

# Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislaferkrankungen

## **BNP ist ANP, Endothelin und Noradrenalin als Prognoseindikator bei chronisch herzinsuffizienten Patienten überlegen**

Zugck C, Gerhards A, Haass M

Katz N, Kell R, Krüger C +

Schellberg D

*Journal für Kardiologie - Austrian*

*Journal of Cardiology 2001; 8*

*(7-8), 286-292*

Homepage:

**[www.kup.at/kardiologie](http://www.kup.at/kardiologie)**

Online-Datenbank  
mit Autoren-  
und Stichwortsuche



Offizielles  
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des  
Österreichischen Herzfonds



**ACVC**  
Association for  
Acute CardioVascular Care

In Kooperation  
mit der ACVC

Indexed in ESCI  
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

**Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Kardiologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

**Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Kardiologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

**Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

**Journal für Kardiologie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

# BNP ist ANP, Endothelin und Noradrenalin als Prognoseindikator bei chronisch herzinsuffizienten Patienten überlegen

C. Zugck, A. Gerhards, R. Kell, C. Krüger, D. Schellberg, N. Katz\*, M. Haass

(vorgestellt in Auszügen anlässlich der Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung im April 1999 in Mannheim [1])

Zu den etablierten Prognoseindikatoren bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zählen der Herz-Thorax-Quotient in der Röntgen-Thoraxaufnahme (HTQ), die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und die maximale Sauerstoffaufnahme unter Belastung ( $VO_{2max}$ ). Darüber hinaus wird zahlreichen neurohumoralen Parametern eine prognostische Wertigkeit zugeschrieben. An 166 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Alter  $54 \pm 9$  Jahre; 70 % dilatative Kardiomyopathie; 30 % KHK; LVEF  $21 \pm 9$  %) wurde daher untersucht, inwieweit sich die venösen Plasmakonzentrationen von Noradrenalin (NA), atrialem natriuretischem Peptid (ANP), brain natriuretic peptide (BNP), Endothelin-1 (ET-1) und Big-Endothelin (bigET) zur Risikostratifizierung eignen und ob einer der Parameter den anderen überlegen ist. Innerhalb einer Beobachtungsdauer von  $419 \pm 225$  Tagen erreichten 47 Patienten den kombinierten Endpunkt, definiert als Tod oder Hospitalisierung wegen kardialer Dekompensation. Die univariate Analyse ergab sieben signifikante Prognoseprädiktoren: BNP ( $p < 0,0001$ ), HTQ ( $p < 0,0003$ ),  $VO_{2max}$  ( $p < 0,0013$ ), LVEF ( $p < 0,0015$ ), NA ( $p < 0,0017$ ), ANP ( $p < 0,0096$ ) und NYHA-Stadium ( $p < 0,0403$ ), nicht aber ET-1 und bigET. Bei der multivariaten Regressionsanalyse ergab sich nur für BNP und LVEF eine unabhängige Vorhersagekraft. BNP stellt einen unabhängigen Prognoseindikator dar, der NA, ANP, ET und bigET bezüglich der Risikostratifizierung herzinsuffizienter Patienten überlegen ist.

For determination of prognosis in congestive heart failure (CHF) the assessment of cardiac-thoracic ratio (HTQ), left ventricular ejection fraction (LVEF) and peak oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ) is usually recommended. Recently, numerous neurohumoral parameters have been proposed for optimization of risk stratification in CHF. It was the aim of the present study, performed in 166 CHF patients (age  $54 \pm 9$  years; 70 % dilative cardiomyopathy; 30 % coronary artery disease; LVEF  $21 \pm 9$  %) to determine whether the venous plasma concentrations of norepinephrine (NE), atrial (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP), endothelin-1 (ET-1) and big-endothelin (big-ET) improve risk stratification in CHF and whether one is superior to the others. After a mean follow-up of  $419 \pm 225$  days 47 patients reached the combined endpoint, hospitalization due to worsening heart failure or death. Univariate Cox regression analysis revealed the following risk predictors: BNP ( $p < 0.0001$ ), HTQ ( $p < 0.0003$ ),  $VO_{2max}$  ( $p < 0.0013$ ), LVEF ( $p < 0.0015$ ), NE ( $p < 0.0017$ ) ANP ( $p < 0.0096$ ) and NYHA-functional class ( $p < 0.0403$ ), but not ET-1 and bigET. In multivariate Cox regression analysis only BNP and LVEF were independent predictors. BNP has been identified as an independent parameter for risk stratification in CHF, outperforming NE, ANP, ET and bigET. *J Kardiol* 2001; 8: 286–292

Zur Diagnostik, Schweregradeinteilung und Verlaufskontrolle von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz werden im allgemeinen klinische, funktionelle und hämodynamische Parameter herangezogen. Diese Parameter haben jedoch entweder den Nachteil einer eingeschränkten Objektivität (z. B. NYHA-Klassifikation), einer geringen Sensitivität und Spezifität (z. B. Röntgen-Thorax-Aufnahme) oder eines relativ hohen, personal- oder kostenintensiven logistischen Aufwandes (z. B. Echokardiographie oder Spiroergometrie). Wünschenswert wäre daher ein rasch und preisgünstig bestimmbarer biochemischer Marker mit hoher Sensitivität und Spezifität. Im Gegensatz zu anderen Organerkrankungen, wie beispielsweise Niereninsuffizienz oder Lebererkrankung, stehen im Praxisalltag bislang keine laboranalytischen Marker für die chronische Herzinsuffizienz zur Verfügung, welche eine Identifikation erkrankter Patienten, eine Objektivierung des Schweregrades der kardialen Funktionseinschränkung, ein Therapiemonitoring und eine Risikostratifizierung erlauben. Die Verbesserung der Risikostratifizierung wäre jedoch dringend erforderlich, da trotz des vermehrten Einsatzes von ACE-Hemmern und Betablockern die mittlere Überlebenschance nach Diagnosestellung in einem unselektierten Krankengut nach wie vor nur 76 % nach einem Jahr und 25–38 % nach 5 Jahren beträgt [2].

Einigen vasokonstriktorischen neurohumoralen Faktoren, wie Noradrenalin, Endothelin und Vasopressin, wird eine zentrale Rolle in der Pathogenese der chronischen

Herzinsuffizienz zugeschrieben, da deren Plasmakonzentrationen mit der Morbidität und Mortalität korreliert sind [3–5]. Außerdem konnte gezeigt werden, daß erhöhte Plasmaspiegel der proinflammatorischen Zytokine TNF- $\alpha$  [6] und Interleukin-6 [7] als Risikoprädiktoren geeignet wären. Allerdings sind die meisten dieser Parameter entweder nicht herzspezifisch – wie im Falle der Zytokine – oder die Bestimmung hat sich in der klinischen Routine aufgrund der hohen Instabilität des Hormons und der dadurch bedingten aufwendigen Abnahme- und Verarbeitungstechnik – im Falle von Noradrenalin – nicht etablieren können.

ANP (Atrial Natriuretic Peptide) und das biologisch inaktive N-terminale Fragment des Vorläufermoleküls (NT-proANP) wurden zur Identifikation von Patienten mit einer asymptomatischen Herzinsuffizienz [8], als Marker zur Objektivierung des Schweregrades und zur Risikostratifizierung bei der chronischen Herzinsuffizienz vorgeschlagen [9, 10]. Da beide Peptide überwiegend aus den kardialen Vorhöfen freigesetzt werden, muß ein Anstieg ihrer Plasmakonzentration jedoch nicht zwangsläufig, wie z. B. bei Patienten mit einer Mitralklappenstenose [11], auf eine linksventrikuläre Dysfunktion hinweisen. Das ebenfalls zur Familie der natriuretischen Peptide zählende BNP (Brain Natriuretic Peptide) hat gegenüber anderen potentiellen „Herzinsuffizienz-Markern“ den Vorteil einer höheren Spezifität, da es – in Abhängigkeit von der Wandspannung – nahezu ausschließlich aus dem linken Ventrikel in die

Eingelangt am: 22. 10. 2000, Revision eingelangt am: 7. 2. 2001, angenommen am: 26. 3. 2001.

Von der Medizinischen Klinik, Innere Medizin III, Universität Heidelberg, und dem \*Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie, Universität Gießen, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Christian Zugck, Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung Innere Medizin III, Schwerpunkt: Kardiologie, Angiologie und Pulmologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Bergheimerstr. 58, D-69115 Heidelberg; E-Mail: Christian\_Zugck@med.uni-heidelberg.de

Blutbahn freigesetzt wird [12]. Dabei hängt die Höhe der BNP-Plasmakonzentration vom klinischen Schweregrad der Herzinsuffizienz und den hämodynamischen Konsequenzen der systolischen und/oder diastolischen Funktionsstörung ab [13, 14].

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, in einer prospektiven Untersuchung den prognostischen Stellenwert der natriuretischen Peptide ANP und BNP im Vergleich zu anderen neurohumoralen Faktoren (Noradrenalin, Endothelin-1 und Big-Endothelin) sowie zu den bereits etablierten Prognoseparametern, dem Herz-Thorax-Quotient (HTQ) [15], der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) [15] sowie der Sauerstoffaufnahme nach maximaler Ergometer-Belastung ( $VO_{2max}$ ) [16] bei chronisch herzinsuffizienten Patienten im NYHA-Stadium I bis III zu untersuchen.

## Patienten und Methoden

### Patientenkollektiv

Im Rahmen einer prospektiven Studie wurden 166 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (138 Männer, 28 Frauen, Alter:  $54 \pm 9$  Jahre) untersucht, die sich in der Abteilung Innere Medizin III der Universität Heidelberg im Zeitraum von Februar 1995 bis März 1998 vorstellten. Ursächlich lag der chronischen Herzinsuffizienz entweder eine dilatative Kardiomyopathie oder eine koronare Herzkrankheit zugrunde. Die Diagnose wurde in allen Fällen vor Studienaufnahme invasiv mittels Koronarangiographie, zum Teil mit linksventrikulären Biopsien, gestellt.

Nach ausführlicher Information gaben alle Patienten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie, die durch die Ethikkommission der Universität Heidelberg geprüft und genehmigt worden war. Alle Patienten hatten zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine mittels Radionuklidventrikulographie ermittelte  $LVEF \leq 40\%$  und befanden sich seit mindestens 4 Wochen in einer klinisch stabilen Phase. Am Tage der Untersuchung erhielten die Patienten ihre regelmäßige Medikation, bestehend aus ACE-Hemmern, Diuretika, Herzglykosiden, Betablockern, Kalziumantagonisten, Nitraten bzw. Antiarrhythmika.

### Untersuchungsmethoden

Am Untersuchungstag wurde eine ausführliche Anamnese erhoben (u. a. NYHA-Stadium, Begleiterkrankungen, Medikation), eine körperliche Untersuchung durchgeführt, ein Ruhe-EKG abgeleitet und Routinelaborparameter bestimmt. Der HTQ wurde mittels Röntgen-Thorax-Untersuchung, die LVEF mittels Radionuklidventrikulographie und die  $VO_{2max}$  durch eine Fahrradergometer-Belastung anhand eines standardisierten Protokolls ermittelt [17]. Außerdem wurde den Patienten nach mindestens 20-minütiger Ruhe (liegend) 10 ml Vollblut aus einer peripheren Verweilkanüle in ein EDTA-Röhrchen (Sarstedt, Nürnberg) abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Entnahme bei  $4.000\text{ U/min}$  und  $4\text{ }^\circ\text{C}$  für 20 min zentrifugiert, das Serum abpipettiert und anschließend zur Weiterverarbeitung bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  eingefroren.

### Bestimmung von ANP und BNP

Die Bestimmung der natriuretischen Peptide ANP und BNP erfolgte mittels Radioimmuno-Assay (Shionoria ANP und Shionoria BNP, Fa. Shionogi & Co, LTD, Osaka, Japan). Eine vorgeschaltete Extraktion war nicht notwendig. Die Sensitivität der RIAs liegt bei  $2,5\text{ pg/ml}$  für ANP bzw.  $2,0\text{ pg/ml}$  für BNP, die Intra-Assay-Variation beträgt  $4,73\%$ ,

bzw.  $2,57\%$ , die Inter-Assay-Variation  $6,4\%$  bzw.  $4,47\%$ . Bezüglich der Spezifität des ANP-Assays zeigte sich eine Kreuzreaktivität von  $100\%$  für  $\alpha$ -ANP,  $108\%$  für  $\beta$ -ANP,  $60\%$  für  $\alpha$ -ANP (7–28),  $0,006\%$  für  $\alpha$ -ANP (7–27),  $23\%$  für [Met(O)12]- $\alpha$ -ANP,  $0,007\%$  für  $\alpha$ -ANP (17–28) und  $0,9\%$  für  $\alpha$ -rANP (7–28). Der BNP-Assay zeigte eine Kreuzreaktivität von  $< 0,0001$  für hANP, hCNP (7–28), Schweine-BNP (7–27), Ratten-BNP-32, Ratten-BNP-45 und menschliche IgG-Antikörper. Bei verdünnten Proben konnte eine prozentuale Wiederfindungsrate von  $90\text{--}112\%$  für ANP und  $80\text{--}110\%$  für BNP erreicht werden.

### Bestimmung von Noradrenalin

Noradrenalin wurde nach dem von Da Prada und Zürcher entwickelten Radioenzym-Assay bestimmt [18]. Der Variationskoeffizient innerhalb des Assays beträgt weniger als  $5\%$  und die Inter-Assay-Variabilität weniger als  $10\%$ . Die Sensitivität der Methode liegt im fg-Bereich.

### Bestimmung von Endothelin-1 und Big-Endothelin

Zur Bestimmung von Endothelin diente ein ELISA-Kit der Firma Biomedica GmbH (Wien, Österreich). Es wurden ein polyklonaler Erstantikörper und ein monoklonaler Detektionsantikörper benutzt. Die Extinktion der Farb-reaktion des mit Peroxidase konjugierten anti-Maus-Antikörpers mit Tetramethylbenzidin wurde bei  $450\text{ nm}$  gegenüber  $620\text{ nm}$  als Referenz gemessen. Die Nachweisgrenze des Assays lag bei  $125\text{ fg/ml}$ , die Intra-Assay-Variation betrug  $4,5\%$ , die Inter-Assay-Variabilität  $6,9\text{--}7,6\%$ . Kreuzreaktionen zeigten sich mit  $100\%$  für Endothelin-2,  $< 5\%$  für Endothelin-3 und  $< 1\%$  für Big-Endothelin (1–38 und 22–38). Die prozentuale Wiederfindungsrate lag bei  $95\text{--}104\%$ .

Die Analyse von Big-Endothelin (1–38) mittels eines ELISA-Kits der Firma Biomedica GmbH (Wien, Österreich) entspricht der von Endothelin. Die Nachweisgrenze dieses Assays lag bei  $214\text{ fg/ml}$ , die Intra-Assay-Variation betrug  $3,9\text{--}4,9\%$ , die Inter-Assay-Variabilität  $6,1\text{--}6,9\%$ . Kreuzreaktionen zeigten sich mit  $< 1\%$  für Big-Endothelin 22–38, Endothelin-1, Endothelin-2 und Endothelin-3. Die prozentuale Wiederfindungsrate lag bei  $94\text{--}103\%$ .

### Endpunktanalyse

Als Endpunkte wurden Tod aus kardialer Ursache, kardiale Dekompensation (definiert als Notwendigkeit einer intravenösen Applikation von Diuretika) und die Kombination beider Endpunkte analysiert. Die Information über den Verlauf der Erkrankung wurde durch Kontaktaufnahme mit den Patienten, ihren Angehörigen oder Hausärzten gewonnen. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei  $419 \pm 225$  Tagen (5–1127 Tage). Patienten, die während der Nachbeobachtung eine orthotope Herztransplantation ( $n = 12$ ) erhielten oder sich einem herzchirurgischen Eingriff (koronare Bypass-OP,  $n = 2$ ; dynamische Kardiomyoplastie,  $n = 1$ ) unterziehen mußten, wurden nicht in die Endpunktanalyse miteinbezogen.

### Statistische Auswertung

Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen wurden mit Hilfe des zweiseitigen Student-t-Tests für unpaarige Stichproben getestet, kategoriale Daten mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests. Als signifikant galten hier, wie auch bei den anderen Testverfahren, Werte von  $p < 0,05$ . Die Korrelation einzelner Parameter wurde anhand des Pearsonschen Korrelationskoeffizienten definiert. Für univariate Analysen wurde die Kaplan-Meier-Methode bestimmt und mit Hilfe des nach Petro-Prentice verallgemei-

nerten Log-Rank-Tests verglichen [19, 20]. Schließlich wurde eine uni- und multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt [21].

## Ergebnisse

### Patientencharakteristika

Aufgrund ihrer anamnestischen Angaben wurden die 166 Patienten den NYHA-Stadien I bis III zugeordnet, dabei entfielen 16 % der Patienten auf NYHA-Stadium I, 38 % auf das NYHA-Stadium II und 46 % auf das NYHA-Stadium III. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten lag eine dilatative, bei einem Drittel eine ischämische Kardiomyopathie vor. Während nahezu alle Patienten mit einem ACE-Hemmer therapiert wurden (96 %), erhielten 65 % der Patienten ein Herzglykosid und 25 % einen Betablocker. Die klinischen Daten aller Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Während die LVEF in den drei NYHA-Stadien nicht signifikant unterschiedlich war, nahm die  $VO_{2max}$  mit zunehmendem NYHA-Stadium signifikant ab. Die Serumpiegel aller neurohumoralen Parameter nahmen zwar mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz tendenziell zu, allerdings waren nur die Serumpiegel von BNP und Noradrenalin im NYHA-Stadium III signifikant gegenüber dem NYHA-Stadium I erhöht (Abb. 1).

### Korrelationen zwischen den potentiellen Prognoseparametern

Eine enge Korrelation ( $r > 0,60$ ) fand sich nur zwischen ANP und BNP ( $r = 0,84$ ). Darüber hinaus war bigET schwach ( $r > 0,40$ ) mit ANP und BNP korreliert. Eine detaillierte Übersicht über die Pearsonschen Korrelationskoeffizienten ist der Tabelle 2 zu entnehmen.

### Endpunktanalyse

Von den 151 in die Endpunktanalyse eingeschlossenen Patienten erreichten 47 den kombinierten Endpunkt (Endpunktrate 32 %), wobei 22 Patienten (15 %) verstarben und 33 Patienten (22 %) wegen einer kardialen

Dekompensation hospitalisiert werden mußten. Von den dekompensierten Patienten verstarben 8 im weiteren Verlauf. Die Ein-Jahres-Mortalität betrug 13 %. Unterschiede bzgl. der Ätiologie der Herzinsuffizienz, des NYHA-Stadiums oder der Herzfrequenz ergaben sich zwischen dekompensierten und komplikationsfreien Patienten bzw. zwischen dekompensierten und verstorbenen Patienten nicht. Lediglich der arterielle Mitteldruck der dekompensierten Patienten war signifikant niedriger als bei komplikationsfreien Patienten. Der HTQ war sowohl bei den dekompensierten und verstorbenen Patienten signifikant erhöht, während die  $VO_{2max}$  in beiden Gruppen signifikant niedrigere Werte aufwies. Die LVEF war nur bei den verstorbenen Patienten signifikant erniedrigt. Die ANP-Serumspiegel zeigten zwar tendenzielle Unterschiede zwischen komplikationsfreien Patienten, verstorbenen Pa-

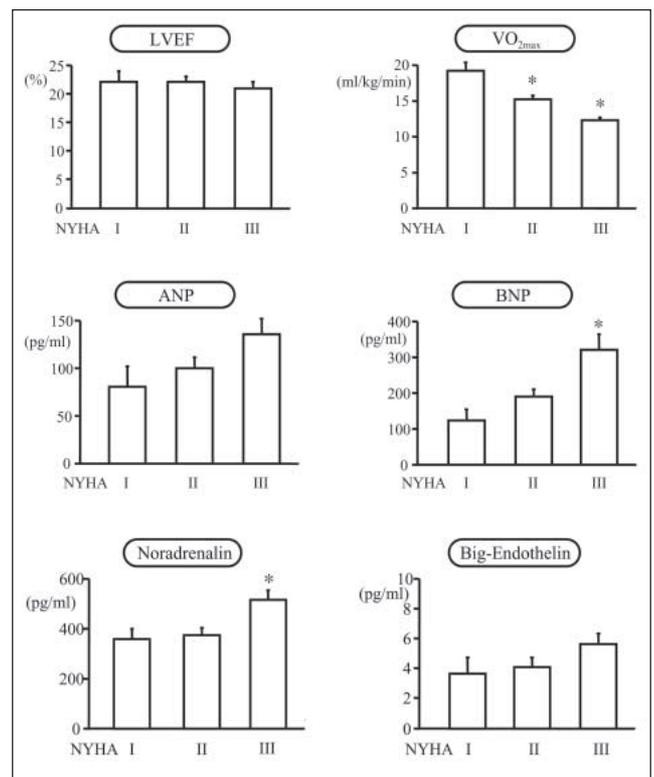


Abbildung 1: Abhängigkeit der einzelnen Prognoseparameter vom NYHA-Stadium bei 166 Patienten mit einer LVEF  $\leq 40\%$  (NYHA I, n = 26; NYHA II, n = 64; NYHA III, n = 74; \*  $p < 0,05$  vs. NYHA I).

Tabelle 1: Charakterisierung des Patientenkollektivs

Patientenanzahl (n)	166
Alter (Jahre)	54 $\pm$ 9
Geschlecht (männlich/weiblich)	138/28
Körpergröße (cm)	173 $\pm$ 14
Körpergewicht (kg)	79 $\pm$ 14
<b>NYHA-Stadium:</b>	2,3 $\pm$ 0,7
NYHA I (n)	26
NYHA II (n)	64
NYHA III (n)	76
<b>Ätiologie der Herzinsuffizienz:</b>	
Dilatative Kardiomyopathie (n)	117
Ischämische Kardiomyopathie (n)	49
<b>Kreislaufparameter:</b>	
Art. Mitteldruck (mmHg)	93 $\pm$ 14
Herzfrequenz (Schläge/min)	84 $\pm$ 17
Sinusrhythmus (n)	133
Vorhofflimmern (n)	27
Schrittmacher-EKG (n)	6
<b>Medikation:</b>	
ACE-Hemmer (n)	160
Diuretika (n)	138
Herzglykoside (n)	107
Betablocker (n)	42
Kalziumantagonisten (n)	13
Nitrate (n)	39
Antiarrhythmika (n)	20
Antikoagulantien (n)	98

Tabelle 2: Korrelationen zwischen neurohumoralen und klinischen Parametern

	ANP	BNP	ET-1	BigET	NA
<b>ANP</b>	-----	0,84*	0,03	0,44*	0,00
<b>BNP</b>	0,84*	-----	0,02	0,49*	0,02
<b>ET-1</b>	0,03	0,02	-----	0,36*	0,24*
<b>BigET</b>	0,44*	0,49*	0,36*	-----	0,07
<b>NA</b>	0,00	0,02	0,24*	0,07	-----
<b>Alter</b>	-0,06	-0,03	-0,04	-0,06	0,15
<b>NYHA-Stadium</b>	0,17*	0,26*	0,07	0,14	0,24*
<b>LVEF</b>	-0,31*	-0,27*	-0,03	-0,14	-0,16*
<b>HTQ</b>	0,24*	0,26*	0,01	0,16*	0,06
<b><math>VO_{2max}</math></b>	-0,23*	-0,26*	-0,13	-0,21*	0,22*

n=166; \* $p < 0,01$ ; \* $p < 0,001$

tienten und solchen mit kardialer Dekompensation, statistisch signifikant waren diese Unterschiede jedoch nicht. Hingegen waren die BNP-Serumspiegel und auch die Noradrenalin-, Endothelin-1- und Big-Endothelin-Konzentrationen der verstorbenen Patienten signifikant erhöht (Tab. 3).

### Kaplan-Meier-Analyse

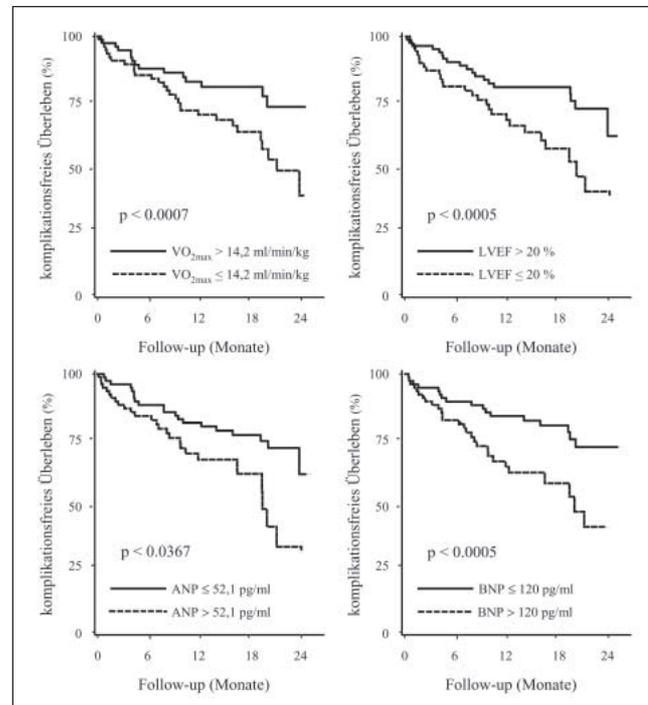
Die Kaplan-Meier-Analysen zur Stratifikation zwischen Dekompensation und/oder Tod versus komplikationsfreiem Überleben für die natriuretischen Peptide ANP und BNP,  $VO_{2max}$  und LVEF sind in Abbildung 2 dargestellt. Darüber hinaus wiesen Patienten mit einem HTQ > 0,57 und Patienten im NYHA-Stadium III eine signifikant schlechtere Prognose auf (nicht dargestellt). Endothelin, Big-Endothelin, Noradrenalin, Ätiologie der Herzinsuffizienz, Alter und Geschlecht der Patienten waren zur Risikostratifikation jedoch nicht geeignet.

### Univariate und multivariate Cox-Regressionsanalyse

Die univariate Analyse ergab für die Gegenüberstellung Tod versus Überleben folgende signifikante Prädiktoren: NYHA-Stadium, LVEF,  $VO_{2max}$ , ANP und BNP, Endothelin-1 und Noradrenalin. Nach Analyse der Gegenüberstellung Dekompensation und/oder Tod versus komplikationsfreien Patienten stellte sich die Situation geringfügig anders dar. Hier erwiesen sich der HTQ zusätzlich zu NYHA-Stadium, LVEF und  $VO_{2max}$ , ANP, BNP und Noradrenalin als signifikante Prognoseprädiktoren (Tab. 4).

Bei simultan multivariater Regressionsanalyse stellten in beiden Gruppenvergleichen (Tod versus Überleben bzw. Dekompensation und/oder Tod versus komplikationsfreies Überleben) nur BNP und LVEF unabhängige Prognoseprädiktoren dar. Zusätzlich hatten Endothelin-1 und Noradrenalin in der Gegenüberstellung Tod versus Überleben eine unabhängige Aussagekraft. Alle anderen Faktoren verloren ihre prognostische Bedeutung (Tab. 4). Eine

anschließende Suche nach den aussagekräftigsten Parameterkombinationen ergab, daß die durch die BNP-Bestimmung gewonnene prognostische Information (ausgedrückt in Chi-Quadrat) durch die zusätzliche Bestimmung der LVEF von 21,02 auf 28,86 signifikant ( $p < 0,05$ ) gesteigert werden konnte. Die Kombination anderer Parameter lieferte keinen zusätzlichen Informationsgewinn.



**Abbildung 2:** Kaplan-Meier-Analysen der 151 in die Endpunktanalyse eingeschlossenen Patienten zur Stratifikation zwischen Dekompensation und/oder Tod (kombinierter Endpunkt) versus komplikationsfreiem Überleben an den Medianen von  $VO_{2max}$ , LVEF, ANP und BNP

**Tabelle 3:** Klinische Daten und neurohumorale Parameter der 151 in die Endpunktanalyse eingeschlossenen Patienten

	Komplikationsfrei Überlebende	Dekompensierte Patienten	Verstorbene Patienten
Patientenanzahl (n)	104	33	22
Alter (Jahre)	54 ± 11	56 ± 10	58 ± 9
Geschlecht (m/w)	87/17	28/5	17/5
Körpergröße (cm)	173 ± 8	174 ± 9	172 ± 8
Körpergewicht (kg)	79 ± 12	82 ± 17	79 ± 15
<b>NYHA-Stadien:</b>			
NYHA I (n)	20	5	2
NYHA II (n)	49	12	6
NYHA III (n)	35	16	14
<b>Ätiologie der Herzinsuffizienz:</b>			
Dilatative Kardiomyopathie (n)	74	25	16
Ischämische Kardiomyopathie (n)	30	8	6
<b>Kreislaufparameter:</b>			
Art. Mitteldruck (mmHg)	95 ± 13	88 ± 14*	92 ± 10
Herzfrequenz (1/min)	82 ± 18	87 ± 16	88 ± 6
<b>klinische Parameter:</b>			
LVEF (%)	23 ± 9	20 ± 9	16 ± 6*
Herz-Thorax-Quotient	0,56 ± 0,06	0,60 ± 0,06*	0,59 ± 0,07*
$VO_{2max}$ (ml/min/kg)	15,8 ± 5,3	13,0 ± 4,0	12,0 ± 4,4
<b>Neurohumorale Faktoren:</b>			
ANP (pg/ml)	105 ± 125	114 ± 117	148 ± 151
BNP (pg/ml)	205 ± 292	260 ± 298	371 ± 366*
Endothelin-1 (fg/ml)	2232 ± 3027	3782 ± 5820*	4136 ± 5091*
Big-Endothelin (fg/ml)	4355 ± 5468	4146 ± 4321	7594 ± 7891*
Noradrenalin (pg/ml)	377 ± 232	412 ± 236	625 ± 487*

Anzahl (n) bzw. Mittelwert ± SD; \*  $p < 0,05$  vs. komplikationsfrei Überlebende

## Diskussion

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen veröffentlicht, die eine prognostische Aussagekraft der natriuretischen Peptide bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erkennen lassen [9, 22–26]. In Übereinstimmung mit diesen Studien lag die Mortalität der hier eingeschlossenen Patienten mit einer ANP- bzw. BNP-Serumkonzentration oberhalb des Medians um das 2- bis 3fache über der von Patienten mit Plasmaspiegeln unterhalb des Medians. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen wurde in der vorliegenden Arbeit zusätzlich eine Vielzahl weiterer potentieller Prognoseindikatoren mitanalysiert. Hierbei ergab sich, daß BNP nach univariater Cox-Regressionsanalyse anderen potentiellen Prognoseindikatoren wie NYHA-Stadium, HTQ,  $VO_{2max}$ , ANP, Endothelin-1 und Big-Endothelin in seiner prognostischen Aussagekraft überlegen ist. Darüber hinaus erwies sich BNP in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse neben der LVEF als eigenständiger Prognoseprädiktor.

### Prognostische Überlegenheit von BNP gegenüber ANP

In früheren Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß BNP als Indikator der linksventrikulären Dysfunktion ANP und proANP überlegen ist [27] und daß BNP eine systolische Dysfunktion bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt mit höherer Sensitivität identifiziert als ANP, Anamnese oder körperliche Untersuchung [28]. Anhand der in der vorliegenden Arbeit durchgeführten uni- und multivariaten Cox-Regressionsanalyse wird ersichtlich, daß die BNP-Bestimmung der ANP-Bestimmung auch bezüglich der Risikostratifikation bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz überlegen ist. Da BNP im Gegensatz zu ANP überwiegend in ventrikulären Herzmuskelzellen synthetisiert wird [29], spiegeln erhöhte BNP-Konzentrationen das Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion besser wider als die Peptide atrialen Ursprungs [25]. Außerdem dürften die im Vergleich zum ANP wesentlich längere Halbwertszeit und die höhere Stabilität von BNP für den Einsatz in der klinischen Routine vorteilhaft sein [1, 24, 30, 31].

### Prognostischer Stellenwert der natriuretischen Peptide im Vergleich zu anderen neurohumoralen Faktoren

Die bekannte prognostische Aussagekraft der Plasmakonzentration von Noradrenalin [3, 32, 33] wurde in der univariaten Cox-Regression erneut bestätigt. Die fehlende

prognostische Bedeutung des Noradrenalins nach multivariater Cox-Regressionanalyse könnte dadurch begründet sein, daß die Höhe der Plasmakonzentration von Noradrenalin durch mehrere andere potentielle Risikoprädiktoren, wie LVEF,  $VO_{2max}$ , ANP und Big-Endothelin beeinflusst wird [34]. Diese Annahme wird durch die Beobachtung anderer Autoren unterstützt [35], die einen Verlust der prognostischen Bedeutung des Noradrenalins beschreiben, sobald LVEF oder  $VO_{2max}$  mit in die Analyse einbezogen werden. Darüber hinaus ergeben sich praktische Probleme durch die sehr kurze Halbwertszeit (ca. 1,5 min) und große Instabilität von Katecholaminen, die eine aufwendige und in der täglichen Praxis nicht realisierbare Blutabnahme- und Verarbeitungstechnik erforderlich machen [18].

Die Plasmakonzentrationen von Endothelin-1 und Big-Endothelin sind bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung zwar tendenziell erhöht [4, 5], dennoch war Endothelin-1 in der vorliegenden Arbeit nach multivariater Cox-Regressionsanalyse nur zur Trennung zwischen Tod und komplikationsfreien Patienten prognostisch relevant und hierbei der LVEF, BNP und Noradrenalin unterlegen. Auch Big-Endothelin erwies sich im vorliegenden Kollektiv als ungeeignet für eine Risikostratifikation. Da die Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide mit denen des Big-Endothelins korrelierten, kann eine Abhängigkeit beider Peptide voneinander unterstellt werden. Wird das BNP, wie in der vorliegenden Arbeit, in die Prognoseabschätzung miteinbezogen, könnte Big-Endothelin daher seine eigenständige Aussagekraft verlieren.

### Prognostischer Stellenwert der natriuretischen Peptide im Vergleich zu klinischen Parametern

In Übereinstimmung mit zahlreichen früheren Untersuchungen [17, 36–40] erwies sich die LVEF als ein unabhängiger Risikoprädiktor. Nach der multivariaten Analyse stellen LVEF und BNP unabhängige Prognoseprädiktoren mit annähernd gleicher Aussagekraft dar. Außerdem konnte gezeigt werden, daß sich die prognostische Aussagekraft durch Kombination beider Parameter weiter erhöhen ließ. Da die Dehnung des linken Ventrikels während der Diastole einen wesentlichen Stimulus für die Freisetzung von BNP darstellt, ist die Höhe der BNP-Serumkonzentration zwar indirekt ein Maß der systolischen Myokardfunktion, sie wird jedoch auch von der diastolischen Funktion des

**Tabelle 4:** Univariante und multivariate Cox-Regressionsanalysen der 151 in die Endpunktanalyse eingeschlossenen Patienten

	Tod versus Überleben		Dekompensation oder Tod versus komplikationsfreies Überleben	
	univariat	multivariat	univariat	multivariat
<b>Klinische Parameter</b>				
Alter	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Geschlecht	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Ätiologie d. Herzinsuffizienz	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
NYHA-Stadium	0,0369	n.s.	0,0403	n.s.
LVEF	0,0002	0,0026	0,0015	0,0126
HTQ	n.s.	n.s.	0,0003	n.s.
$VO_{2max}$	0,0056	n.s.	0,0013	n.s.
<b>Neurohumorale Faktoren</b>				
ANP	0,0287	n.s.	0,0396	n.s.
BNP	0,0003	0,0053	0,0001	0,0097
Endothelin-1	0,0248	0,0368	n.s.	n.s.
Big-Endothelin	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Noradrenalin	0,0002	0,0201	0,0017	n.s.

n.s. = nicht signifikant

Herzens wesentlich beeinflusst [13, 14]. Dieser Unterschied könnte die Unabhängigkeit der beiden Faktoren voneinander und den Informationsgewinn durch Kombination beider Parameter erklären.

Die Bestimmung des HTQ in der p.a.-Projektion der Röntgen-Thoraxaufnahme wurde wiederholt als unabhängiger Risikoprädiktor bei chronischer Herzinsuffizienz beschrieben [15, 41]. In der vorliegenden Arbeit verlor jedoch der HTQ nach multivariater Testung seine prognostische Aussagekraft, was u. a. auch auf die geringen Unterschiede zwischen den Gruppen sowie die geringe Sensitivität und Spezifität des HTQ zurückzuführen sein dürfte.

Obwohl zahlreiche Studien die  $VO_{2max}$  als einen bedeutsamen Risikoprädiktor bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz identifizieren konnten [17, 36, 39, 42, 43], verlor die  $VO_{2max}$  in der vorliegenden Untersuchung in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse ihre unabhängige prognostische Bedeutung. Dies könnte dadurch zu erklären sein, daß in der vorliegenden Studie ein selektiertes Patientenkollektiv untersucht wurde und damit auch Patienten eingeschlossen wurden, deren Belastungstests durch Angina pectoris-Beschwerden limitiert waren. Deshalb wurde die simultan multivariate Regressionsanalyse an einer nicht dargestellten Subgruppe wiederholt, die nur Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie enthielt. Hier konnte auch in der vorliegenden Arbeit eine hochsignifikante prognostische Vorhersagekraft der  $VO_{2max}$  im multivariaten Test nachgewiesen werden. Die vorliegenden Ergebnisse zur Risikostratifikation mittels BNP deuten somit erneut darauf hin, daß neurohumorale Marker [44] und die LVEF zur Prognoseabschätzung innerhalb eines selektierten Patientenkollektivs besser geeignet sein könnten als die  $VO_{2max}$ .

Widersprüchliche Aussagen existieren in der Literatur über die prognostische Relevanz der Ätiologie der Herzinsuffizienz [37, 38, 41, 45, 46]. Im beschriebenen Patientenkollektiv unterschied sich die Rate der kombinierten Endpunkte bei Patienten mit ischämischer (25 %) bzw. dilatativer Kardiomyopathie (27 %) jedoch nicht.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, daß das BNP als Prognosemarker für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gut geeignet ist. Im untersuchten Patientenkollektiv ist BNP als unabhängiger Risikoprädiktor anderen potentiellen Prognoseindikatoren wie ANP, Noradrenalin, Endothelin-1, Big-Endothelin, Herz-Thorax-Quotient und  $VO_{2max}$  überlegen. Eigenständig bleibt lediglich die LVEF, die durch die BNP-Bestimmung in ihrer prognostischen Aussagekraft verstärkt wird.

### Limitationen

Einschränkungen der prognostischen Aussagekraft von BNP könnten sich durch Begleiterkrankungen ergeben, die die Serumspiegel der natriuretischen Peptide beeinflussen können. Hierzu zählen u. a. die arterielle Hypertonie, eine Niereninsuffizienz und schwerwiegende Lebererkrankungen [47]. Hiervon betroffene Patienten wurden von der Teilnahme an der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Inwieweit auch bei diesen Patienten ANP und BNP zur Prognoseabschätzung der Herzinsuffizienz herangezogen werden können, kann daher nicht beantwortet werden.

Die Plasmaspiegel natriuretischer Peptide werden auch durch kardiovaskulär aktive Medikamente, wie z. B. ACE-Hemmer und Betablocker [48], beeinflusst. Die Medikation

wurde jedoch in der vorliegenden Untersuchung nicht in die Auswertung miteinbezogen, um die Anzahl der verglichenen Parameter überschaubar zu halten und die Größe der einzelnen Patientengruppen nicht weiter zu schmälern. Eine direkte Aussage über den Einfluß der Medikation auf die prognostische Bedeutung von BNP ist somit nicht möglich. Kürzlich konnten Troughton et al. [49] in einer kontrollierten Studie aufzeigen, daß sich durch eine an der Plasmakonzentration von NT-proBNP – dem biologisch inaktiven N-terminalen Fragment der Vorstufe von BNP – orientierten Optimierung der medikamentösen Therapie die Hospitalisierungsrate und Mortalität herzinsuffizienter Patienten signifikant senken lassen. Potentielle Veränderungen der Plasmakonzentration neurohumoraler Parameter im Krankheitsverlauf wurden in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht berücksichtigt.

## Schlußfolgerung und Ausblick

Die Höhe der Serumkonzentration von BNP erlaubt bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz eine prognostische Aussage im Hinblick auf das Überleben und die Inzidenz kardialer Dekompensationen. Aufgrund seines ventrikulären Ursprungs, der längeren Halbwertszeit und der höheren Stabilität ist BNP besser als ANP zur Prognoseeinschätzung geeignet. Als von etablierten Risikoprädiktoren unabhängige Größe scheint BNP ein Integral pathophysiologischer Veränderungen bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion darzustellen. Somit kann die BNP-Bestimmung wesentliche prognostische Informationen liefern und die bisherige kardiologische Diagnostik herzinsuffizienter Patienten sinnvoll ergänzen. Ob die Bestimmung der Plasmakonzentrationen von NT-proBNP, welches eine längere Halbwertszeit und eine höhere Stabilität als BNP aufweist [50], eine noch akkuratere Risikostratifizierung ermöglicht, bedarf weiterführender Untersuchungen.

### Literatur:

1. Haass M, Kell R, Gerhards A, Zugck C, Schellberg D, Dengler D, Katz N. BNP ist ANP, Endothelin und Noradrenalin als Prognoseindikator bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz überlegen. *Z Kardiol* 1999; 88 (Suppl 1): 1164.
2. Cowie M, Wood D, Coats A, Thompson S, Suresh V, Poole-Wilson P, Sutton G. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000; 83: 505–10.
3. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, Simon AB, Rector T. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–23.
4. Pacher R, Stanek B, Hülsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, Hartter E, Ogris E, Frey B, Heinz G, Maurer G. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive haemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 633–41.
5. Pousset 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.
6. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236–41.
7. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 391–8.
8. 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.
9. Gottlieb SS, Kukin ML, Ahern D, Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534–9.
10. Hall C, Rouleau JL, Moya L, deChamplain J, Bichet D, Klein M, Sussex B, Packer M, Rouleau J, Arnold MO, Lamas GA, Sestier F, Gottlieb SS, Wun CC, Pfeffer M. N-terminal proatrial natriuretic factor; an independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1994; 89: 1934–42.
11. Haass M, Dietz R, Fischer TA, Lang RE, Kübler W. Role of right and left atrial dimensions for release of atrial natriuretic peptide in left-sided valvular heart disease and idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1988; 62: 764–70.

12. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa A, Masuda I, Nakanishi K, Yoshimasa T, Hashimoto Y, Yamaguchi M, Hori R, Yasue H, Nakao K. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1558–64.
13. Haug C, Metzle A, Kochs M, Hombach V, Grünert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993; 16: 553–7.
14. Richards AM, Crozier IG, Yandle TG, Espiner EA, Ikram H, Nicholls MG. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with haemodynamic state in cardiac disease. *Br Heart J* 1993; 69: 414–7.
15. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, Loeb J, Tristani F, Rector T, Smith R, Fletcher R. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): V15–6.
16. Mancini DM, Eisen H, Kusumaul W, Mull R, Edmunds LH Jr, Wilson JR. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778–86.
17. Zugck C, Krüger C, Dürr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, Kübler W, Haass M. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000; 21: 540–9.
18. da Prada M, Zürcher G. Simultaneous radioenzymatic determination of plasma and tissue adrenaline, noradrenaline and dopamine within the femtomole range. *Life Sci* 1976; 19: 1161–74.
19. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am J Stat Assoc* 1958; 53: 457–81.
20. Peto R, Peto L. Asymptotically efficient rank invariant procedures. *J R Stat Soc* 1972; 135: 185–207.
21. Cox D. Regression models and life tables with discussion. *J R Stat Soc* 1972; 34: 187–202.
22. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
23. Davis KM, Fish LC, Elahi D, Clark BA, Minaker KL. Atrial natriuretic peptide levels in the prediction of congestive heart failure risk in frail elderly. *J Am Med Ass* 1992; 267: 2625–9.
24. Arad M, Elazar E, Shotan A, Klein R, Rabinowitz B. Brain and atrial natriuretic peptides in patients with ischemic heart disease with and without heart failure. *Cardiology* 1996; 87: 12–7.
25. 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 BNP concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509–16.
26. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart* 1997; 77: 264–7.
27. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988–94.
28. Choy AMJ, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NSJ, Struthers AD. Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic and neurohumoral methods. *Br Heart J* 1994; 74: 16–22.
29. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195–203.
30. Yandle T, Richards A, Nicholls M, Cuneo R, Espiner E, Livesey J. Metabolic clearance rate and plasma half-life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci* 1986; 38: 1827–33.
31. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 91–9.
32. Madsen BK, Keller N, Christiansen E, Christensen NJ. Prognostic value of plasma catecholamines, plasma renin activity and plasma atrial natriuretic peptide at rest and during exercise in congestive heart failure: comparison with clinical evaluation, ejection fraction and exercise capacity. *Cardiac Failure* 1995; 1: 207–16.
33. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M, Probstfield JL, Yusuf S. Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1996; 94: 690–7.
34. Holmer SR, Riegger AJG, Notheis WF, Kromer EP, Kochsiek K. Hemodynamic changes and renal plasma flow in early heart failure: implications for renin, aldosterone, norepinephrine, atrial natriuretic peptide and prostacyclin. *Basic Res Cardiol* 1987; 82: 101–8.
35. Cowburn PJ, Cleland JGF, Coats AJS, Komajda M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 696–710.
36. Likoff MJ, Chandler SL, Kay HR. Clinical determinants of mortality in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1987; 59: 634–8.
37. Keogh AM, Baron DW, Hickie JB. Prognostic guides in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy assessed for cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 1990; 65: 903–8.
38. Gradman A, Deedwania P, Cody R, Massie B, Packer M, Pitt B, Goldstein S. Predictors of total mortality and sudden death in mild to moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 564–70.
39. van den Broek SAJ, van Veldhuisen DJ, de Graeff PA, Landsman MLJ, Hillege H, Lie KI. Comparison between New York Heart Association classification and peak oxygen consumption in the assessment of functional status and prognosis in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure secondary to either ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 70: 359–63.
40. Parameshwar J, Keegan J, Sparrow J. Predictors of prognosis in severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1992; 123: 421–6.
41. Kelly TL, Cremon R, Nielson C, Shabetai R. Prediction of outcome in late stage cardiomyopathy. *Am Heart J* 1990; 119: 1111–21.
42. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, Fonarow G, Woo M, Moser D, Stevenson LW. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 62–5.
43. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, Wong KL, Goin JE, Mancini DM. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660–7.
44. Hülsman M, Stanek B, Frey B, Sturm B, Putz D, Kos T, Berger R, Woloszczuk W, Putz D, Kos T, Berger R, Woloszczuk W, Maurer G, Pacher R. 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.
45. Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, Cohn JN. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 831–6.
46. Bart BA, Shaw LK, Mc Cants CB, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, O'Connor CM. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1002–8.
47. Goetz KL. Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 1988; 254: E1–15.
48. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 1109–13.
49. 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.
50. Haass M, Zugck C, Kell R, Feist A, Krüger C, Schenk J, Karl J. N-terminales pro-Brain natriuretic peptide (NT-proBNP) bei chronischer Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 2000; 89 (Suppl 5): V 451.

## Workshop Evidence-based Medicine

**HealthCare**  
Consulting

### Termine:

**10. 10. 2001**

**21. 11. 2001**

**9. 1. 2002**

jeweils 9.00–18.00 h

### Ort:

Seminarzentrum der KAGES  
Wagner-Jauregg-Platz 1  
8053 Graz

### Kosten:

ATS 4.800.– (Euro 348,83) inkl.  
20 % MWSt.

### Inhalte:

- ▶ Definition EBM, Abgrenzung von Evidence-based Healthcare
- ▶ Formulieren von suchtauglichen Fragen, Problemdefinition
- ▶ Literatursuche (existierende Datenbanken – Möglichkeiten und Grenzen)
- ▶ Statistik-Grundlagen
- ▶ Kritische Einschätzung von Studien
- ▶ Lesetechnik für systematische Reviews und wissenschaftliche Publikationen
- ▶ Anwendung und Umsetzung der Ergebnisse

### Referenten:

**Dr. Ursula Püringer**, Ärztin für Allgemeinmedizin und Master of Public Health  
**Dipl.-Ing. Erich Kvas**, Biostatistik und Med. Dokumentation

Anmeldung unter:  
[www.hermesoft.at](http://www.hermesoft.at)  
oder bei

Dr. Ursula Püringer  
Roseggerweg 93  
8044 Graz  
Tel./Fax: 0316/817340  
**E-Mail: [ursula.pueringer@netway.at](mailto:ursula.pueringer@netway.at)**



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)