Schmerzen direkt nach Ankunft in der Notaufnahme, sowie 6 Stunden danach [44]. Die mittlere „Follow-up“-Zeit betrug 40 Monate. Im Vergleich zu Patienten, die Nt-proBNP-Werte in der 1. (= untersten) Quartile aufwiesen, hatten Patienten in der 2., 3. und 4. (= obersten) Quartile ein 4,2- (1,6–11), 10,7- (4,2–26,8) und 26,6- (10,8–65,6) fach erhöhtes Mortalitätsrisiko. Die ROC-Analyse der Daten zeigte, daß weder die Nt-proBNP-Spiegel nach 6 Stunden noch die relative Veränderung (Delta-Nt-proBNP) der Plasmaspiegel über den Meßzeitraum stärker prädiktiv für Mortalität waren als der Nt-ProBNP-Wert zum Zeitpunkt der Aufnahme der Patienten.

In einer Substudie der **GUSTO-IV-Studie** wurde die prognostische Signifikanz von Nt-proBNP-Spiegel in Relation zu anderen biochemischen und klinischen Risikomarkern evaluiert [43]. Es konnte ein exponentieller Zusammenhang zwischen den Nt-proBNP-Spiegel, gemessen 12 Stunden nach Symptombeginn, und der 1-Jahres-Mortalität festgestellt werden (Abb. 2). Patienten mit Nt-proBNP-Spiegel über der 90. Perzentile wiesen eine substantiell höhere Mortalität auf als Patienten mit niedrigeren Nt-proBNP Spiegel ($p < 0,0001$). Über 50 % aller Todesfälle in der GUSTO IV-Substudie traten in der Gruppe von Patienten mit Nt-proBNP-Spiegeln über der 90. Perzentile auf. Die Nt-proBNP-Spiegel dieser Hochrisikopatienten waren dabei mehr als 15fach höher als der obere Normwert (125 pg/ml). Erhöhte Troponin T-Spiegel waren bei Patienten mit niedrigen Nt-proBNP-Spiegel kein Risikoprädiktor. Sie hatten jedoch den bekannte prädiktiven Vorhersagewert, wenn die Patienten auch erhöhte Nt-proBNP-Spiegel aufwiesen.

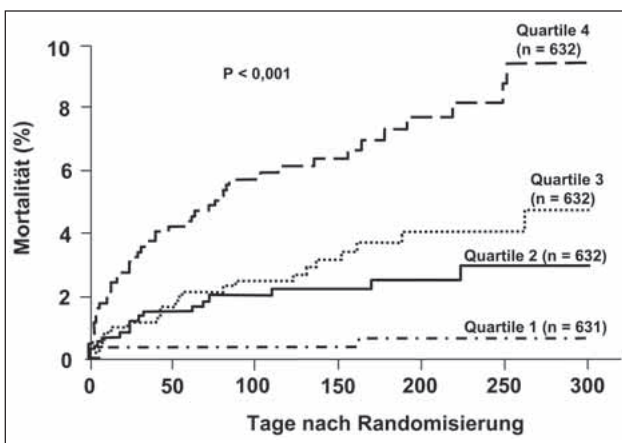


Abbildung 1: Relation zwischen Mortalität und BNP (in Quartilen) in der OPUS-TIMI 16-Studie (mod. nach [33])

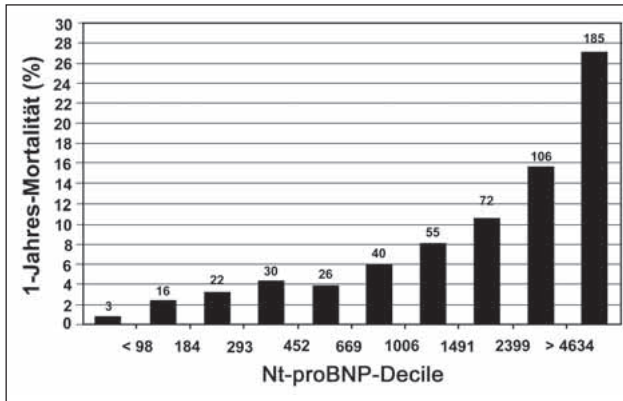


Abbildung 2: Exponentielle Beziehung zwischen Nt-proBNP-Spiegel und 1-Jahres-Mortalität in der GUSTO IV-Studie (mod. nach [43])

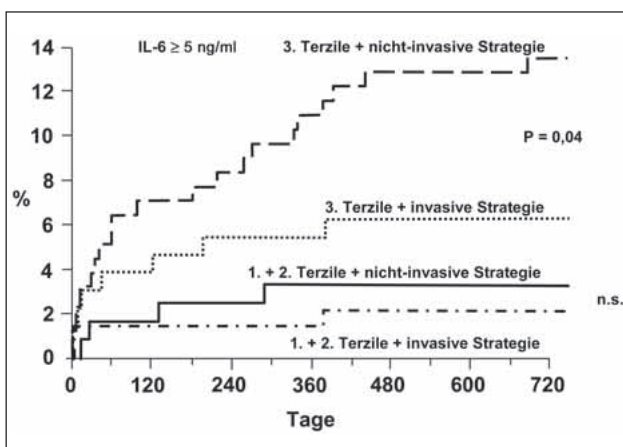


Abbildung 3: Effekte einer frühen Revaskularisation in Bezug auf Nt-proBNP-Spiegel bei Patienten mit erhöhtem Interleukin-6-Spiegel (mod. nach [45])

In der **FRISC-II-Studie** wurden die Effekte einer frühinvasiven Therapie bei Patienten mit erhöhtem Nt-proBNP sowie die klinische Relevanz von seriell gemessenen Nt-proBNP-Spiegeln untersucht [45, 46]. Es konnte ein Zusammenhang zwischen den innerhalb von 39 Stunden ab Symptombeginn bestimmten Nt-pro-BNP-Spiegel und der 2-Jahres-Mortalität nachgewiesen werden und zwar unabhängig davon, ob die Patienten invasiv oder konservativ behandelt wurden. Patienten mit Nt-proBNP-Werten innerhalb der obersten Terzile hatten eine 3,5–4,1fach höhere Mortalitätsrate als Patienten in den unteren Terzilen, unabhängig von einer normalen oder reduzierten Linksventrikelfunktion. Mehr als 68 % aller Todesfälle in der FRISC-II-Studie ereigneten sich bei Patienten mit Nt-proBNP-Spiegel in der oberen Terzile. Die Studie zeigte außerdem, daß Nt-proBNP-Spiegel in Kombination mit Interleukin-6 jene Patienten identifizieren könnten, die von einer früh-invasiven Therapie profitieren würden (Abb. 3).

Diskussion

Die bislang vorliegenden Ergebnisse legen eine klinische Bedeutung der Bestimmung von BNP/Nt-proBNP-Spiegel bei Patienten mit KHK, vor allem mit akuten Koronarsyndromen, nahe.

Die mit den höchsten Nt-proBNP-Spiegel assoziierte hohe Mortalitätsrate trotz normaler oder nur gering eingeschränkter

Linksventrikelfunktion wirft die Frage auf, welche pathophysiologischen Mechanismen für die Nt-proBNP-Erhöhung bei Patienten mit instabiler KHK verantwortlich sind. Eine temporäre myokardiale Ischämie könnte zwar über eine vorübergehende ventrikuläre Dysfunktion die natriuretische Peptidfreisetzung triggern, doch lassen sich dadurch die massiven Nt-proBNP-Erhöhrungen (15–20fach höher als die Norm, die bereits innerhalb weniger Stunden nach Symptombeginn gemessen wurden) nicht eindeutig erklären. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß in den beschriebenen Hochrisikogruppen BNP/Nt-proBNP bereits zum Zeitpunkt des „Index“-Ereignisses erhöht sind.

Weiters ist nach wie vor ungeklärt, ob Nt-proBNP-Spiegel ein hilfreiches Mittel zur Auswahl der optimalen Behandlungsstrategie für den Kliniker sein können. Während nämlich die FRISC-II-Studie über positive Effekte einer frühzeitigen Reperfusion bei Patienten mit vergleichsweise hohen Nt-proBNP-Spiegel (innerhalb der 3. Terzile) berichtete, konnten andere Studien keine signifikante Interaktion zwischen erhöhten BNP/Nt-proBNP-Spiegel und der jeweils gewählten Behandlungsstrategie aufzeigen. Ein zusätzlicher Unsicherheitsfaktor bei der Einschätzung therapeutischer Maßnahmen kommt dadurch zustande, daß erhöhte BNP/Nt-proBNP-Spiegel zwar mit Mortalität, nicht aber mit einer Zunahme von atherothrombotischen Ereignissen assoziiert waren.

Zukünftige Studien sollten sich daher verstärkt mit den kausalen Mechanismen der Freisetzung von BNP/Nt-proBNP bei KHK-Patienten befassen. Ohne ein näheres Verständnis für die mit BNP/Nt-proBNP assoziierten Todesursachen können keine gezielten Therapieansätze entwickelt werden.

Danksagung

Die Arbeit wurde durch einen Grant des Vereines zur Förderung der Forschung in Atherosklerose, Thrombose und vaskulärer Biologie (ATVB) unterstützt.

Literatur:

- Mukoyama M, Nakao K, Obata K, Jougasaki M, Yoshimura M, Morita E, Hosoda K, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, Imura H. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180: 431–6.
- Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321–8.
- McCullough PA, Omland T, Maisel A. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72–80.
- 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: 416–22.
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.
- Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone-guided treatment of heart failure. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 151–5.
- 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: 1126–30.
- Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL, Baxter GF. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardioprothrin 1 are raised in unstable angina. *Heart* 2000; 84: 421–4.
- 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. *Eur Heart J* 2000; 21: 1514–21.
- Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, Kugiyama K, Ogawa H, Okumura K, Ogawa Y, Nakao K. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996; 132: 101–7.

11. 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: 2302–8.
12. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehl W, Vogeser M, Behr J. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 360–5.
13. Yap LB, Ashrafian H, Mukerjee D, Coghlan JG, Timms PM. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension. *Clin Biochem* 2004; 37: 847–56.
14. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–70.
15. Kyriakides Z, Markianos M, Michalis L, Antoniadis A, Nikolaou N, Kremastinos D. Brain natriuretic peptide increases acutely and much more prominently than atrial natriuretic peptide during coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23: 285–8.
16. Tateishi J, Masutani M, Ohyanagi M, Iwasaki T. Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Clin Cardiol* 2000; 23: 776–80.
17. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 551–6.
18. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, Yeo KT. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1980–7.
19. Baxter GF. Natriuretic peptides and myocardial ischaemia. *Basic Res Cardiol* 2004; 99: 90–3.
20. D'Souza SP, Yellon DM, Martin C, Schulz R, Heusch G, Onody A, Ferdinandy P, Baxter GF. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via KATP channel opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284: H1592–H1600.
21. D'Souza SP, Baxter GF. B Type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? *Heart* 2003; 89: 707–9.
22. Marie PY, Mertes PM, Hassan-Sebbag N, de Talence N, Djballah K, Djballah W, Friberg J, Olivier P, Karcher G, Zannad F, Bertrand A. Exercise release of cardiac natriuretic peptides is markedly enhanced when patients with coronary artery disease are treated medically by beta-blockers. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 353–9.
23. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, Murphy SA, Dibattiste PM, Morrow DA, de Lemos JA, Braunwald E, Gibson CM. Association of elevated B-type natriuretic peptide levels with angiographic findings among patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 564–8.
24. Omland T, Richards AM, Wergeland R, Vik-Mo H. B-type natriuretic peptide and long-term survival in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 95: 24–8.
25. Robb S, McDonagh TA, Robertson M, Ford I, Fox K, Hillis W, Morton JJ, Dargie HJ. Nt-Pro-BNP is a powerful predictor of outcome in patients with stable angina: A substudy of the IONA trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 360.
26. 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: 82–91.
27. Sumida H, Yasue H, Yoshimura M, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K, Matsuyama K, Kikuta K, Morita E, Nakao K. Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1105–10.
28. Nagaya N, Goto Y, Nishikimi T, Uematsu M, Miyao Y, Kobayashi Y, Miyazaki S, Hamada S, Kuribayashi S, Takamiya M, Matsuo H, Kangawa K, Nonogi H. Sustained elevation of plasma brain natriuretic peptide levels associated with progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96: 29–36.
29. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Frampton C, Crozier IG, Smyth DW. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 1999; 81: 114–20.
30. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921–9.
31. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, Daikoku S, Matsumoto T, Miyazaki S, Matsuo H, Takishita S, Kangawa K, Matsuo H, Nonogi H. Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998; 135: 21–8.
32. Richards AM, Doughty R, Nicholls MG, Macmahon S, Ikram H, Sharpe N, Espiner EA, Frampton C, Yandle TG. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. *Circulation* 1999; 99: 786–92.
33. 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. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014–21.
34. Morrow DA, 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. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1264–72.
35. 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: 2913–8.
36. Heesch C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 3206–12.
37. 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. *Circulation* 2003; 107: 2786–92.
38. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VVS, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DWT, 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 pro-atrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996; 93: 1963–9.
39. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multi-marker 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: 1760–3.
40. Jarai R, Iordanova N, Gyöngyösi M, Jarai R, Raffetseder A, Woloszczuk W, Geyer G, Wojta J, Huber K. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels add significant prognostic information to the Braunwald Classification of unstable angina and Canadian Cardiac Society Angina Classification. ESC Congress, Munich, 2004; Abstract 1384.
41. Jarai R, Jarai R, Iordanova N, Raffetseder A, Woloszczuk W, Gyöngyösi M, Geyer G, Wojta J, Huber K. Prediction of 2-year survival and composite endpoints using the TIMI-7 risk score extended by N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 367A.
42. Jarai R, Iordanova N, Raffetseder A, Woloszczuk W, Gyöngyösi M, Geyer G, Wojta J, Huber K. Risk assessment in patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction and normal N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels by N-terminal pro-atrial natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2005; 26: 250–6.
43. James S, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan E, Califf RM, Topol E, Simoons M, 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. *Circulation* 2003; 108: 275–81.
44. Jernberg T, Lagerqvist B, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients with unstable coronary diseases who benefit from an early invasive strategy. *Circulation* 2002; 106: 2439.
45. 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. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1909–16.
46. Lindahl B, Johnston N, Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Wallentin L. Cardiac dysfunction in non-ST elevation ACS is partly reversible: analysis of serial measurements of NT-pro B-type natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 306-A.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR KARDIOLOGIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 6 Ausgaben) zum
Preis von € 60,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

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