

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik und Poliklinik C

- Kardiologie und Angiologie -

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Breithardt

**Aminoterminales pro-natriuretisches Peptid zur  
Risikostratifizierung und Verlaufsbeurteilung von  
herzinsuffizienten Patienten mit kardialer  
Resynchronisationstherapie**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Christian Jochen Koch

aus Paderborn

2009

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. W. Schmitz

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Gerold Mönning
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Klotz

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2009

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik und Poliklinik C

- Kardiologie und Angiologie -

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Breithardt

Referent: Priv.-Doz. Dr. med Gerold Mönig

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med Stefan Klotz

### **Zusammenfassung**

Aminoterminales pro-natriuretisches Peptid zur Risikostratifizierung und Verlaufsbeurteilung von herzinsuffizienten Patienten mit kardialer Resynchronisationstherapie

Koch, Christian

Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz weisen eine hohe Mortalitätsrate auf. Auch wenn die Behandlung von Herzerkrankungen in den letzten Jahren stetig verbessert wurde, stellt bei der terminalen Herzinsuffizienz die Herztransplantation immer noch den Goldstandard dar. Dabei hat die Resynchronisationstherapie bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und einer ventrikulären Asynchronie in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. In dieser Studie wurden in der Zeit von 2002 bis 2006 60 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und ventrikulärer Asynchronie untersucht, die einer biventrikulären Resynchronisationstherapie unterzogen wurden. Die Überlebensrate nach biventrikulärer ICD-Implantation betrug nach drei Jahren 95%. Der NT-proBNP Wert nahm von  $2542 \pm 2486$  pg/ml präoperativ auf  $1476 \pm 1789$  pg/ml ein Jahr nach Implantation eines CRT-Systems ab. Dabei konnte NT-proBNP als Marker der kardialen Regeneration nachgewiesen werden. Darüber hinaus ließ NT-proBNP als Marker präoperativ in gewissem Maße eine Prognose über den zu erwartenden Behandlungserfolg zu.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2009

*Meinen Eltern*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>IV</b>
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>Abkürzungen .....</b>	<b>VI</b>
<b>1 Einleitung und Fragestellung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Einleitung.....	1
1.2 Fragestellung.....	5
1.3 Endpunkte der Fragestellung .....	6
<b>2 Patienten und Methoden .....</b>	<b>7</b>
2.1 Patienten .....	7
2.2 Operatives und perioperatives Management .....	8
2.2.1 Implantation eines biventrikulären Schrittmachers .....	8
2.2.2 Klinische Untersuchung .....	9
2.2.3 Echokardiographie.....	9
2.2.4 Hämodynamik .....	10
2.2.5 NT-proBNP-Messung.....	10
2.2.6 Messung der Standardblutwerte .....	11
2.2.7 Follow-up.....	11
2.2.8 Statistische Analyse.....	11
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>13</b>
3.1 Patienten .....	13
3.2 Diagnose .....	14
3.3 Operationsanamnese .....	15
3.4 Herzinsuffizienz im Verlauf .....	15

3.5 Patienten und Befinden.....	17
3.5.1 Diagnose und Verlauf der Herzinsuffizienz .....	19
3.6 Echokardiographie.....	20
3.6.1 Grad der Mitralinsuffizienz .....	25
3.7 NT-proBNP.....	26
3.7.1 Kardiale Grunderkrankung und NT-proBNP .....	27
3.7.2 NYHA-Klasse und NT-proBNP .....	29
3.7.3 Echokardiographie und NT-proBNP .....	31
3.8 Serumwerte.....	35
3.8.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Serum-Kreatinin .....	36
3.8.2 NT-proBNP und Serumwerte .....	37
3.9 Medikamente .....	40
3.10 Überleben.....	42
3.10.1 Demographie und Überleben.....	44
3.10.2 Kardiale Grunderkrankung und Überleben .....	44
3.10.3 Operationsanamnese und Überleben .....	44
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>45</b>
4.1 CRT-Therapie .....	45
4.2 Myokardiale Regeneration und die Bedeutung von NT-proBNP.....	48
4.3 Unterschiede in der Medikation.....	50
4.4 NT-proBNP als Marker der Risikostratifizierung .....	51
4.5 Zusammenfassung .....	52

<b>5 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>54</b>
<b>6 Lebenslauf.....</b>	<b>61</b>
<b>7 Danksagung .....</b>	<b>62</b>
<b>8 Anhang .....</b>	<b>I</b>



---

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1.</b> Subpectorale Lage des Aggregats sowie Verlauf und Lage der Elektroden. ....	8
<b>Abbildung 2.</b> Alter und Geschlecht .....	13
<b>Abbildung 3.</b> Verlauf der NYHA-Klasse .....	16
<b>Abbildung 4.</b> Alter und Verlauf des NYHA-Grades .....	18
<b>Abbildung 5.</b> Kardiale Grunderkrankung und Verlauf der NYHA-Klasse .....	19
<b>Abbildung 6.</b> Verlauf des LVEDD .....	21
<b>Abbildung 7.</b> Verlauf des LVESD.....	22
<b>Abbildung 8.</b> Verlauf der LV-EF. ....	23
<b>Abbildung 9.</b> Grad der Mitralinsuffizienz und Herzerkrankung .....	25
<b>Abbildung 10.</b> Verlauf des NT-proBNP.....	26
<b>Abbildung 11.</b> Diagnose und Verlauf des Peptids NT-proBNP.....	28
<b>Abbildung 12.</b> NT-proBNP und NYHA-Klasse.....	30
<b>Abbildung 13.</b> LVEDD und NT-proBNP.....	32
<b>Abbildung 14.</b> LVESD und Peptid NT-proBNP .....	33
<b>Abbildung 15.</b> LV-EF und Peptid NT-proBNP.....	34
<b>Abbildung 16.</b> Mitralinsuffizienz und Peptid NT-proBNP .....	35
<b>Abbildung 17.</b> Kreatinin und LV-EF [%].....	36
<b>Abbildung 18.</b> NT-proBNP und Kreatinin .....	38
<b>Abbildung 19.</b> NT-proBNP und Harnstoff .....	39
<b>Abbildung 20.</b> NT-proBNP und $\gamma$ GT .....	40
<b>Abbildung 21.</b> Follow-up nach CRT-Implantation .....	42
<b>Abbildung 22.</b> HTX-freies Überleben .....	43

---

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1.</b> Demographische Patientendaten .....	14
<b>Tabelle 2.</b> Befindlichkeitsparameter zur Zeit der CRT-Implantation .....	15
<b>Tabelle 3.</b> Verlauf der NYHA-Klasse nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD) in absoluten Zahlen.....	17
<b>Tabelle 4.</b> Alter und Verlauf der NYHA-Klasse.....	18
<b>Tabelle 5.</b> Kardiale Grunderkrankung und Verlauf der NYHA-Klasse.....	20
<b>Tabelle 6.</b> Echokardiographische Messungen zur Zeit der ICD-Implantation .....	20
<b>Tabelle 7.</b> Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD) in absoluten Zahlen .....	24
<b>Tabelle 8.</b> Verlauf des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids (NT-proBNP) nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD) in absoluten Zahlen .....	27
<b>Tabelle 9.</b> Herzerkrankung und Peptid NT-proBNP zur Zeit der CRT-ICD- Implantation .....	27
<b>Tabelle 10.</b> Diagnose und Verlauf des Peptids NT-proBNP. ....	29
<b>Tabelle 11.</b> Korrelation der Echokardiographie-Messungen direkt vor Implantation des ICDs mit dem aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptid (NT-proBNP) .....	31
<b>Tabelle 12.</b> Medikamente, Anzahl und Prozentsatz der Patienten.....	41
<b>Tabelle 13.</b> HTX-freies Überleben nach CRT seit Implantation für alle n = 60 Patienten .....	43

---

## Abkürzungen

BL	Baseline (Ausgangswert)
BMI	Body Mass Index
CRT	Cardic Resynchronisation Therapy
EKG	Elektrokardiogramm
FS	Fractional Shortening
$\gamma$ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HI	Herzindex
HTX	Herztransplantation
HWI	Hinterwandinfarkt
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
ICM	Ischämische Cardiomyopathie
J	Jahre
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter

---

LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MI	Mitral-Insufficiency
MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
Mean	Mittelwert
N	Anzahl der Personen
NIDCM	Nicht ischämische dilatative Cardiomyopathie
NT-proBNP	aminoterminal pro natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
PEP	PreEjection Period
ROC	Receiver Operating Characteristic (-Kurve)
SD	Standard Deviation
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TDI	Tissue Doppler Imaging
VWI	Vorderwandinfarkt

# 1 Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Einleitung

Die Prävalenz von Herzinsuffizienz hat in den letzten Jahrzehnten infolge einer älter werdenden Bevölkerung sowie der verbesserten Behandlung des akuten Herzinfarktes in den Industrieländern deutlich zugenommen. Hinzu kommen Risikofaktoren wie Diabetes, Hypertonie, Übergewicht und Bewegungsmangel.

Die Herzinsuffizienz stellt in Deutschland den häufigsten Grund für Krankenseinweisungen bei Älteren dar und ist bei den über 65-Jährigen die häufigste Todesursache. Diagnostiziert wird sie in der Regel erst ab NYHA-Klasse II, da das Stadium I klinisch stumm verläuft und bestenfalls echokardiographisch eine linksventrikuläre Dysfunktion nachgewiesen werden kann. Man kann aber wohl davon ausgehen, dass die Prävalenz in den westlichen Industriestaaten sowie in Deutschland zwischen 0,5% und 1% liegt. Die Population der Framingham-Studie (19) wies in der Altersklasse von 60 bis 69 Jahren eine Prävalenz von 2,3% auf, in der Gruppe von 70 bis 79 Jahren lag die Prävalenz bei 4,9%. Unter der älteren Bevölkerung ist daher davon auszugehen, dass die Verbreitung der Herzinsuffizienz deutlich höher liegt. Allein bei den über 75-Jährigen werden pro Jahr mehr als 30 neue Fälle pro 1000 Einwohner diagnostiziert.

Die Bedeutung dieses Krankheitsbildes wird dennoch sowohl in der Bevölkerung als auch in der Ärzteschaft immer noch unterschätzt oder als nicht so gravierend wahrgenommen. Eine maligne Tumorerkrankung wird immer noch als schwerwiegender angesehen, obwohl die Überlebensrate nach fünf Jahren bei Krebspatienten höher ist als die von Herzinsuffizienzpatienten (40). Nur an Lungenkrebs Erkrankte weisen eine schlechtere Überlebensquote auf. Zudem ist insgesamt die Lebensqualität der an Herzschwäche Erkrankten deutlich eingeschränkter als die von Tumor- oder Dialysepatienten.

Eine höchstgradige linksventrikuläre Dysfunktion ist mit einer signifikant erhöhten Sterblichkeitsrate assoziiert (19, 29). Die Framingham-Studie zeigte, dass die mittlere Überlebensrate nach der Erkrankung an einer Herzinsuffizienz sehr niedrig ist (19). Die Behandlung der Herzinsuffizienz wurde zwar im Verlauf der letzten Dekade stetig verbessert, aber die Sterblichkeitsrate ist weiter

inakzeptabel hoch. Aufgrund dieser Tatsache stellt auch heute noch die Herztransplantation den Goldstandard bei der Behandlung der Herzinsuffizienz im Endstadium dar.

Seit ca. zehn Jahren hat die kardiale Resynchronisationstherapie bei bestimmten Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion und QRS-Verbreiterung als Parameter für eine ventrikuläre Asynchronie an Bedeutung gewonnen (7, 43). Die dabei beobachteten und publizierten Ergebnisse in Bezug auf eine Verringerung der Schwere der Herzinsuffizienz sowie höhere Überlebensraten sind vielversprechend (43, 23, 36, 2, 26). Mittlerweile ist die Implantation von biventrikulären Schrittmachern oder Defibrillatoren ein Routineeingriff bei dieser Patientengruppe geworden. Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass 60-80% dieser Patienten von einer kardialen Resynchronisationstherapie profitierten (7, 27, 43, 23, 36, 2, 26).

Die übrigen 20-40% zogen keinen Nutzen aus einer kardialen Resynchronisationstherapie. Die Gründe dafür sind bislang zum Teil noch im Zentrum weiterer klinischer Forschung.

In aktuellen Studien wurde über den Einfluss von natriuretischen Peptiden im Zusammenhang mit chronischer Herzinsuffizienz berichtet (35, 44, 9, 18, 39). In Bezug auf den prognostischen Wert und die Bestimmung der Schwere der Herzinsuffizienz stellt NT-proBNP (aminoterminales B-type pro natriuretisches Peptid) aus der Gruppe der natriuretischen Peptide einen herausragenden Parameter dar (35, 44, 9, 18, 39).

Vor diesem Hintergrund nimmt daher die Bestimmung des NT-proBNP-Wertes als Marker in der Risikostratifizierung und zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit kardialer Dysfunktion neben EKG, Echokardiographie, Routine-Blutuntersuchung und der Klassifizierung der Herzinsuffizienz nach NYHA-Klassen eine bedeutende Rolle ein.

Das Hormon BNP (Brain Natriuretic Peptide bzw. B-Type Natriuretic Peptide) ist ein natriuretisches Peptid, das als Gegenspieler des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in der Kreislaufhomöostase eine wichtige Rolle spielt. Es bewirkt eine Erweiterung von Blutgefäßen sowie ein vermehrtes Ausscheiden von Flüssigkeit über die Niere.

Von besonderem Interesse ist hierbei, dass BNP im Herzen, und dort vor allem in den Herzkammern, produziert wird. In den Kardiomyozyten findet die Synthese

von proBNP, dem Prähormon des BNP, statt. Initiiert wird diese durch neurohumorale Stimulation (Angiotensin II, Noradrenalin) und eine erhöhte Wandspannung infolge erhöhten Druckes in der Herzkammer (25), wie das bei eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion der Fall ist. ProBNP wird nicht in die Blutbahn abgesondert. Es wird unter der Einwirkung von Proteasen äquimolar in die beiden Bestandteile NT-proBNP und BNP geteilt. Diese werden von den Kardiomyozyten sezerniert (32). Sowohl das biologisch inaktive, aminoterminal Signalpeptid NT-proBNP als auch das aktive BNP lassen sich im Blut nachweisen. NT-proBNP besitzt jedoch eine etwa fünfmal längere Halbwertszeit (60-120 Minuten). Eine hohe Stabilität sowohl im Serum als auch im Plasma ermöglicht ein einfaches Handling der zu untersuchenden Proben. Diese können zudem Tageszeiten unabhängig entnommen werden, da die Konzentration im Blut keinem zirkadianen Rhythmus unterliegt. Nesiritide (eine therapeutisch einsetzbare synthetische Form des BNP) beeinflussen dabei die Messung des NT-proBNP nicht. Im Vergleich zu EKG und Echokardiographie ist die Bestimmung von NT-proBNP mittels Blutprobe somit relativ unkompliziert. Eine gepoolte Studie von Mc Donagh et al. (24) an über 3000 Probanden mit einer höhergradig eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion und Belastungsdyspnoe bestätigte dem Marker eine Sensitivität von 75 Prozent. Es zeigte sich zudem eindeutig eine Korrelation des Markers mit dem Schweregrad der linksventrikulären Dysfunktion. Die Spezifität betrug 79 Prozent, der negativ prädiktive Wert 99 Prozent. Durch den hohen negativ prädiktiven Wert kann somit eine ausgeprägte Pumpschwäche bei symptomatischen Patienten mit normaler Markerkonzentration ausgeschlossen werden. Zu beachten ist hierbei, dass eine spezifische Herzinsuffizienztherapie mit ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblockern,  $\beta$ -Blockern und Diuretika eine Entlastung des Herzventrikels und ein Herabsetzen der Wandspannung bewirkt. Die Markerkonzentration nimmt folglich ab (22).

Des Weiteren liegen Studien über die Aktivierung von BNP sowie NT-proBNP in direkter Korrelation zur Krankheitsprognose vor. Untersucht wurde dies bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt (33), bei chronischer Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (1) sowie beim akuten Koronarsyndrom (9).

Bei der Studie an Patienten nach akutem Myokardinfarkt besaßen zudem BNP und NT-proBNP im Vergleich zu anderen getesteten neurohumoralen Markern (Angiotensin, Noradrenalin, Endothelin) den größten prognostischen Aussagewert (33).

Bei dem Patientenkollektiv mit chronischer Herzinsuffizienz übertrafen BNP wie auch NT-proBNP sogar die prognostische Aussagekraft von NYHA-Klasse, linksventrikulärer Ejektionsfraktion als auch des Blutdrucks (1). Ebenfalls zu positiven Ergebnissen führten Beobachtungen an Patienten mit Herzinsuffizienz, bei denen eine Verbesserung der NYHA-Klasse von einem Absinken der BNP-Konzentration um 45% begleitet war. Bei Patienten mit gleichbleibender NYHA-Klasse allerdings blieb auch die Markerkonzentration konstant (17).

Folglich wäre es wünschenswert, wenn allgemeingültige Standards in Bezug auf die Vorhersagbarkeit von Krankheitsverläufen anhand der NT-proBNP-Konzentration definiert werden könnten. Es zeichnet sich derzeit in den bereits erfolgten Studien ab, dass Einflussgrößen wie verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Zunahme der linksventrikulären Masse, erhöhte Vorhofgröße, zunehmendes Alter, weibliches Geschlecht und Abnahme der glomerulären Filtration (bis zu einem Kreatininspiegel von 2,26 mg/dl sollte der BNP-Wert nicht beeinflusst werden (3)) eine Erhöhung von NT-proBNP bewirken, ACE-Inhibitoren und Angiotensin-Rezeptorblocker sowie Diuretika sich dagegen konzentrationsmindernd auswirken.

Herzinsuffiziente Patienten wurden trotz eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion falsch negativ klassifiziert (unterschwellige Markerkonzentration), wenn sie pharmakotherapeutisch optimal eingestellt waren. Dagegen wurden Probanden, die nicht optimal oder gar nicht medikamentös eingestellt waren, korrekt positiv klassifiziert (20, 21). Es manifestiert sich die Annahme, dass insbesondere die linksventrikuläre Pumpfunktion direkt mit der Höhe des NT-proBNP-Wertes korreliert.

Weiterer Klärungsbedarf besteht jedoch auch in pharmakologischer Hinsicht, da unabhängig von Flüssigkeitshaushalt und Hämodynamik ein direkter Einfluss gewisser Medikamente auf die Markerkonzentration festzustellen war. ACE-Inhibitoren und AT-Rezeptorantagonisten wirkten sich senkend aus, eine alleinige Therapie mit Betablockern konnte jedoch sogar ein Ansteigen bewirken (16).



Auch wenn somit auf diesem Gebiet noch einige Fragen der Klärung bedürfen, scheint sich abzuzeichnen, dass der Diagnostik, Stadieneinteilung und Überwachung der Herzinsuffizienz mittels der quantitativen NT-proBNP-Bestimmung eine zunehmende Bedeutung zukommt. Es sind daher bereits einige Systeme zur Anwendung in der Praxis auf dem Markt. Über einen immunometrischen Chemilumineszenz-Assay lässt sich so mit relativ geringem Aufwand die Konzentration in einer Patientenprobe bestimmen.

In diesem Zusammenhang erscheint es als sinnvoll, die bekannten, Einfluss auf die NT-proBNP-Konzentration nehmenden Parameter anhand eines Kollektivs zu untersuchen, welches Patienten mit ischämischen und dilatativen Kardiomyopathien umfasst.

Im Rahmen dieser Dissertationsarbeit wurden Patienten untersucht, die aufgrund einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, einer linksventrikulären Dysfunktion und eines verbreiterten QRS-Komplexes als Parameter für eine ventrikuläre Dyssynchronie mittels biventrikulären Schrittmachers oder biventrikulären ICDs im Sinne einer kardialen Resynchronisationstherapie behandelt wurden.

Das Ergebnis sollte sich somit in einer Verbesserung der NYHA-Klasse widerspiegeln. Der Therapieverlauf wurde dabei mittels Echokardiographie und Standard-Laboruntersuchung im Follow-up beobachtet. Zusätzlich wurde der NT-pro-BNP-Wert bestimmt. Durch die geplante Verbesserung der Pumpfunktion sowie Resynchronisation des Herzens sollte die Wandspannung im linken Ventrikel herabgesetzt, die Synthese und Sekretion von BNP bzw. NT-proBNP gesenkt werden.

Wie es in einer Studie von Lee et al. beobachtet wurde (17), kann demnach eine Korrelation zwischen NYHA-Klasse und NT-proBNP-Wert erhofft werden. Somit besteht die Möglichkeit zu kontrollieren, ob eine mit Hilfe des präoperativen NT-proBNP-Levels gestellte Prognose über den zu erwartenden Behandlungserfolg beim Patienten zutrifft.

## **1.2 Fragestellung**

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit sich das NT-proBNP zur Evaluation von Patienten zur kardialen Resynchronisationstherapie sowie als Marker im postoperativen Monitoring eignet.

### **1.3 Endpunkte der Fragestellung**

Wie hoch lag die Sterblichkeit in dem untersuchten Patientenkollektiv im Verlauf nach der Implantation eines biventrikulären ICD-Systems und wie viele Patienten wurden HTX-pflichtig?

Wie viele der ICD-Systeme befanden sich am Ende des Kontrollzeitraums noch in situ?

Welche Ausgangswerte der Serumkonzentration von NT-proBNP lagen vor Beginn der Resynchronisationstherapie vor und welchen Verlauf nahmen diese während des Beobachtungszeitraumes?

Wie entwickelten sich die Standardblutwerte nach Implantation eines biventrikulären ICD-Systems?

Welche echokardiographische Entwicklung der linksventrikulären Herzfunktion konnte gemessen werden?

Wie entwickelte sich der klinische Verlauf der Herzinsuffizienz?

---

## 2 Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

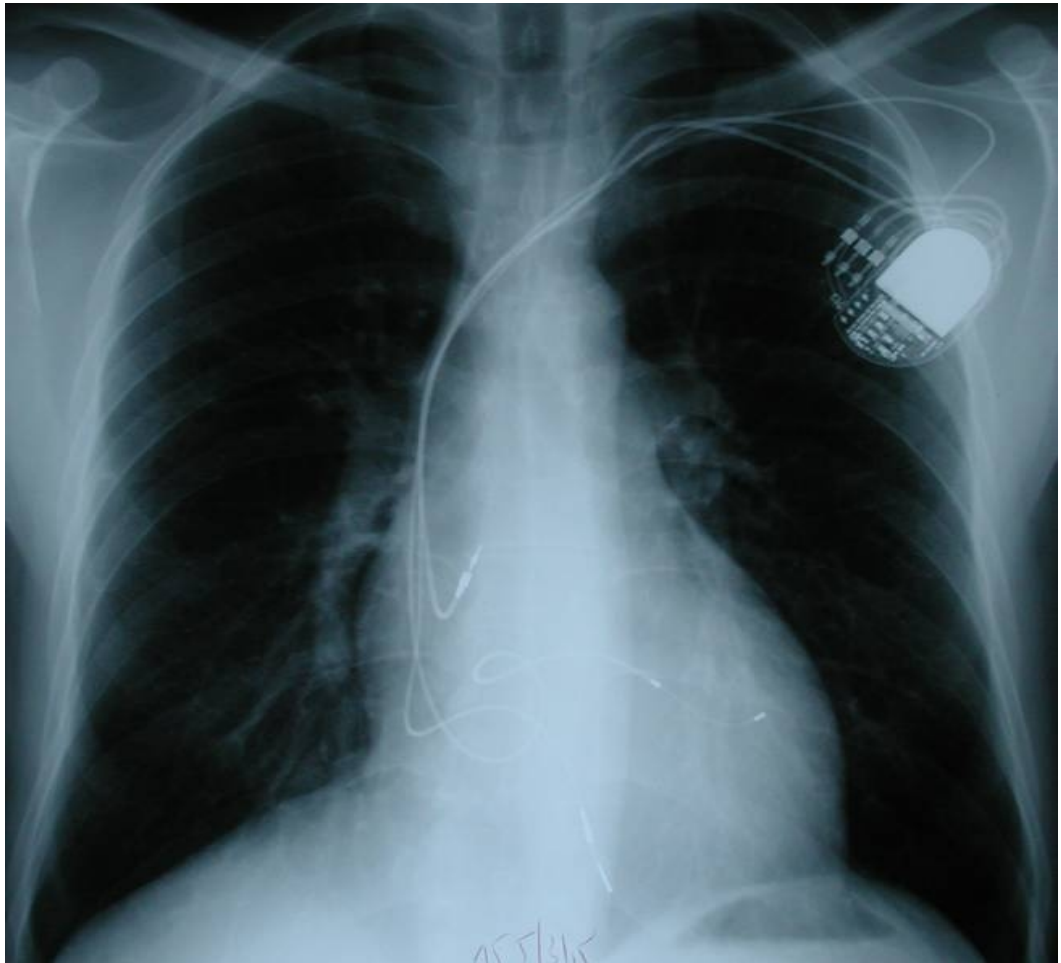
In dem Zeitraum von Januar 2002 bis Januar 2006 wurden insgesamt 60 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, linksventrikulärer Dysfunktion und ventrikulärer Asynchronie in die Studie eingeschlossen. Es wurden Patienten in der NYHA-Klasse III und IV mit ischämischer Kardiomyopathie und nicht ischämischer dilatativer Kardiomyopathie mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion ( $LV\text{-}EF \leq 35\%$ ) eingeschlossen. Alle Patienten wurden auf eine sichere Indikation zur kardialen Resynchronisationstherapie nach den aktuellen Leitlinien hin untersucht. Die Einschlusskriterien umfassten klinische Parameter (NYHA-Klasse III-IV), Standardlaboruntersuchungen, EKG ( $QRS > 130\text{ ms}$ ), Echokardiographie ( $LV\text{-}EF \leq 35\%$ ), hämodynamische Untersuchungen mittels Herzkatheter sowie die subjektive Bewertung der Lebensqualität (Minnesota Living with Heart Failure Score). Alle Patienten wurden vor Implantation eines ICD-Systems optimal medikamentös eingestellt. Es wurden nur Patienten mit echokardiographisch nachgewiesener ventrikulärer Asynchronie einer Implantation unterzogen.

An allen operierten Patienten wurden präoperativ, zum Operationszeitpunkt, zwölf Monate und 24 Monate nach der Implantation Standarduntersuchungen durchgeführt.

Zwischenuntersuchungen erfolgten in unregelmäßigen Abständen. Die Untersuchungen bestanden aus klinischer Untersuchung, EKG, Echokardiographie sowie Routineblutuntersuchung einschließlich NT-proBNP-Konzentration.

## 2.2 Operatives und perioperatives Management

### 2.2.1 Implantation eines biventrikulären Schrittmachers



*Abbildung 1. Subpectorale Lage des Aggregats sowie Verlauf und Lage der Elektroden.*

Die Implantation der biventrikulären Schrittmacher bzw. ICDs erfolgte über einen herkömmlichen Zugang im linken Sulcus deltoideopectoralis. Subpectoral wurde eine Aggregattasche zur Aufnahme des Aggregates präpariert. Die rechtsatriale und rechtsventrikuläre Elektrode wurden in typischer Weise implantiert. Die linke Vena subclavia wurde in Seldinger-Technik punktiert. Es erfolgte die Implantation der linksventrikulären Stimulationselektroden in den lateralen bzw. posterolateralen Seitenästen des Sinus coronarius. Eine intraoperative Reizschwellentestung ermittelte die Reizschwellenwerte der linksventrikulären

Elektrode. Die Elektrodenlage wird postoperativ mittels Röntgenaufnahme kontrolliert (s. Abbildung 1).

### 2.2.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung umfasste die Einteilung nach der NYHA-Klassifikation sowie eine Bewertung der Lebensqualität anhand des Minnesota Living with Heart Failure Scores (30, 31).

### 2.2.3 Echokardiographie

Ein Echokardiogramm in Ruhe einschließlich TDI (Tissue Doppler Imaging) wurde vor CRT-Implantation, postoperativ der Implantation und während der Nachbeobachtung gemäß der ASE (American Society of Echocardiography)-Empfehlungen durchgeführt. Die echokardiographische Untersuchung wurde immer von den gleichen beiden Ärzten durchgeführt, um eine Abweichung der Messwerte möglichst gering zu halten. Die Aufnahmen wurden mit einem Vingmed Vivid Seven (General Electric Vingmed, Milwaukee, Wisconsin, USA) erstellt. Die Patienten wurden dabei in einer linkslateralen Position gelagert. Die echokardiographischen Bilder wurden durch einen 3,5-MHz-Transducer in einer Tiefe von 16 cm in parasternaler und apikaler Schnittebene abgeleitet. Standard 2-dimensionale und farbige Doppler-Daten wurden in einer cine loop gespeichert. LV-Diameter, LV-Volumen und LV-EF wurden basierend auf einer apikalen 4-Kammer-Aufnahme abgeleitet und berechnet, indem die biplane Simpson-Technik angewandt wurde. Die Geschwindigkeit der frühen (E) und der späten (A) diastolischen Füllung und die Verzögerungszeit wurden basierend auf transmitralen Doppler-Aufnahmen abgeleitet. Ein restriktives, mitrales Füll-Schema wurde durch eine E/A ratio  $> 2$  definiert und eine Dezelerationszeit von  $< 150$  msec. Die PEP (PreEjection Period) der Aorten-Klappe (aortische PEP) und der pulmonalen Klappe (pulmonale PEP) wurden gemessen. Die Delta-PEP wurde definiert als die Differenz zwischen der Aorten-PEP und der pulmonalen PEP. TDI wurde durchgeführt, um den Grad der Asynchronie des linken Ventrikels zu beurteilen. Es wurden dabei apikale 4-Kammer, 2-Kammer und längsaxiale Schnittebenen ausgewertet, um die Längsachsenbewegung des linken Ventrikels auszuwerten. Die „TDI QS mean“ wurde definiert als der durchschnittliche Wert

der Zeit vom Beginn des QRS-Komplexes bis zur maximalen systolischen Gewebegeschwindigkeit in der Ejektions-Phase von allen TDI vermessenen Segmenten. Die Standardabweichung aller gemessener „TDI QS mean“-Werte wurde definiert als „TDI delta QS“-Intervall. Die systolische Asynchronie wurde durch die Standardabweichung der bestimmten Zeitintervalle vom Beginn der QRS-Komplexe bis zur maximalen Gewebegeschwindigkeit der zwölf untersuchten Segmente definiert. Asynchronie bestand, wenn der TDI QS mean  $\geq$  33 msec war.

#### **2.2.4 Hämodynamik**

Untersuchungen mit Links- und Rechtsherzkatheter wurden bei allen Patienten innerhalb der letzten vier Wochen vor der CRT-Implantation durchgeführt. Der systolische, diastolische und der pulmonale arterielle Druck wurden gemessen sowie der pulmonale Kapillardruck, der rechts ventrikuläre und rechts atriale Druck. Die Berechnung des HZV erfolgte nach der Fick-Methode. Pulmonaler und systemischer vaskulärer Widerstand als auch Indizes wurden berechnet. Die LV-EF wurde in rechter obliquen (30°) Projektion beurteilt. Koronare Angiographie und Venographie des koronaren Sinus wurden durchgeführt.

#### **2.2.5 NT-proBNP-Messung**

Die Bestimmung des NT-proBNP-Levels im Blutserum erfolgte mit Hilfe des Elecsys®systems, 2010 Modular Analytics E170 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland), einem ElektroChemilumineszenz immuno assay (ECLIA). Die Methode basiert auf dem Prinzip, dass ein biotinhaltiger, polyklonaler Antikörper gegen NT-proBNP und ein an einen Ruthenium-Komplex gekoppelter, polyklonaler Antikörper nach dem Sandwich-Prinzip genutzt werden. Je mehr NT-proBNP sich im Serum befindet, desto mehr Immunkomplexe entstehen. In Verbindung mit Streptavidin bildet sich ein Biotin-Streptavidin-Komplex aus, dieser bindet an die feste Phase. Beim Zerfall des Substrats werden Photonen freigesetzt, diese lassen sich photometrisch mit Hilfe der magnetischen Interferenzen messen. Die emittierte Lichtmenge ist direkt proportional zur Menge des gebundenen NT-proBNPs in der Patientenprobe.

### **2.2.6 Messung der Standardblutwerte**

Als Basisuntersuchung wurden bei allen Patienten sowohl präoperativ als auch im Follow-up routinemäßig die Standardblutwerte im klinischen Labor bestimmt. Der Betrachtungsschwerpunkt lag hierbei auf den Blutwerten von Natrium, Kalium, Kreatinin, GOT,  $\gamma$ GT und Harnstoff.

### **2.2.7 Follow-up**

Alle Überlebenden wurden regelmäßig in der interdisziplinären Herzinsuffizienz-Ambulanz nachuntersucht. Die erste Untersuchung erfolgte vor der Implantation des ICD-Systems. Anschließend fanden Untersuchungen zum Zeitpunkt der Implantation, zwölf Monate danach und nach 24 Monaten statt. Des Weiteren wurden Untersuchungen in unregelmäßigen Abständen vorgenommen. Die Follow-up-Untersuchung setzte sich zusammen aus klinischer Untersuchung, EKG, Echokardiographie, Bestimmung der Standardblutwerte einschließlich des NT-proBNP-Spiegels.

### **2.2.8 Statistische Analyse**

Zur statistischen Auswertung und Darstellung der erfassten Daten wurde als Computerprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Version 14.0) verwendet.

Standardcharakteristika wie Körpergröße, Gewicht oder Alter der Patienten sowie der Zeitraum bis zum Follow-up wurden mit dem arithmetischen Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung beschrieben. Das Gleiche gilt für die weiteren Zielgrößen wie linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF), linksventrikulärer enddiastolischer Diameter (LVEDD), linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD) und die NT-proBNP-Konzentration. Das Gegenüberstellen von univariaten Verteilungen wurde unter Zuhilfenahme des  $\chi^2$ -Test mit einer Stetigkeitskorrektur nach Yates für kleine Stichproben gemessen. Mit dem 2-Stichproben-Student-t-Test erfolgte die Prüfung paariger oder verbundener Stichproben.

Der Produktmoment-Korrelationskoeffizient nach Pearson ließ sich aus in einer linearen Abhängigkeit zueinander stehenden Variablen berechnen. Des Weiteren wurden aus den NT-proBNP-Werten der Median und die interquartile Range errechnet. Durch eine Logarithmustransformation konnte eine angepasste Normalverteilungsdichte erreicht werden. Mit der Z-Variablen ( $Z = \log x$ ), die durch Logarithmieren der Log normal verteilten Variable  $x$  entstand, gelang die Darstellung der Wechselbeziehung zu normalverteilten Variablen.

Die Receiver-Operating-Characteristics-Analyse (ROC) wurde zur Gegenüberstellung sowohl des Zusammenhangs zwischen NT-proBNP-Konzentration und Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion als auch der Korrelation zwischen NT-proBNP-Level und NYHA-Klasse verwendet. Der Bereich unterhalb der ROC-Kurve wurde mit der Methode nach MC Neil und Hanley für jedes Merkmal ausgewertet.

Um die Sensitivität, Spezifität, den positiven wie auch den negativ prädiktiven Wert zu errechnen, wurde von der Vierfeldertafel ausgegangen.

Die Übereinstimmung zwischen klinischem Status und NT-proBNP-Wert wurde mit der COHEN`s  $\kappa$ -Statistik quantifiziert.

Multivariate Analysen wurden mit dem COX Binary Logistic Regressions-Modell ausgeführt.

Statistische Signifikanz wurde für einen p-Wert kleiner als 0,05 angenommen.

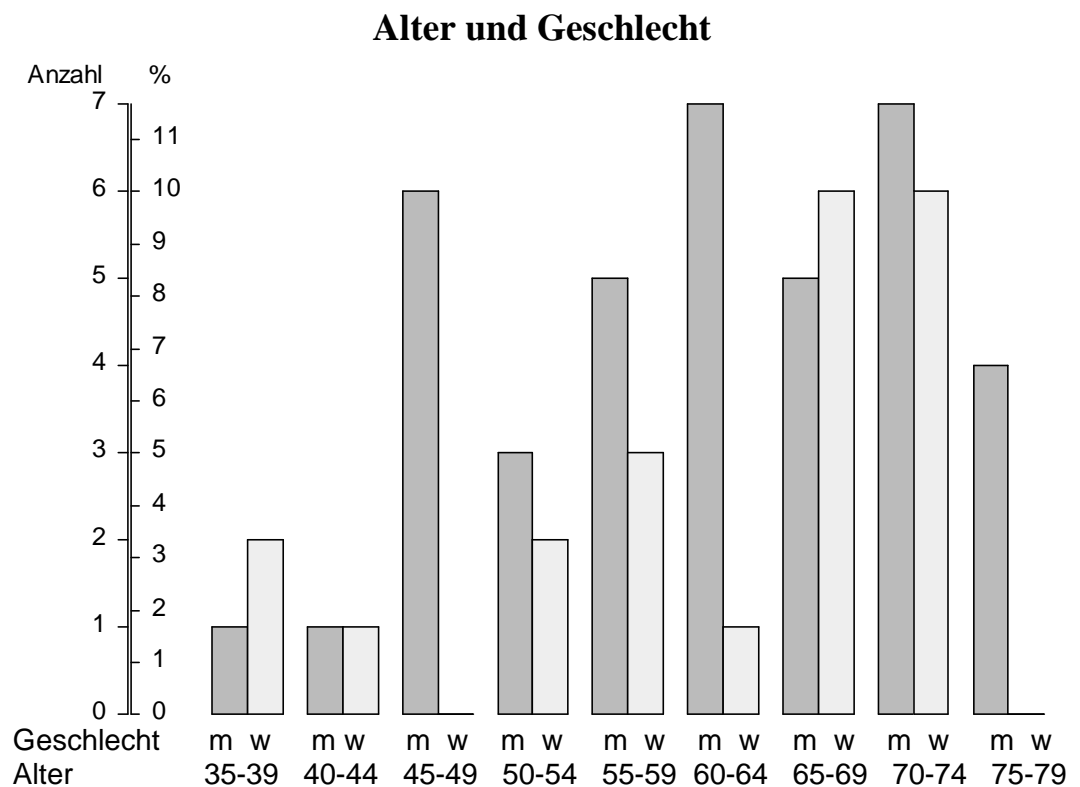


## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patienten

Von den untersuchten Patienten waren 39 (65%) männlich und 21 (35%) weiblich. Sie waren zwischen 35 und 78 Jahre alt, im Mittel lag das Alter der Patienten bei  $61,5 \pm 11,5$  Jahren. Der Altersmedian betrug 64,6 Jahre mit einem 68%-CI von 47,4 bis 71,9 Jahren.

Zwischen den männlichen Patienten und den Patientinnen fand sich keinerlei Altersunterschied ( $p = 0,91$  im U-Test nach Mann und Whitney).



**Abbildung 2.** Alter bei Operation und Geschlecht der Patienten. Die Säulen stellen Anzahl und Prozentsatz der Patienten und der Patientinnen in den Altersgruppen dar.

Patientencharakteristika	n= 60
Alter (J)	61,5 ± 11,5
Geschlecht (m/w)	39 / 21
Größe (cm)	179 ± 13
Gewicht (kg)	76 ± 14
Nicht ischämische dilatative Kardiomyopathie (NIDCM)	37 (61,7%)
Ischämische Kardiomyopathie (ICM)	23 (38,3%)
Herzfrequenz (/min)	74 ± 14
NYHA-Klasse	3 ± 1
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	21,8 ± 6,4
FS (%)	17 ± 6
LVEDD (cm)	7.4 ± 0.9
LVEDD (cm)	6.1 ± 1.0
MAP (mmHg)	62 ± 20
HZV (L/min)	4.0 ± 0.9
CI (L/min/kg)	2.4 ± 0.5
NT-proBNP (pg/ml)	2542 ± 2486
Natrium	139 ± 3
Kreatinin	1.4 ± 0.4

**Tabelle 1.** Demographische Patientendaten: LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Diameter; LVEDD: linksventrikulärer endsystolischer Diameter; MAP: mittlerer arterieller Blutdruck; HZV: Herzzeitvolumen; HI: Herzindex; FS: Fractioning shortening

### 3.2 Diagnose

Am häufigsten kam in der untersuchten Patientengruppe mit n = 37 (62%) eine NIDCM (nicht ischämische dilatative Kardiomyopathie) vor. Bei 23 Patienten (38%) lag eine ICM (ischämische Kardiomyopathie) vor (s. Tabelle 1).

### 3.3 Operationsanamnese

Von den 60 Patienten hatten sich 24 (40%) bereits einer früheren Operation am Herzen unterzogen. Im Mittel betrug die Zeit zwischen der früheren und der aktuellen Operation  $7,4 \pm 6,9$  Jahre (Median 4,7 Jahre mit 68%-CI = 1,8 – 12,5 Jahre).

Bei den Operationen handelte es sich meist (22% aller Patienten) um eine ACB-Operation (aortokoronare Bypassoperation).

### 3.4 Herzinsuffizienz im Verlauf

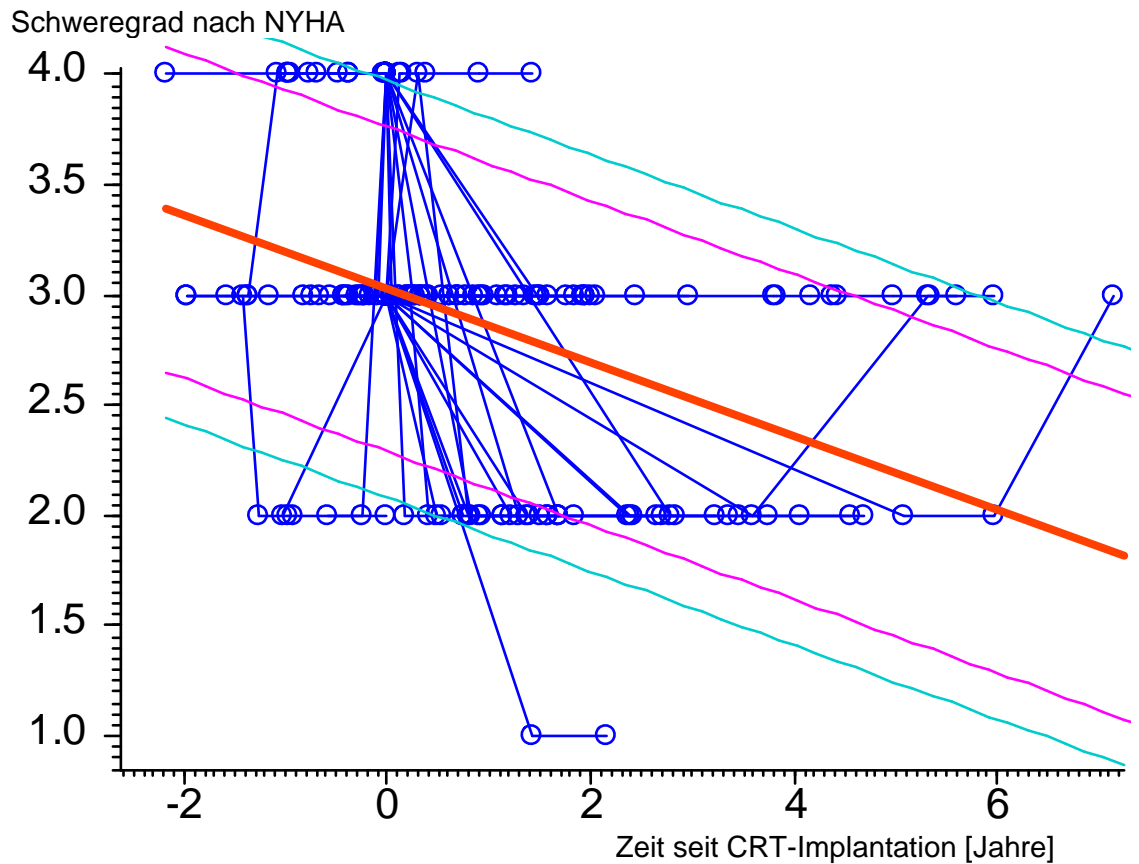
	n	MW	SD	Median	68%-CI	min	max
NYHA	59	3.237	0.468	3.000	3.000 4.000	2	4
BMI	59	25.878	4.085	25.559	21.951 29.687	17.3	38.0

*Tabelle 2. Befindlichkeitsparameter zur Zeit der CRT-Implantation. BMI = Body Mass Index, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, min = kleinster Wert, max = größter Wert.*

Zur Zeit der Defibrillator-Implantation wiesen die meisten Patienten, 43 (73%), die NYHA-Klasse III auf, 15 (25%) gehörten zu Klasse IV und einer (2%) zu Klasse II.

Vier Patienten (7%) waren untergewichtig, je 23 (39%) waren normalgewichtig und leicht übergewichtig. Nur neun Patienten (15%) waren stärker übergewichtig (Adipositas II). Von den vier Untergewichtigen waren zwei sogar kachektisch.

### Verlauf der NYHA-Klasse



**Abbildung 3.** Verlauf der Klassifikation nach NYHA nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD). Serielle Korrelation der NYHA-Klasse und der Zeit, negative Zeitpunkte liegen vor der Implantation. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Zeitpunkt man auf der x-Achse abliest, und deren Schweregrad auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach JONES und BOADI-BOATENG dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 3.02$ ,  $\beta = -0.167 \pm 0.034$ ,  $p = 0.0000025^{***}$ .

NYHA	Implantation	12 M	24 M
Arithm. Mittel	3,06	2,50	2,25
Median	3,00	2,00	2,00
Minimum	2,00	2,00	1,00
Maximum	4,00	4,00	3,00
STD.-Abweichung	0,35	0,65	0,71
Geom. Mittel	3,04	2,43	2,14

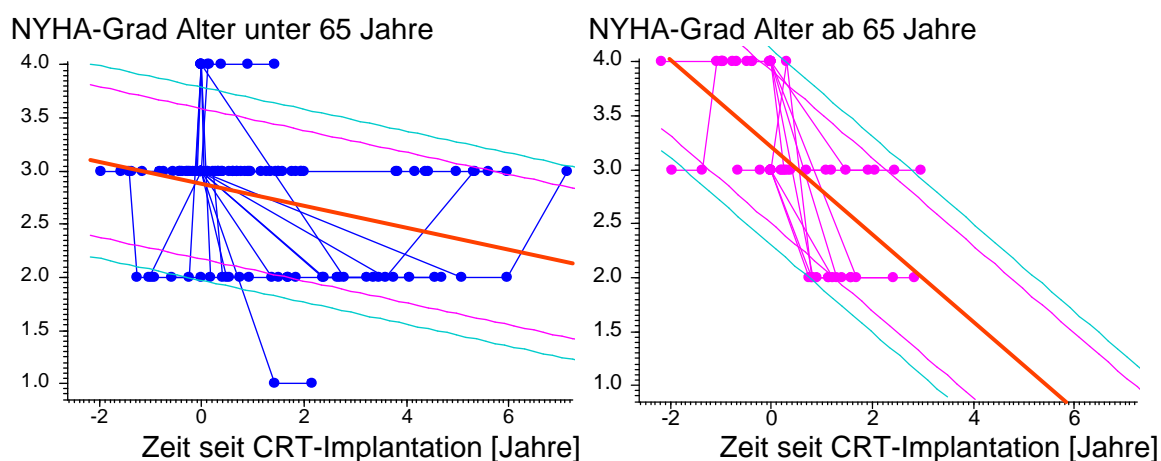
**Tabelle 3.** Verlauf der NYHA-Klasse nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD) in absoluten Zahlen. Imolantationszeitpunkt, 12 M = ein Jahr post CRT-Implantation, 24 M = zwei Jahre post CRT-Implantation.

Die NYHA-Klasse der Patienten nahm mit der Implantation des biventrikulären Defibrillators signifikant ab (s. Abbildung 3).

### 3.5 Patienten und Befinden

Die Befindlichkeit zur Zeit der CRT-Implantation hatte nichts mit Geschlecht oder Alter zu tun. Die NYHA-Klasse besserte sich jedoch bei den älteren Patienten signifikant stärker (s. Abbildung 4).

### Alter und Verlauf des NYHA-Grades



**Abbildung 4.** Verlauf der NYHA-Klasse nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD). Serielle Korrelation der NYHA-Klasse und der Zeit, negative Zeitpunkte liegen vor der Implantation. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Zeitpunkt man auf der x-Achse abliest, und deren Schweregrad auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach JONES und BOADI-BOATENG dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.

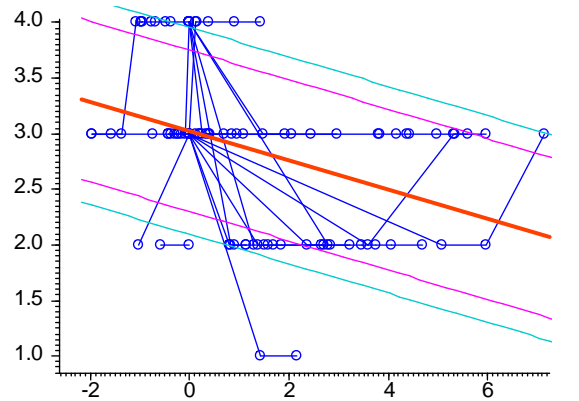
	Alter	$\alpha$	SD( $\alpha$ )	$\beta$	SD( $\beta$ )	P
	unter 65 Jahre	2.880		-0.103		
Basis	ab 65 Jahre	3.210	0.092	-0.405	0.081	0.0000012***
Vergleich		-0.330	0.125	0.302	0.089	0.00081 ***

**Tabelle 4.** Alter und Verlauf der NYHA-Klasse.  $\alpha$  = Wert bei Implantation (ältere 3.20, jüngere 2.90), Unterschied nicht signifikant.  $\beta$  = Anstieg (negativ = Abfall) pro Jahr (ältere -0.4, jüngere -0.1), Unterschied signifikant.

### 3.5.1 Diagnose und Verlauf der Herzinsuffizienz

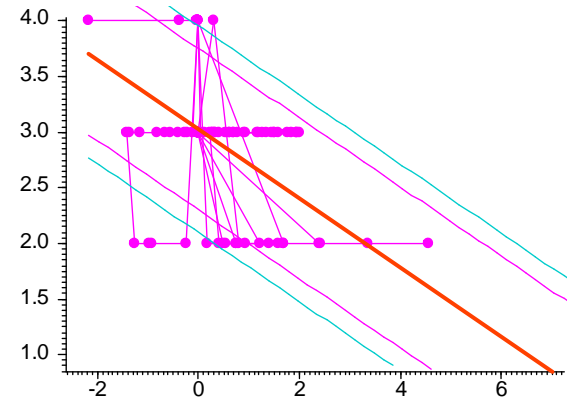
#### Kardiale Grunderkrankung und Verlauf der NYHA-Klasse

NYHA-Klasse NIDCM



Zeit seit CRT-Implantation [Jahre]

NYHA-Klasse ICM



Zeit seit CRT-Implantation [Jahre]

**Abbildung 5.** Verlauf der NYHA-Klasse nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (ICD) in Abhängigkeit von der kardialen Grunderkrankung. NIDCM = Nicht ischämische dilatative Kardiomyopathie, ICM = ischämische Kardiomyopathie. Serielle Korrelation der NYHA-Klasse und der Zeit, negative Zeitpunkte liegen vor der Implantation. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Zeitpunkt man auf der x-Achse abliest, und deren Schweregrad auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach JONES und BOADI-BOATENG dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.

In der Gruppe mit dilatativer Kardiomyopathie nahm die NYHA-Klasse weniger ab als in der Gruppe mit ischämischer Kardiomyopathie (s. Abbildung 5). Bei zwei Patienten veränderte sich die NYHA-Klasse nicht und bei einem Patienten nahm sie zu.

Kardiale Grund- erkrankung		A	SD( $\alpha$ )	p	$\beta$	SD( $\beta$ )	p
	NIDCM	3.025			-0.132		
Basis	ICM	3.027	0.101		-0.311		0.000043 ***
Vergleich		-0.002	0.130	0.99	0.179	0.084	0.034 *

**Tabelle 5.** Kardiale Grunderkrankung und Verlauf der NYHA-Klasse.

$P = 0.034$ : Die Veränderung von ICM und von NIDCM ist verschieden.

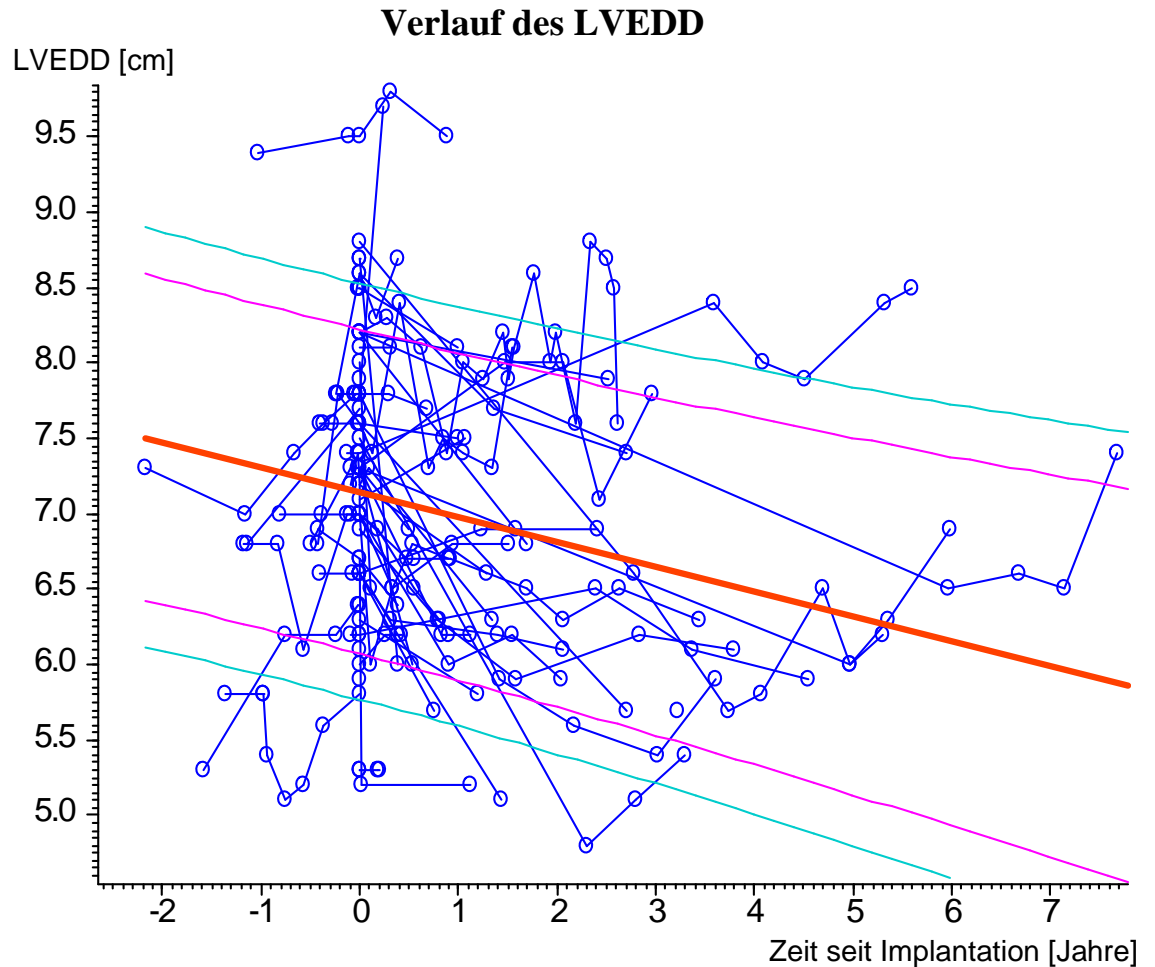
### 3.6 Echokardiographie

	n	MW	SD	Median	68%-CI		Spanne	
LVEDD	59	7.344	0.849	7.300	6.600	8.200	5.3	9.5
LVEDS	59	6.249	0.959	6.300	5.300	7.200	4.2	8.2
LVPW	58	1.034	0.177	1.000	0.900	1.200	0.6	1.6
IVS	58	0.990	0.214	1.000	0.800	1.200	0.6	1.5
LV-EF	60	21.800	6.433	21.500	15.000	26.639	9	37
Mitralinsuffizienz	59	1.686	0.541	2.000	1.000	2.000	1	3

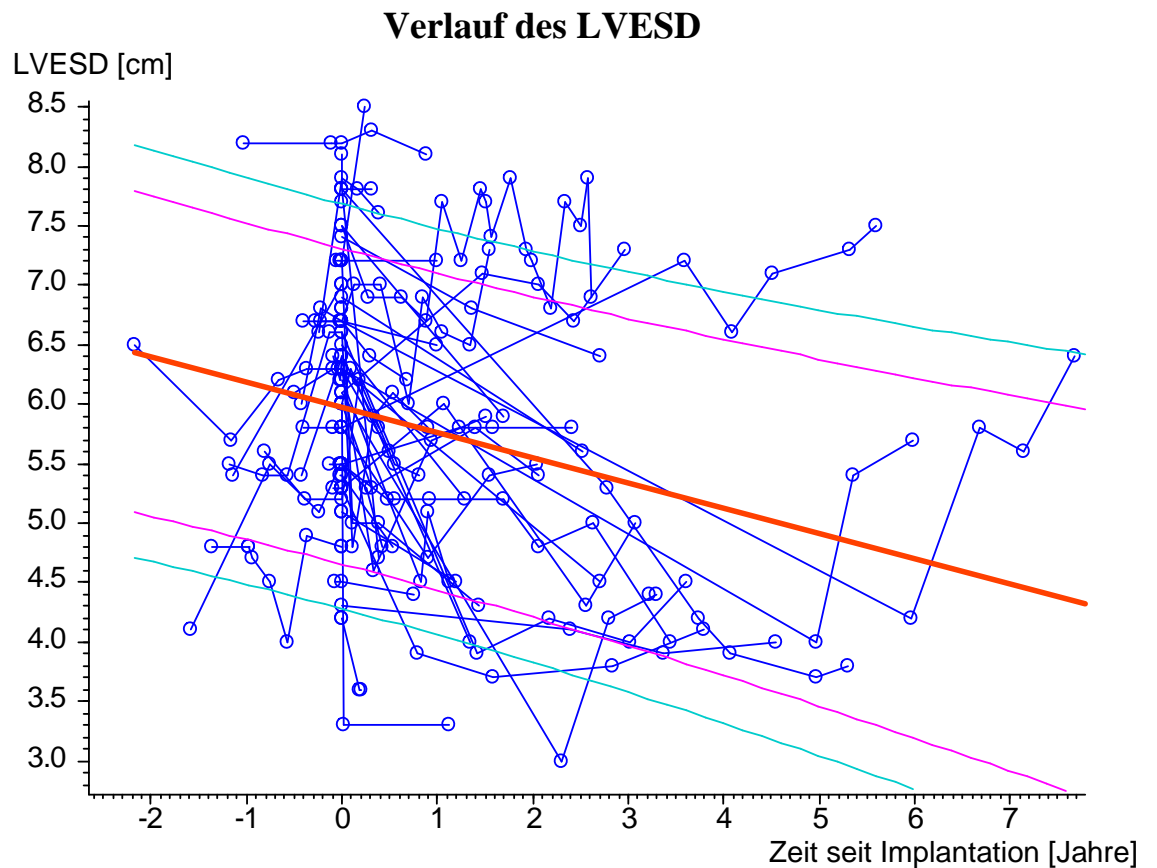
**Tabelle 6.** Echokardiographische Messungen zur Zeit der ICD-Implantation.

LVEDD = Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, LVPW = Dicke der linksventrikulären Hinterwand, IVS = interventrikuläre Septumdicke, LVEDS = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser, LV-EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall, Spanne = kleinster und größter Wert.

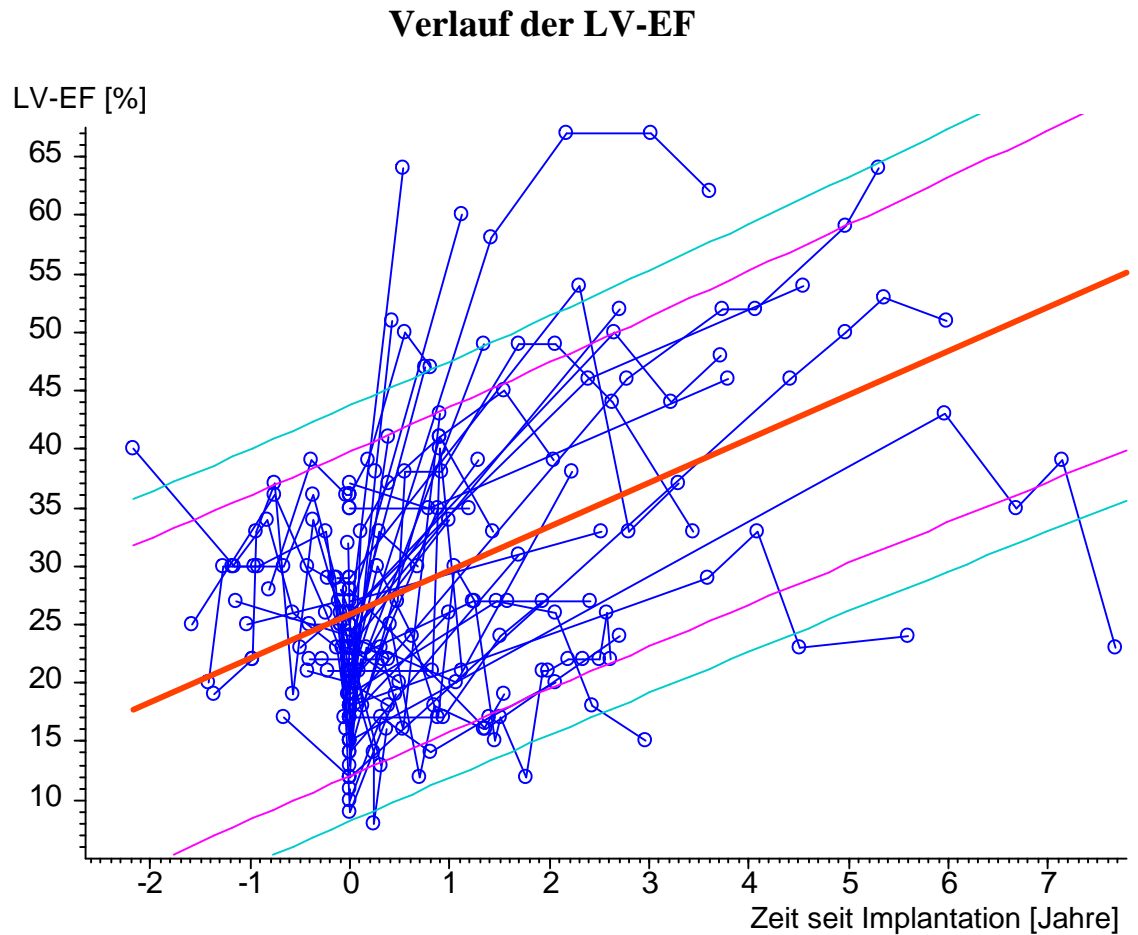




**Abbildung 6.** Verlauf des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers (LVEDD) nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD). Serielle Korrelation des LVEDD mit der Zeit, negative Zeitpunkte liegen vor der Implantation. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Zeitpunkt man auf der x-Achse abliest, und deren LVEDD auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach JONES und BOADI-BOATENG dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 7.1$ ,  $\beta = -0.17 \pm 0.05$ ,  $p = 0.00057^{***}$ .



**Abbildung 7.** Verlauf des linksventrikulären systolischen Durchmessers (LVESD) nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD). Serielle Korrelation des LVESD mit der Zeit, negative Zeitpunkte liegen vor der Implantation. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Zeitpunkt man auf der x-Achse abliest, und deren LVESD auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach JONES und BOADI-BOATENG dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 5.98$ ,  $\beta = -0.21 \pm 0.06$ ,  $p = 0.00028^{***}$ .



**Abbildung 8.** Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD). Serielle Korrelation der LV-EF mit der Zeit, negative Zeitpunkte liegen vor der Implantation. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Zeitpunkt man auf der x-Achse abliest, und deren LV-EF auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach JONES und BOADI-BOATENG dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 21.8$ ,  $\beta = 3.76 \pm 0.61$ ,  $p < 0.00000005^{***}$ .

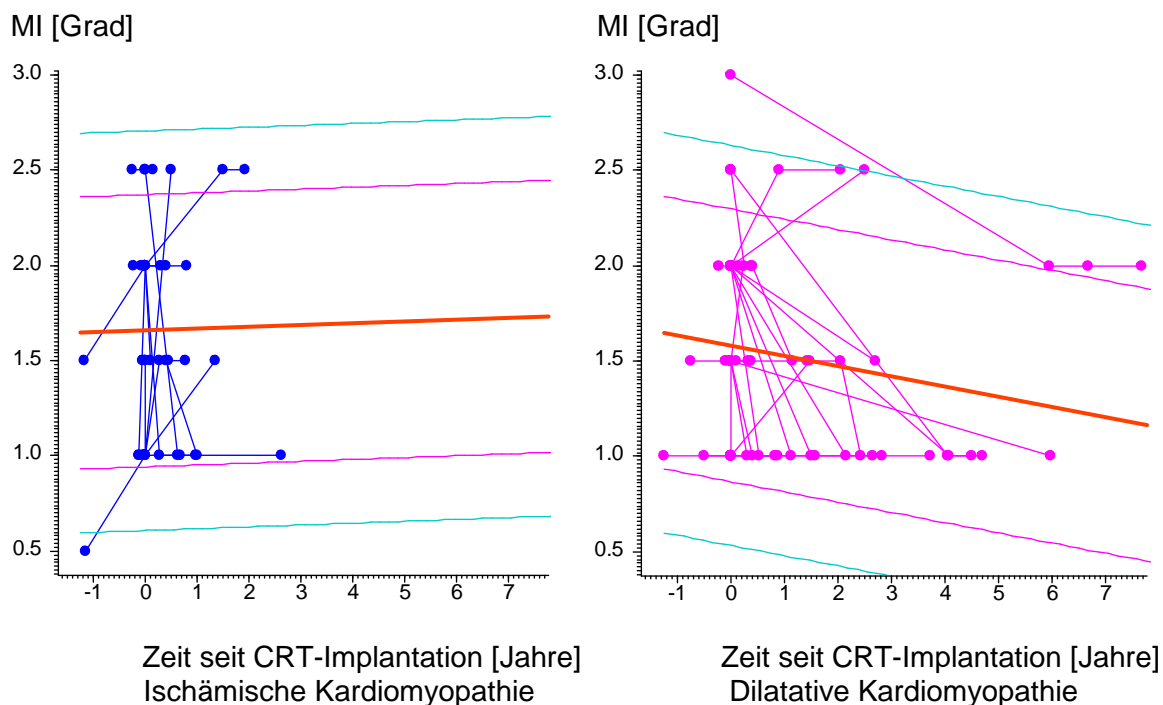
---

LV-EF	Implantation	12 M	24 M
Arithm. Mittel	21,80	33,22	37,00
Median	21,50	34,00	33,00
Minimum	9,00	14,00	20,00
Maximum	37,00	64,00	67,00
STD.-Abweichung	6,43	13,67	14,95
Geom. Mittel	20,84	30,54	34,42

**Tabelle 7.** Verlauf der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF) nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD) in absoluten Zahlen. Implantationszeitpunkt, 12 M = ein Jahr post CRT-Implantation, 24 M = zwei Jahre post CRT-Implantation.

### 3.6.1 Grad der Mitralinsuffizienz

#### Grad der Mitralinsuffizienz und Herzerkrankung

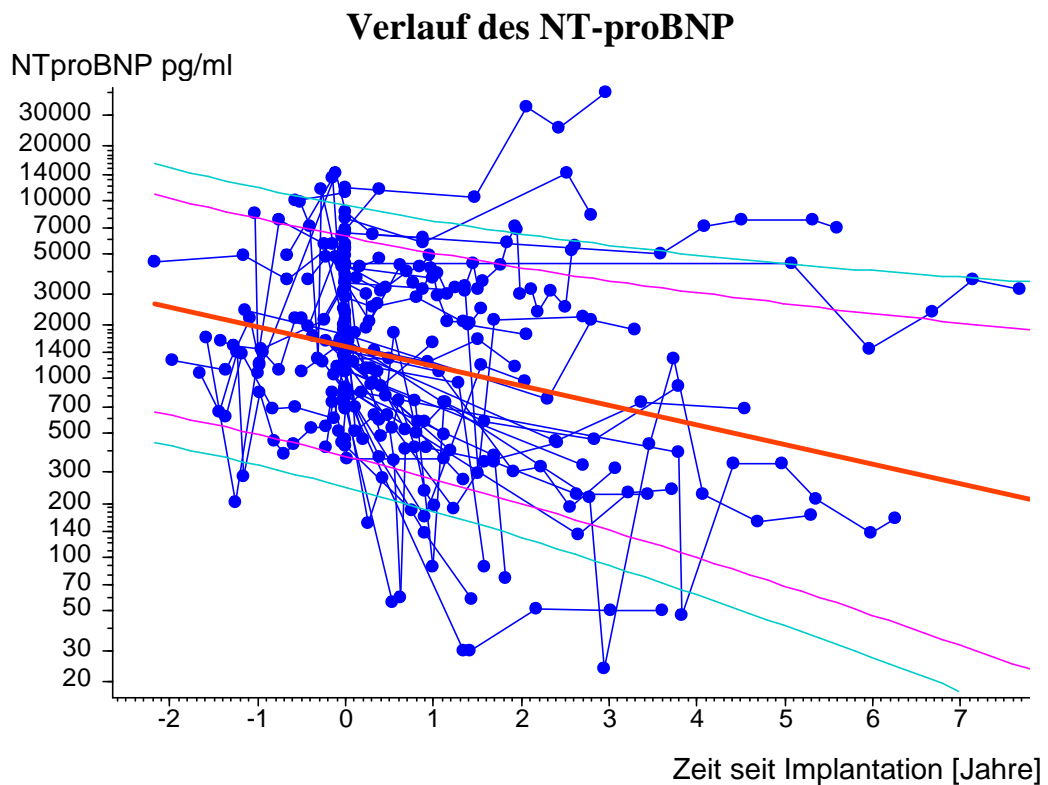


**Abbildung 9.** Verlauf des Grades der Mitralinsuffizienz und Art der Herzkrankheit. MI = Mitralinsuffizienz. Verlauf des Grades der Mitralinsuffizienz nach Implantation eines biventrikulären Systems (CRT-ICD). Serielle Korrelation des Schweregrades und der Zeit, negative Zeitpunkte liegen vor der Implantation. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Zeitpunkt man auf der x-Achse abliest, und deren MI-Grad auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach JONES und BOADI-BOATENG dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.

Zur Zeit der CRT-Implantation war die Mitralinsuffizienz bei beiden Diagnosegruppen ungefähr gleich (s. Abbildung 9). Bei den Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie nahm sie leicht ab, nicht aber bei Patienten mit koronaren Herzkrankungen. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ( $p = 0.61$  in der seriellen Regression nach Jones und Boadi-Boateng).

### 3.7 NT-proBNP

Direkt vor der CRT-Implantation war der Spiegel des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids  $2542 \pm 2486$  pg/ml mit einer Spanne von 421 bis 11678 pg/ml. Da die Messwerte nicht gaußverteilt sind, sondern eher log-normal, sei hier noch der Median angegeben: Median = 1438 pg/ml (68%-CI = 876 bis 4244 pg/ml).



**Abbildung 10.** Verlauf des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids (NT-proBNP) nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD). Serielle Korrelation des NT-proBNP mit der Zeit, negative Zeitpunkte liegen vor der Implantation. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Zeitpunkt man auf der x-Achse abliest, und deren NT-proBNP auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 3.18 \pm 0.06$ ,  $\beta = -0.11 \pm 0.03$ ,  $p = 0.000055^{***}$ .

Es zeigen sich eine Patientengruppe, bei denen NT-proBNP kontinuierlich abgefallen ist, und einige weitere Patienten, bei denen kein Abfall oder gar ein Anstieg zu beobachten war (s. Abbildung 10).

NT-proBNP (pg/ml)	Implantation	12 M	24 M
Arithm. Mittel	2.542,48	1.475,89	1.928,08
Median	1.438,00	585,50	581,00
Minimum	421,00	56,00	51,00
Maximum	11.678,00	6.132,00	14.150,00
STD.-Abweichung	2.485,56	1.789,07	3.780,93
Geom. Mittel	1.796,51	691,42	638,34

**Tabelle 8.** Verlauf des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids (NT-proBNP) nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD) in absoluten Zahlen. Implantationszeitpunkt, 12 M = ein Jahr post CRT-Implantation, 24 M = zwei Jahre post CRT-Implantation.

### 3.7.1 Kardiale Grunderkrankung und NT-proBNP

Der Verlauf und auch der prä-implantatorische Wert hatten nichts Erkennbares mit Diagnose, KHK oder Infarkt zu tun.

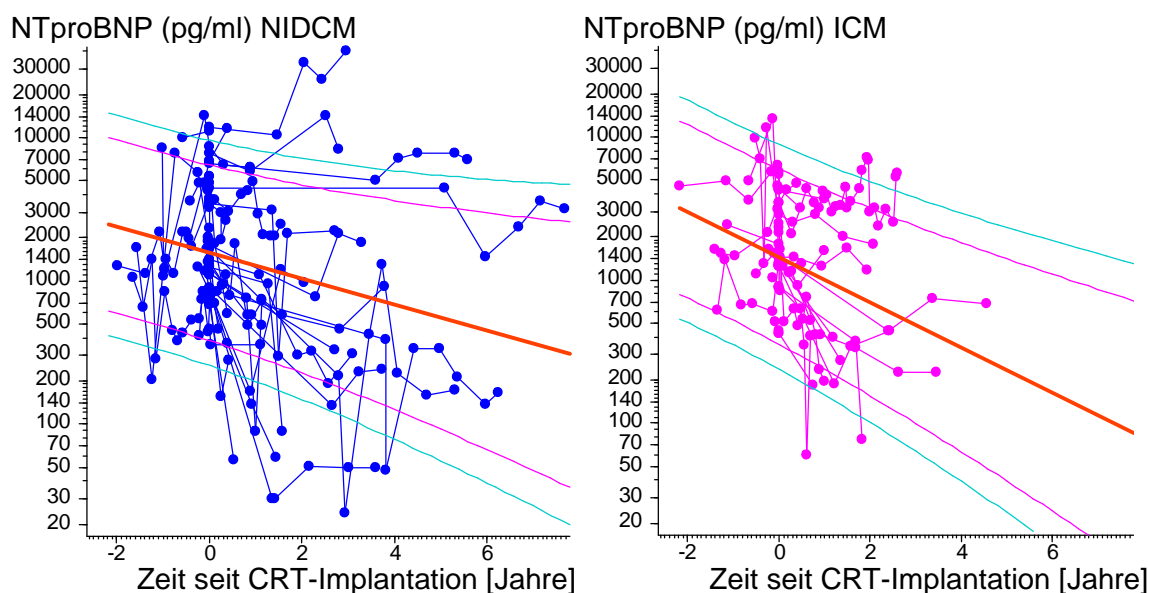
Herzerkrankung	n	NT-proBNP(pg/ml)					p
		MW	SD	gMW	68%-CI		
NIDCM	37	2926	2968	1946	805	4704	0.74
ICM	23	1925	1230	1580	816	3058	
Gesamt	60	2542	2486	1796	803	4020	–

**Tabelle 9.** Herzerkrankung und Peptid NT-proBNP zur Zeit der CRT-ICD-Implantation. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, gMW = geometrisches Mittel, CI = Konfidenzintervall, NIDCM = nicht ischämische dilatative Kardiomyopathie, ICM = ischämische Kardiomyopathie. p aus der Rangvarianzanalyse nach Kruskal und Wallis.

Die Mittelwerte der Gruppe mit dilatativer Kardiomyopathie (NIDCM) lagen um 1000 pg/ml über denen der Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie (ICM), was aber durch einige Ausreißerwerte begründet ist (s. Abbildung 11). Vergleicht man die adäquateren geometrischen Mittel, dann zeigt sich ein Unterschied von ca. 350 pg/ml, was nicht signifikant ist.

Auch in den Verläufen des Peptids erkennt man keine Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen.

### Diagnose und Verlauf des Peptids NT-proBNP



**Abbildung 11.** Verlauf des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids (NT-proBNP) nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD) für die beiden Diagnosegruppen. NIDCM = nicht ischämische dilatative Kardiomyopathie, ICM = ischämische Kardiomyopathie. Serielle Korrelation des NTproBNP mit der Zeit, negative Zeitpunkte liegen vor der Implantation. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Zeitpunkt man auf der x-Achse abliest, und deren NT-proBNP auf der y-Achse. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.

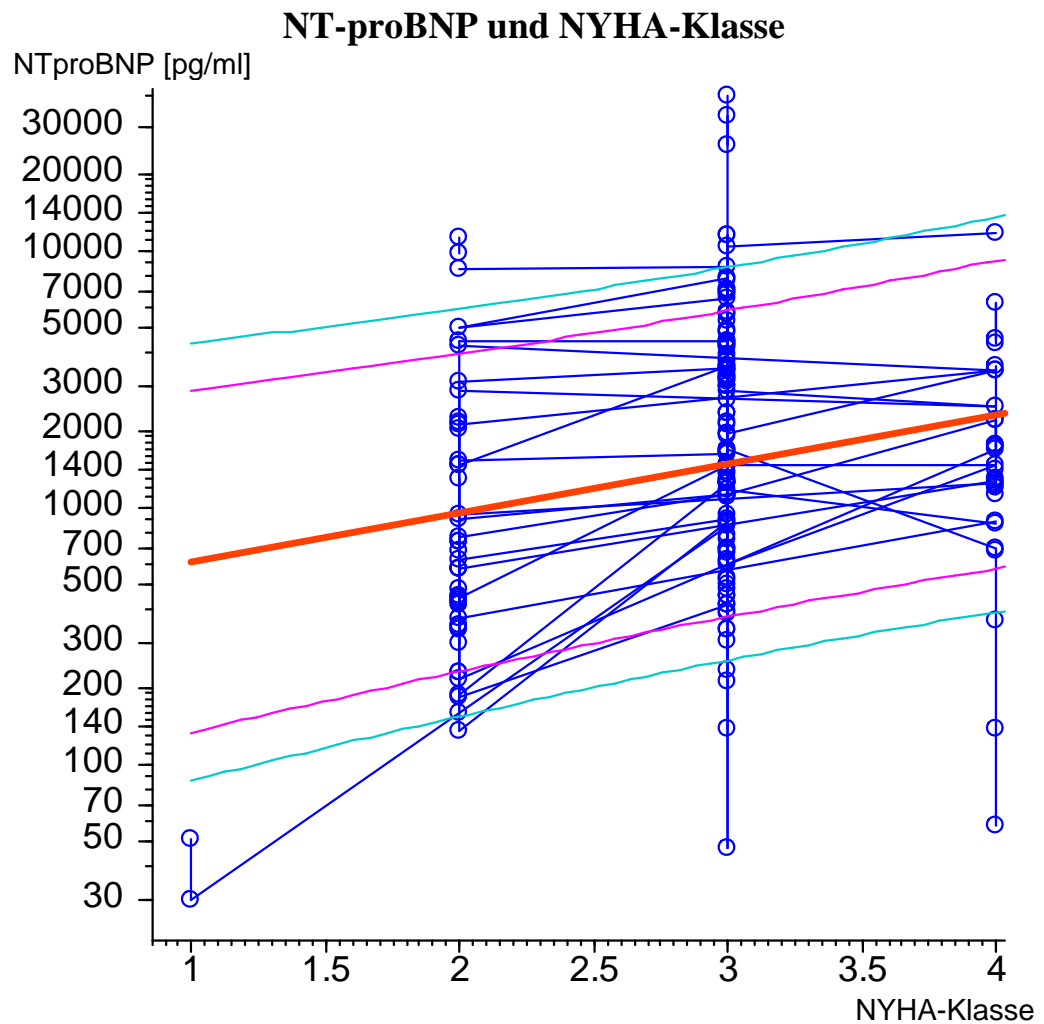


<b>Diagnose</b>		$\alpha$	SD( $\alpha$ ) p	$\beta$	SD( $\beta$ ) p	
	NIDCM	3.194		-0.091		
Basis	ICM	3.161	0.087 –	-0.158	0.050 0.0017	**
Vergleich		0.033	0.112 0.77	0.067	0.059 0.26	

*Tabelle 10. Diagnose und Verlauf des Peptids NT-proBNP.*

### 3.7.2 NYHA-Klasse und NT-proBNP

Mit abnehmender NYHA-Klasse nahm auch der Spiegel des Peptids NT-proBNP signifikant ab (s. Abbildung 12).



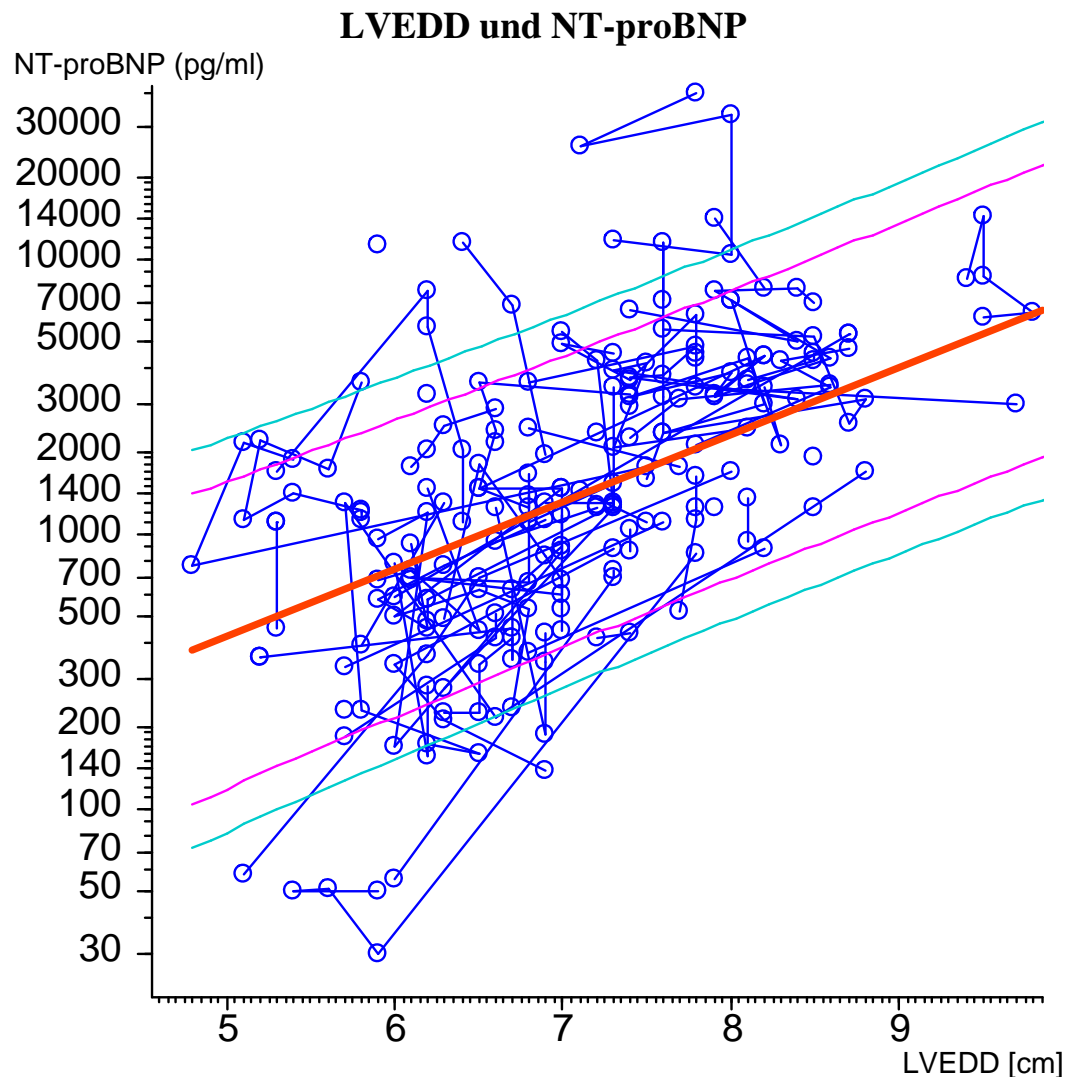
**Abbildung 12.** Serielle Regression der NYHA-Klasse und des Peptids NT-proBNP nach Implantation eines biventrikulären Defibrillators (CRT-ICD). Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren NYHA-Klasse man auf der x-Achse abliest, und deren NT-proBNP auf der y-Achse. Die y-Achse ist logarithmisch geteilt. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach JONES und BOADI-BOATENG dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 2.60 \pm 0.16$ ,  $\beta = 0.19 \pm 0.05$ ,  $p = 0.00028^{***}$ .

### 3.7.3 Echokardiographie und NT-proBNP

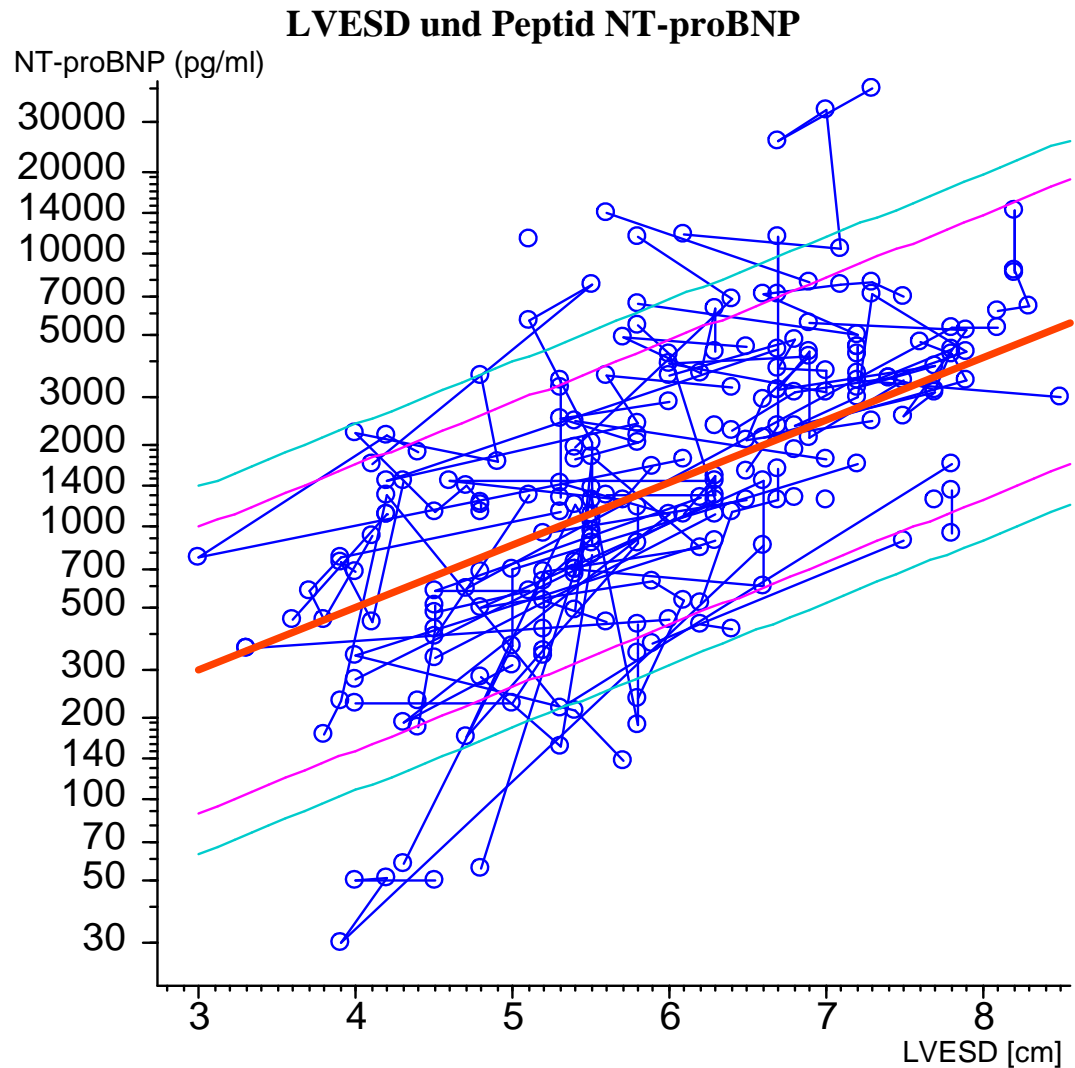
<b>Korrelation mit NT-proBNP</b>		
Werte vor der Implantation ICD	n	tau
	59	0.2289
	59	0.2428
	60	-0.1289
	58	-0.1713
	58	0.0359

***Tabelle 11.** Korrelation der Echokardiographie-Messungen direkt vor Implantation des ICDs mit dem aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptid (NT-proBNP).*

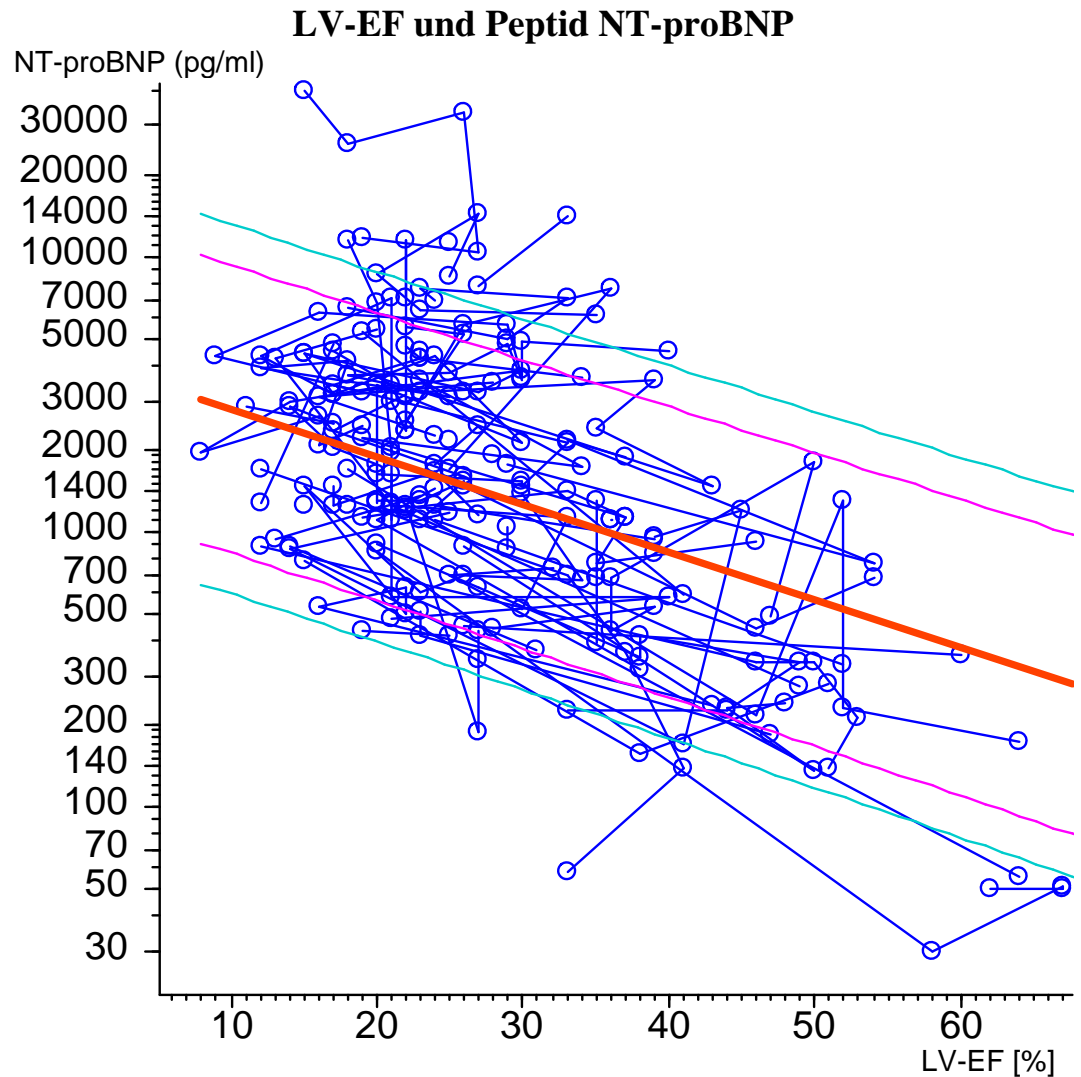
Je größer der endsystolische Durchmesser war, desto höher lag der Spiegel des NT-proBNP. Das Gleiche gilt in etwas schwächerer Ausprägung für den enddiastolischen Durchmesser (s. Abbildungen 13 und 14).



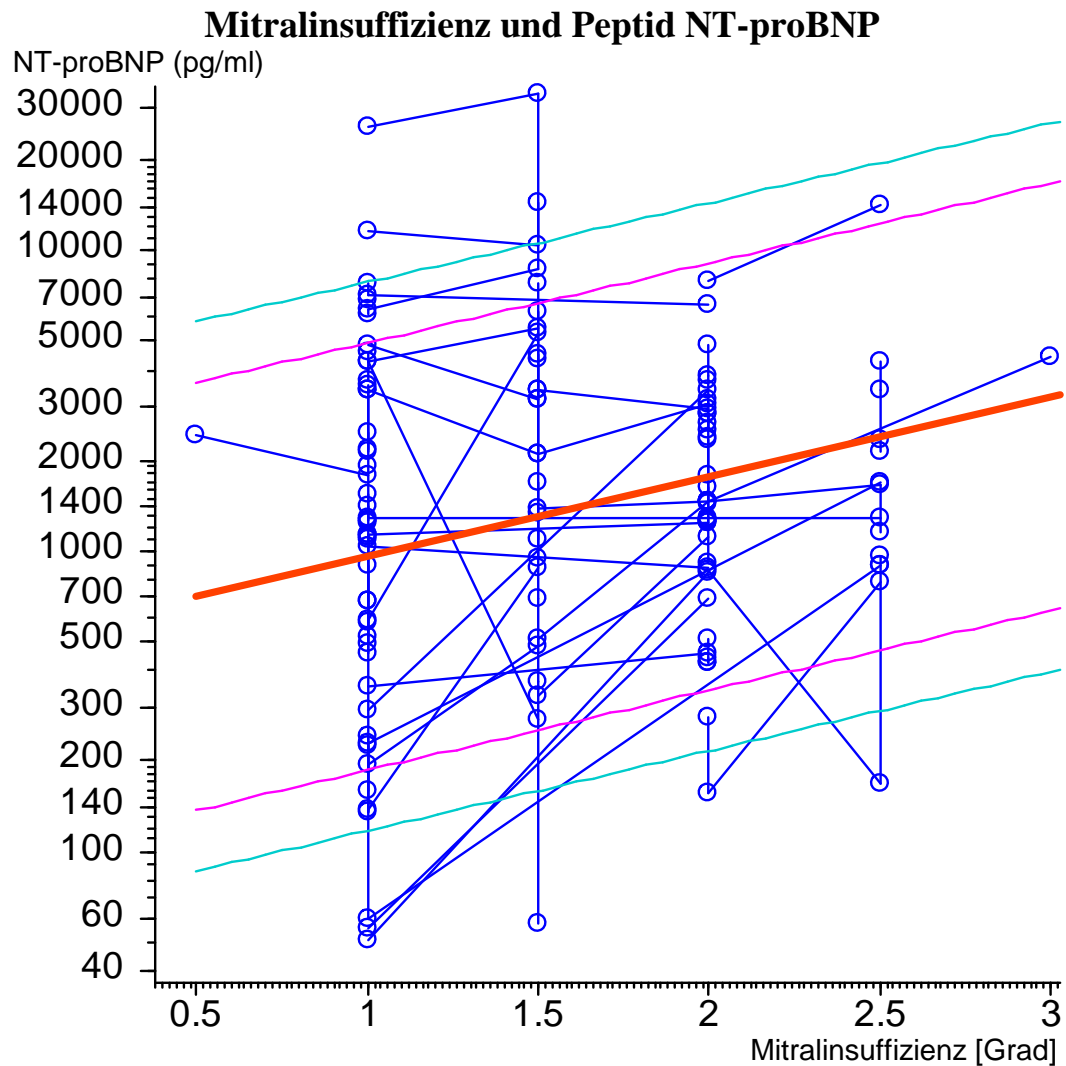
**Abbildung 13.** Serielle Korrelation des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids (NT-proBNP) mit dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD). Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren LVEDD man auf der x-Achse abliest, und deren NT-proBNP auf der y-Achse. Die y-Achse ist logarithmisch eingeteilt. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 1.42 \pm 0.26$ ,  $\beta = 0.24 \pm 0.04$ ,  $p < 0.00000005***$ .



**Abbildung 14.** Serielle Korrelation des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids (NT-proBNP) mit dem linksventrikulären systolischen Durchmesser (LVESD). Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren LVESD man auf der x-Achse abliest, und deren NT-proBNP auf der y-Achse. Die y-Achse ist logarithmisch eingeteilt. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 1.79 \pm 0.16$ ,  $\beta = 0.23 \pm 0.03$ ,  $p < 0.00000005^{***}$ .



**Abbildung 15.** Serielle Korrelation des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids (NT-proBNP) mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion [LV-EF]. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren LV-EF man auf der x-Achse abliest, und deren NT-proBNP auf der y-Achse. Die y-Achse ist logarithmisch eingeteilt. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 3.62 \pm 0.08$ ,  $\beta = -0.017 \pm 0.002$ ,  $p < 0.00000005^{***}$ .



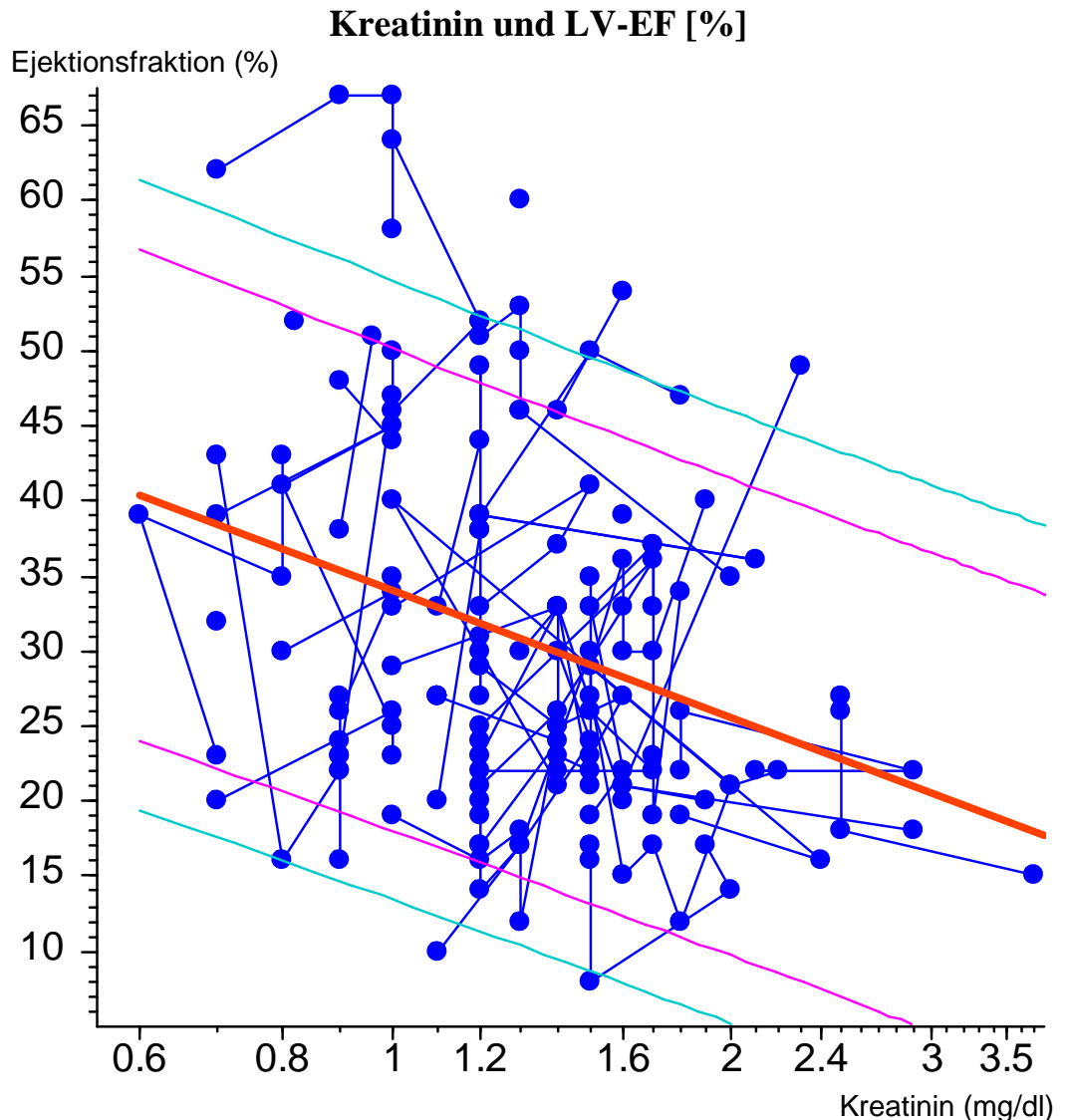
**Abbildung 16.** Serielle Korrelation des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids (NT-proBNP) mit dem Grad der Mitralinsuffizienz. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Grad der Mitralinsuffizienz man auf der x-Achse abliest, und deren NT-proBNP auf der y-Achse. Die y-Achse ist logarithmisch eingeteilt. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 2.72 \pm 0.14$ ,  $\beta = 0.26 \pm 0.08$ ,  $p = 0.0012^{**}$ .

### 3.8 Serumwerte.

Im Verlauf der Blutwerte war keine signifikante Veränderung zu erkennen, mit Ausnahme des GOT-Wertes.

Im Verlauf der Zeit nach der CRT-ICD-Implantation nahm GOT leicht, aber signifikant zu.

### 3.8.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion und Serum-Kreatinin



**Abbildung 17.** Serielle Regression des Serum-Kreatinins mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LV-EF). Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Serum-Kreatininwert man auf der x-Achse abliest, und deren LV-EF auf der y-Achse. Die x-Achse ist logarithmisch eingeteilt. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 34.1 \pm 1.52$ ,  $\beta = -28.3 \pm 8.0$ ,  $p = 0.00056^{***}$ .

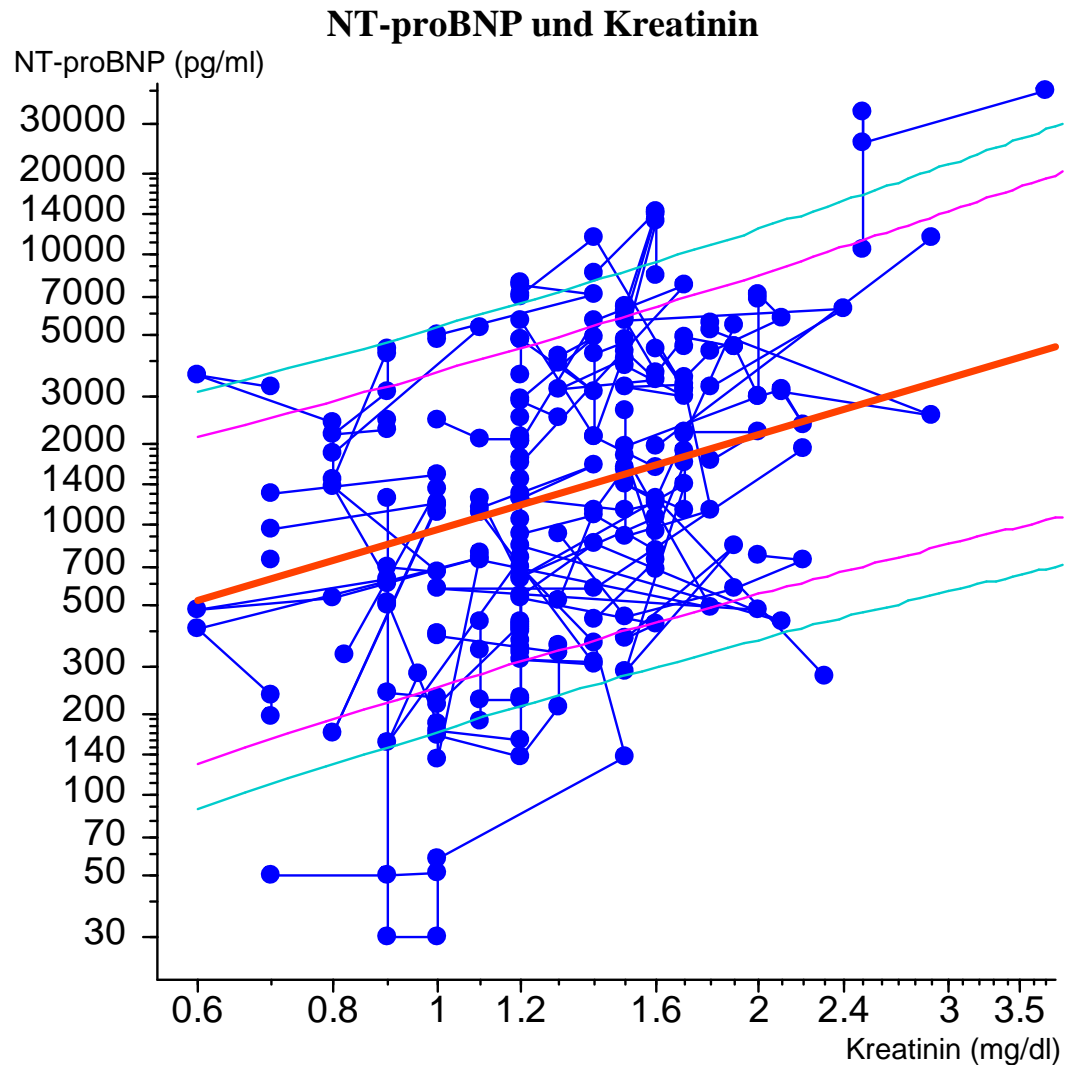


---

Ein Anstieg des Kreatinins ist mit einer Verminderung der EF verbunden (s. Abbildung 17).

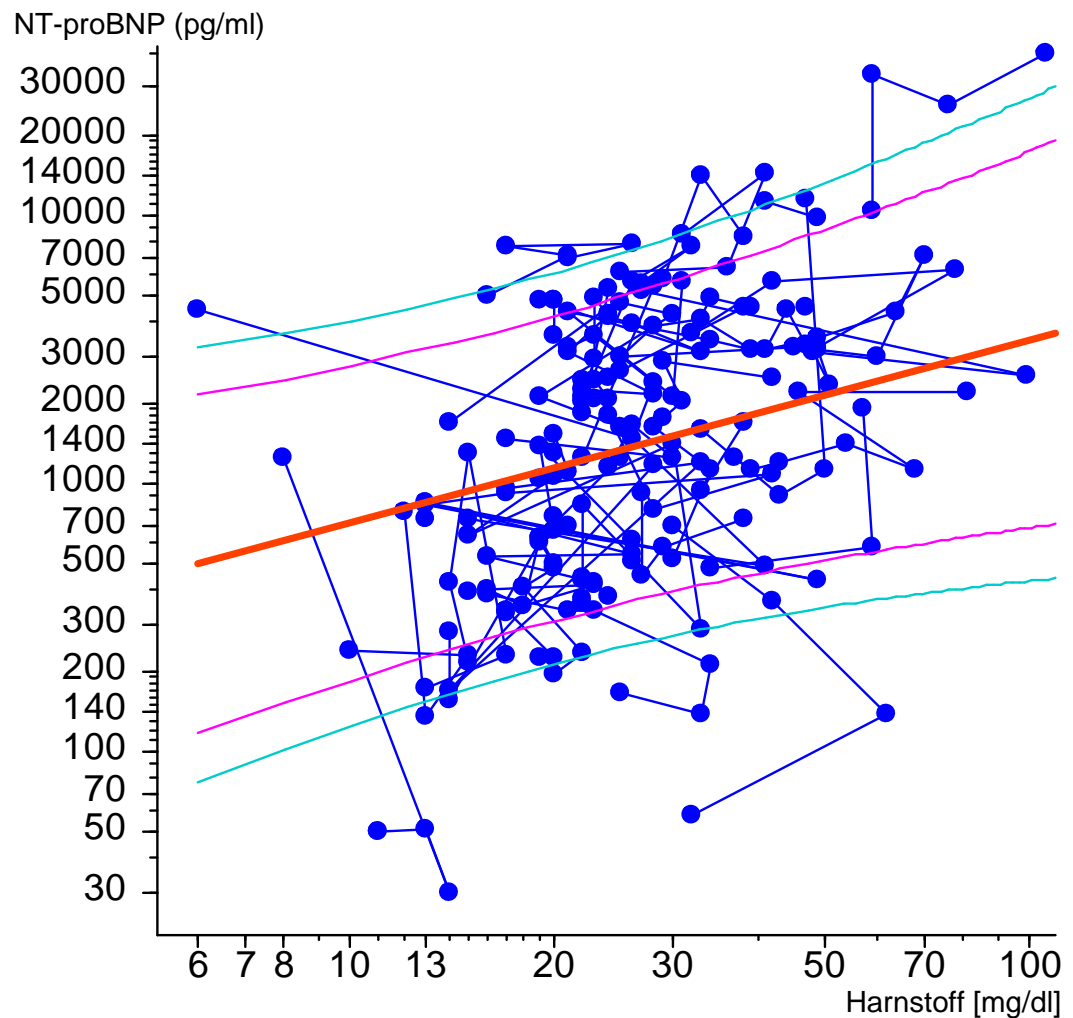
### **3.8.2 NT-proBNP und Serumwerte**

Der Anstieg des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids NT-proBNP korrelierte mit dem Anstieg des Kreatinins, des Serum-Harnstoffs und dem des  $\gamma$ GT.

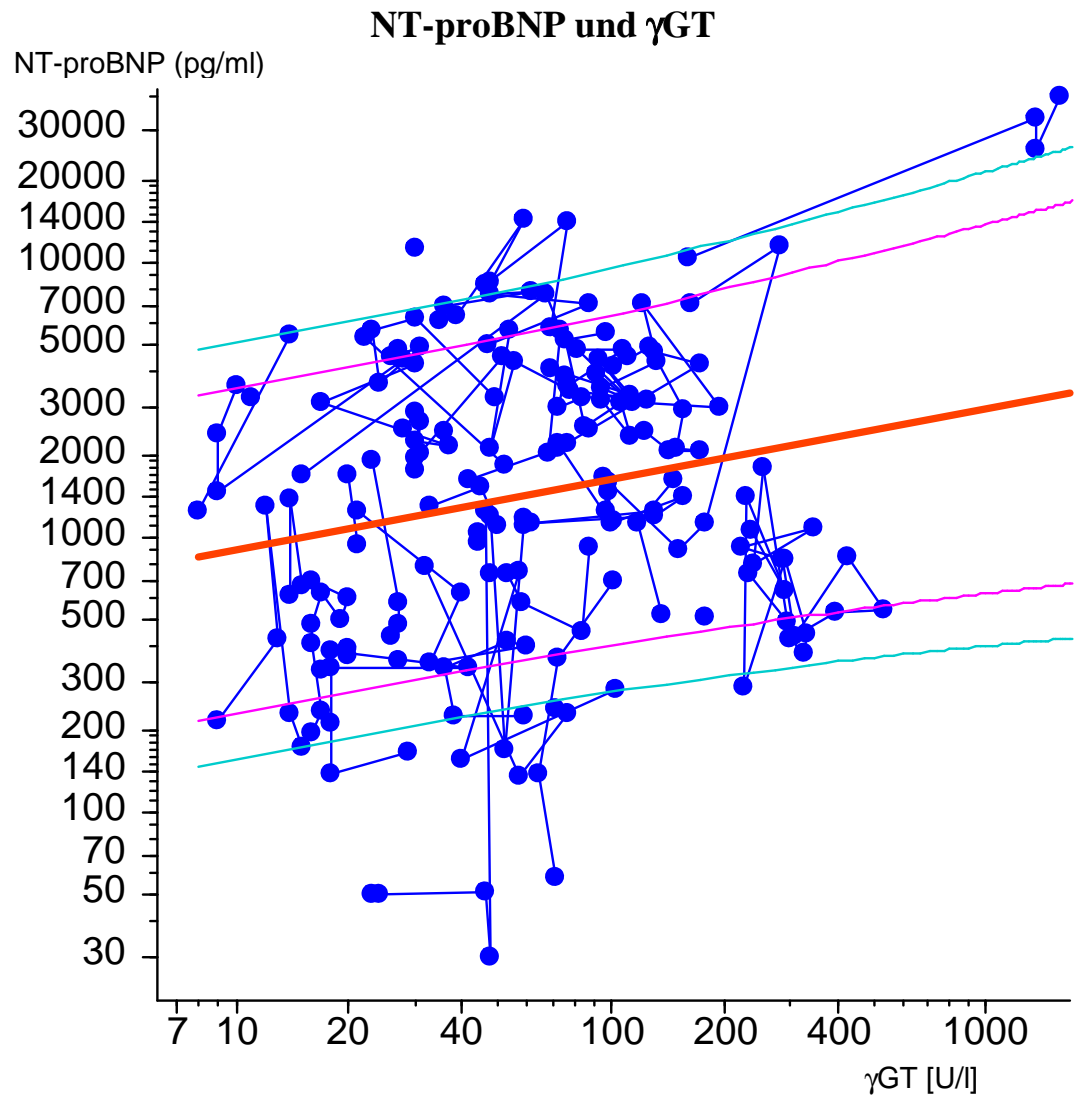


**Abbildung 18.** *Serielle Regression des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids (NT-proBNP) mit dem Kreatinin im Serum. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Kreatinin man auf der x-Achse abliest, und deren NT-proBNP auf der y-Achse. Beide Achsen sind logarithmisch eingeteilt. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 2.98 \pm 0.06$ ,  $\beta = 1.17 \pm 0.28$ ,  $p = 0.000041^{**}$ .*

### NT-proBNP und Harnstoff



**Abbildung 19.** *Serielle Regression des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids (NT-proBNP) mit dem Harnstoff im Serum. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren Harnstoff man auf der x-Achse abliest, und deren NT-proBNP auf der y-Achse. Beide Achsen sind logarithmisch eingeteilt. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 2.16 \pm 0.30$ ,  $\beta = 0.69 \pm 0.21$ ,  $p = 0.0016^{**}$ .*



**Abbildung 20.** *Serielle Regression des aminoterminalen B-type pro natriuretischen Peptids (NT-proBNP) mit dem  $\gamma$ GT im Serum. Jeder Punkt stellt eine Messung anlässlich einer der Nachuntersuchungen dar, deren  $\gamma$ GT man auf der x-Achse abliest, und deren NT-proBNP auf der y-Achse. Beide Achsen sind logarithmisch eingeteilt. Die Punkte eines Patienten sind durch eine Linie verbunden. Die dicke rote Linie stellt die gemeinsame Regressionsgerade nach Jones und Boadi-Boateng dar, die seitlichen Linien deren 90%- und 97%-Vertrauensbereich.  $\alpha = 2.69 \pm 0.20$ ,  $\beta = 0.26 \pm 0.12$ ,  $p = 0.029^*$ .*

### 3.9 Medikamente

Im Vorfeld der CRT-Implantation wurden alle Patienten medikamentös optimal eingestellt. Im Verlauf der Studie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Medikationen und der Entwicklung des NT-

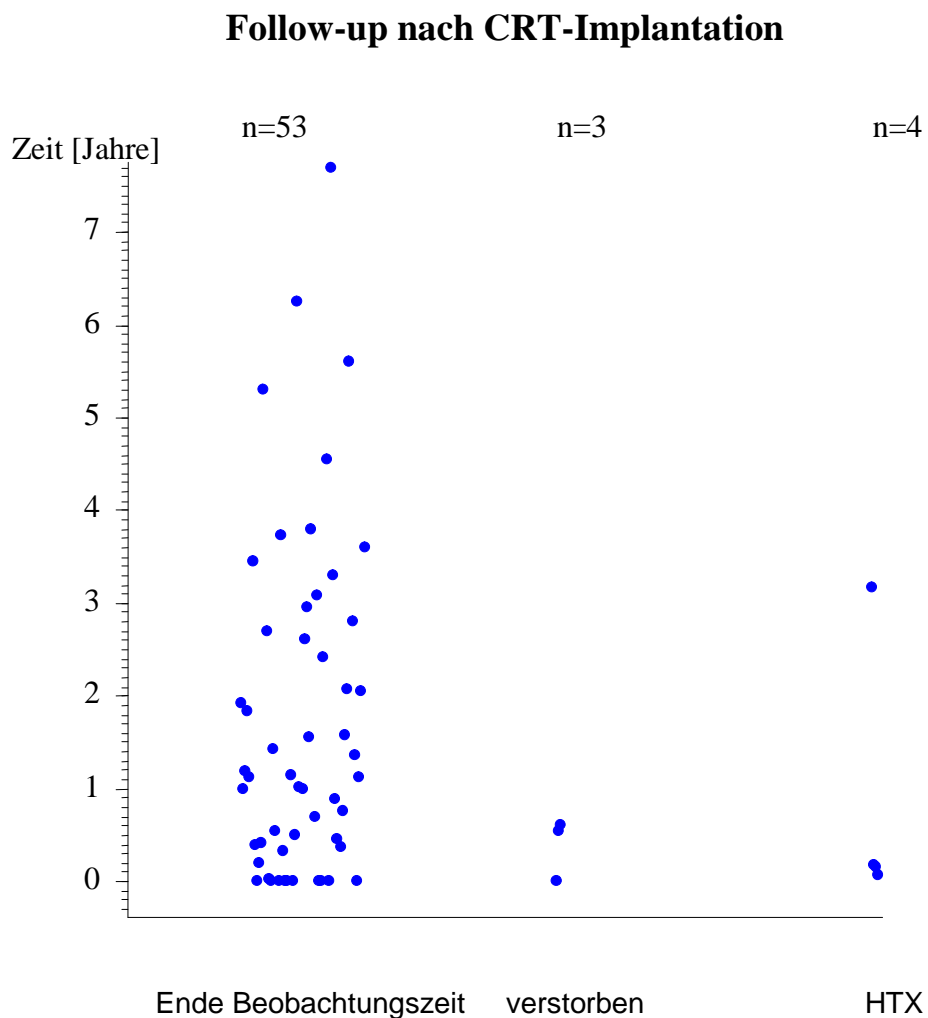
proBNP-Spiegels, der NYHA-Klasse oder der LV-EF (Medikationen s. Tabelle 12). Ein signifikanter Einfluss einer bestimmten Medikamentenkombination auf einen positiven postimplantatorischen Verlauf konnte nicht nachgewiesen werden.

Medikament		Anzahl	%
Betablocker	Nein	16	26.67%
	Wechselnd	3	5.00%
	Ja	30	50.00%
	Maximaldosis	11	18.33%
ACE-Hemmer	Nein	10	16.67%
	Wechselnd	3	5.00%
	Ja	23	38.33%
	Maximaldosis	24	40.00%
Diuretika	Nein	16	26.67%
	Wechselnd	3	5.00%
	Ja	41	68.33%
Diuretika, kaliumsparend	Nein	20	33.33%
	Wechselnd	3	5.00%
	Ja	37	61.67%
Digitalis	Nein	24	40.00%
	Wechselnd	3	5.00%
	Maximaldosis	33	55.00%
Statine	Nein	30	50.00%
	Wechselnd	3	5.00%
	Ja	27	45.00%
Amidarone	Nein	44	73.33%
	Wechselnd	1	1.67%
	Ja	15	25.00%
ASS	Nein	43	71.67%
	100 mg	16	26.67%
	200 mg	1	1.67%

**Tabelle 12.** *Medikamente, Anzahl und Prozentsatz der Patienten.*

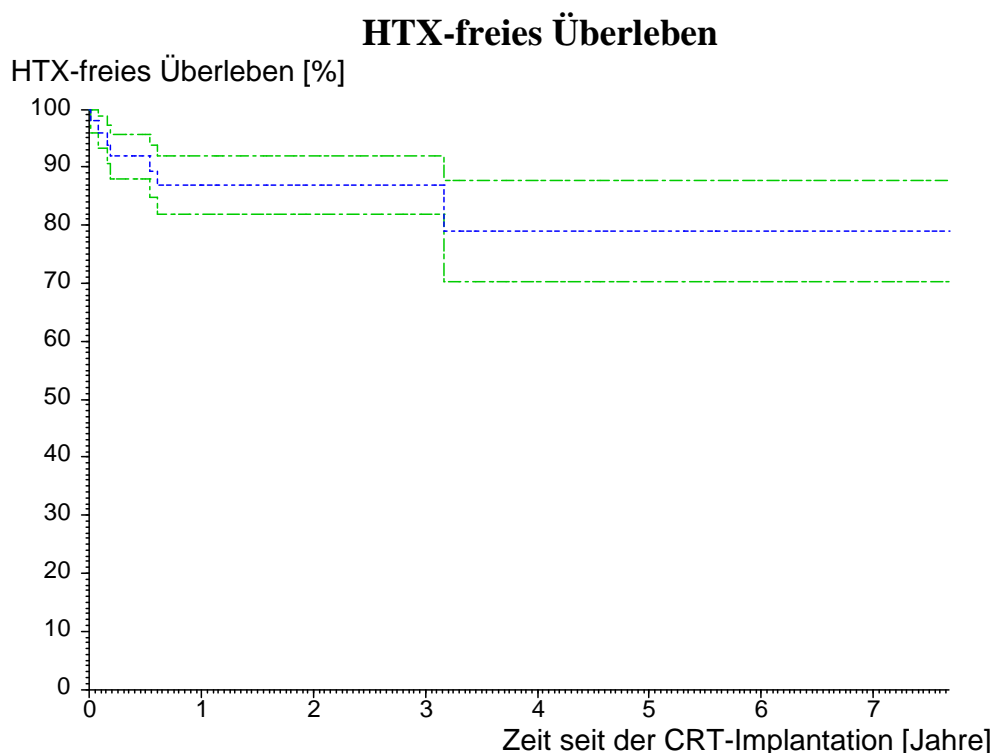
### 3.10 Überleben

Drei Patienten (5%) verstarben im Verlauf nach der CRT-Implantation und bei vier Patienten (7%) wurde eine Herztransplantation nötig. Um die Zeit bis zum Versagen des CRTs zu beschreiben, wurde eine Überlebensstatistik nach Kaplan und Meier gerechnet.



**Abbildung 21.** Nachbeobachtungsintervall seit der CRT-Implantation, getrennt nach Ereignis zu dieser Zeit. HTX = Herztransplantation.

Auffallend ist, dass die Patienten, die verstorben sind, innerhalb des ersten Jahres verstarben. Ebenso verschlechterte sich der Zustand bei drei der vier Patienten, die transplantiert wurden, innerhalb des ersten Jahres.



**Abbildung 22.** HTX-freies Überleben. Prozentsatz der CRTs, die zu der angegebenen Zeit noch in Funktion waren. Schätzung nach Kaplan und Meier. Die mittlere blaue Linie stellt die geschätzte Überlebensrate dar, die begleitenden grünen Linien deren 68%-CI.

Zeit seit Op	Anzahl	Funkt.-Rate	P-Str	P+Str
0	60	100.0 %	-	-
2 Monate	46	93.9 %	90.5 %	97.3 %
1 Jahr	30	86.9 %	81.9 %	91.9 %
2 Jahre	19	86.9 %	81.9 %	91.9 %
5 Jahre	4	79.0 %	70.2 %	87.8 %

**Tabelle 13.** HTX-freies Überleben nach CRT seit Implantation für alle  $n = 60$  Patienten. Als Versagen gilt Herztransplantation oder Herztod des Patienten.

In diesem Kollektiv funktionierte der CRT bei 80% der Patienten noch mindestens fünf Jahre nach der Implantation.

### **3.10.1 Demographie und Überleben**

Es war kein Zusammenhang zwischen dem HTX-freien Überleben nach CRT-Implantation und Geschlecht oder Alter der Patienten zu erkennen.

### **3.10.2 Kardiale Grunderkrankung und Überleben**

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im postoperativen HTX-freien Überleben zwischen den unterschiedlichen Anamnesen (Bypass, Antitachykardie-Op, Klappen-Op usw.).

### **3.10.3 Operationsanamnese und Überleben**

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im HTX-freien Überleben zwischen der NIDCM- und der ICM-Gruppe.



## **4 Diskussion**

In der vorliegenden Studie wurden 60 Patienten, die einer biventrikulären ICD-Implantation unterzogen wurden, in der Zeit von Januar 2002 bis Januar 2006 untersucht. Alle Patienten litten zuvor unter einer hochgradigen kardialen Dysfunktion mit nachgewiesener intrakardialer Asynchronie und stark eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion. Vor Beginn der Studie (präoperativ) wurden alle Studienteilnehmer auf die zwingende Notwendigkeit einer CRT-ICD-Implantation hin untersucht.

Gegenstand der vorliegenden Untersuchung war es, das myokardiale Erholungspotenzial nach biventrikulärer ICD-Implantation zu untersuchen.

Als potenzieller Marker der myokardialen Erholung wurde das natriuretische Peptid NT-proBNP mit den klinischen Befunden korreliert. Eine direkte Korrelation von NT-proBNP mit dem myokardialen Erholungspotenzial wurde als Hypothese aufgestellt.

Dabei richtete sich der Fokus der durchgeführten Studie zum einen auf die Bedeutung der NT-proBNP-Konzentration im Blutplasma für die Indikationsstellung zur biventrikulären ICD-Implantation, zum anderen sollte untersucht werden, welches klinische Ergebnis anhand des NT-proBNP-Wertes erwartet werden kann.

Des Weiteren war es Gegenstand der vorliegenden Studie, die Risikostratifizierung nach einer biventrikulären ICD-Implantation mit den definierten Endpunkten Versagen der CRT-Therapie sowie Mortalitätsrate in Abhängigkeit von NT-proBNP zu untersuchen.

### **4.1 CRT-Therapie**

Die vorliegende Untersuchung zeigte, dass Patienten mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion von einer biventrikulären ICD-Implantation profitierten.

Drei Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum nach der ICD-Implantation, was einer Quote von fünf Prozent entspricht und sich mit den Ergebnissen von Haywood (13) deckt, der eine Mortalitätsrate von 7,5 Prozent nach 7,5 Monaten angibt. Zu ähnlichen Werten kamen Sander et al. (37), die bei Patienten mit

linksventrikulärer Schrittmachertherapie eine Überlebensrate nach einem Jahr mit 93%, nach zwei Jahren mit 88% angeben. Kindermann et al. (15) geben in Ihrer Studie eine Überlebensrate von 91% an.

Cleland et al. (7) konnten in der CARE-HF-Studie ebenso wie Bristow et al. in der COMPANION-Trial (3) eine signifikante Reduktion der Gesamtsterblichkeit durch die CRT-Therapie zeigen. Es konnte eine 36%ige relative Risikoreduktion erzielt werden. Cleland et al. (7) kamen in Ihrer CARE-HF-Studie zudem zu dem Ergebnis, dass es sich bei der ICD-Implantation um eine äußerst wirtschaftliche Therapieform handelt. Weitere Studien müssen zeigen, welche messbaren und reproduzierbaren Vorteile gegenüber dem isolierten linksventrikulären Pacing erzielt werden können. Gerade auch im Hinblick auf die Kosten/Nutzen-Relation in Zeiten knapper werdender finanzieller Ressourcen.

Während des Untersuchungszeitraums verschlechterte sich der Zustand in der aktuellen Studie von vier Patienten dermaßen, dass eine Herztransplantation notwendig wurde.

Ein Jahr nach der CRT-Implantation waren noch 87% der CRT-Systeme in situ, nach fünf Jahren noch 80%.

Klinisch zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Herzfunktion nach biventrikulärer ICD-Implantation. Diese spiegelte sich in einer Verbesserung der NYHA-Klasse wider. Zum Operationszeitpunkt betrug diese im Mittel  $3,0 \pm 0,35$  (Median 3,0). Nach einem Jahr noch  $2,5 \pm 0,65$  (Median 2,0) und nach zwei Jahren  $2,25 \pm 0,71$  (Median 2,0).

Hierbei stellte sich heraus, dass sich der klinische Zustand der Patienten älter als 65 Jahre signifikant stärker verbesserte. Pro Jahr konnte bei diesem Patientenkollektiv eine durchschnittliche Abnahme der NYHA-Klasse um 0,405 festgestellt werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Gasparini et al. (10), die ebenfalls ein signifikantes Absinken der NYHA-Klasse beobachten konnten.

Braun et al. (2) geben die NYHA-Klasse vor biventrikulärer Resynchronisationstherapie mit 3,1 an, nach einem Jahr ist diese signifikant auf 2,2 gesunken, nach zwei Jahren lag sie bei 2,1. Eine andere Untersuchung (37) gibt einen NYHA-Wert von 3,1 an, nach sechs Monaten verbesserte sich der Wert im Mittel auf 2,1.

Für eine Non-Responder-Gruppe (keine signifikante Verbesserung der LV-EF und der NYHA-Klasse) wird der präoperative NYHA-Wert mit 3,0 angegeben, auch sechs Monate nach durchgeführter Resynchronisationstherapie blieb dieser unverändert hoch. Diese Ergebnisse deckten sich mit der Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Diese stieg innerhalb eines halben Jahres bei dem Gesamtkollektiv signifikant an, bei der Non-Responder-Gruppe konnte keine Verbesserung nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Studie konnte ebenso ein signifikanter Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion einhergehend mit einem Absinken der NYHA-Klasse beobachtet werden. Ein präoperativer Unterschied zwischen Respondern und Non-Respondern lag nicht vor. Somit decken sich die Ergebnisse mit vorausgegangenen Untersuchungen, bei denen eine Prognose über das Überleben einzelner Patienten alleine anhand dieser Parameter nur schwer möglich ist.

Die Parameter LVESD und LVEDD nahmen signifikant ab. LVEDD betrug vor der Resynchronisationstherapie  $7,1 \pm 0,9$  cm (LVESD  $5,98 \pm 1,0$  cm). Nach einem Jahr verbesserten sich die Parameter auf  $6,76 \pm 1,0$  cm (LVESD  $5,4 \pm 0,7$  cm), nach zwei Jahren auf  $6,58 \pm 1,1$  cm (LVESD  $5,27 \pm 0,8$  cm). Dieses entspricht dem positiven Remodelling des linken Ventrikels durch die CRT-Therapie, das auch in der CARE-HF- und COMPANION-Studie (3, 7) beschrieben werden konnte. Im gleichen Zeitraum stieg jedoch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion signifikant an, die NYHA-Klasse nahm signifikant ab.

Gasparini et al. (10) konnten eine signifikante Reduktion des LVESD beobachten. Auch hier verbesserten sich sowohl die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als auch die NYHA-Klasse signifikant.

Über eine Verbesserung der Ejektionsfraktion nach einer biventrikulären ICD-Implantation wurde bereits in früheren Untersuchungen berichtet.

In der vorliegenden Studie konnte ebenso eine signifikante Erhöhung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nachgewiesen werden.

Diese nahm signifikant von  $21,8 \pm 6,4\%$  auf  $33,22 \pm 13,7\%$  ein Jahr post implantationem zu, nach zwei Jahren betrug sie durchschnittlich  $37 \pm 14,9\%$ . Kindermann et al. (15) konnten bei einem Patientenkollektiv mit einer durchschnittlichen LV-EF von 26,1% eine Verbesserung der Auswurfleistung auf

34,8% drei Monate nach CRT-Implantation nachweisen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Studien. Sander et al. (38) stellten ebenfalls eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion von ursprünglich 24% auf 34% sechs Monate nach CRT-Implantation fest.

## **4.2 Myokardiale Regeneration und die Bedeutung von NT-proBNP**

Über ein Absinken der NT-proBNP-Konzentration nach Implantation eines CRT-Systems wurde bereits in früheren Untersuchungen berichtet (2, 5, 12). Die vorliegende Studie konnte ebenso ein signifikantes Absinken nach CRT-Implantation nachweisen. Dabei zeigte sich, dass die Operationsanamnese (z.B. Zustand nach vorheriger Operation) keinen Einfluss auf den postoperativen Verlauf des NT-proBNP-Spiegels hatte. Der Wert bei voroperierten Patienten nahm zwar etwas weniger ab, dies war jedoch nicht signifikant ( $p=0,068$ ).

Weder der Verlauf noch die NT-proBNP-Konzentration vor der Implantation konnten mit den Vorerkrankungen oder der Anamnese der Patienten in Korrelation gebracht werden. Auch zwischen den beiden Gruppen (ICM/NIDCM) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,74$ ).

Der Ausgangswert der Patienten mit NIDCM lag 1000 pg/ml über dem der Patienten mit ICM. Dies war jedoch durch einige Ausreißerwerte begründet. Im Vergleich der geometrischen Mittel zeigte sich eine Differenz von 300 pg/ml, was keinen signifikanten Unterschied darstellte.

Braun et al. (2) beobachteten ein rasches Absinken des NT-proBNP-Levels nach Beginn des biventrikulären Pacings. Der positive Effekt zeigte sich bereits einen Monat post OP und hielt auch nach einem Jahr an. Nach zwei Jahren konnte keine positive Veränderung mehr gegenüber dem präoperativen NT-proBNP-Spiegel festgestellt werden. Parameter wie NYHA-Klasse oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigten hingegen eine kontinuierliche Verbesserung in dem zweijährigen Beobachtungszeitraum. Braun et al. (2) stellen daher die Vermutung auf, dass NT-proBNP seine Aussagekraft als Marker im längerfristigen Monitoring verliert.

In der vorliegenden Studie nahm die Markerkonzentration im ersten Jahr post CRT-Implantation ebenfalls signifikant ab. Betrachtet man den Median, ist ein

Ansteigen der Konzentration innerhalb des zweiten Jahres nicht nachzuweisen und die NT-proBNP-Werte bleiben konstant auf reduziertem Niveau.

Andere Untersuchungen konnten ebenfalls ein Sinken des NT-proBNP-Spiegels einhergehend mit einer Verbesserung anderer klinischer und echokardiographischer Parameter nachweisen (5, 12).

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der NYHA-Klasse und der Konzentration von NT-proBNP. Zum Operationszeitpunkt lag die NYHA-Klasse im Mittel bei  $3,06 \pm 0,35$ , um im Verlauf der folgenden 24 Monate auf  $2,25 \pm 0,71$  abzusinken. Andere Autoren (12) kommen in ihren Studien zu ähnlichen Ergebnissen. Bei Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz zeigte sich nach operativer Korrektur des Herzfehlers in der Responder-Gruppe ein Absinken der NYHA-Klasse sowie eine signifikante Reduktion der NT-proBNP-Konzentration. Die beiden Parameter zeigten in der Non-Responder-Gruppe keine Veränderung. Das Überleben nach kardialer Resynchronisationstherapie der Patienten von Braun et al. (2) deckt sich ebenfalls mit den Werten der vorliegenden Studie. Auch hier zeigte sich der direkte Zusammenhang von NT-proBNP und NYHA-Klasse.

Rothenburger et al. (34, 35) untersuchten eine mögliche prognostische Bedeutung des Hormons bei chronisch Herzkranken. Sowohl in der Gruppe der Patienten mit NIDCM als auch in der Gruppe mit ICM konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des NT-proBNP-Wertes und der NYHA-Klassifikation nachgewiesen werden. Bemerkenswert dabei ist, dass Patienten mit einer niedrigen NYHA-Einstufung (I und II) nicht nur einen niedrigen mittleren NT-proBNP-Wert aufwiesen, sondern dass in diesen Gruppen auch nur eine geringe Standardabweichung besteht und keine extremen Ausreißerwerte zu finden sind. In den NYHA-Gruppen III und IV zeigen sich hingegen hohe Standardabweichungen und extreme Ausreißerwerte, die eine Einteilung der Patienten in NYHA-Gruppen anhand des NT-proBNP-Wertes nur bedingt möglich machen. Diese hohen Standardabweichungen konnten auch in der hier vorliegenden Studie beobachtet werden.

Des Weiteren konnten wir einen Zusammenhang zwischen LVEDD und etwas schwächer der LVESD und der Höhe des NT-proBNP-Spiegels feststellen. Mit zunehmender Höhe wurde auch ein größerer Durchmesser des linken Ventrikels gemessen. Unter kardialer Resynchronisation und somit gesteigerter

Kontraktionsfähigkeit des Myokards wurden bei niedrigen NT-proBNP-Werten auch niedrigere Werte des LVEDD und LVESD gemessen. Auch in anderen Studien konnte dies nachgewiesen werden (35, 11, 12, 2).

Eine weitere Korrelation des NT-proBNP-Wertes mit den ausgewerteten Parametern zeigte sich bei der Betrachtung der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Diese verbesserte sich unter der CRT-Therapie in 24 Monaten um 70%. Auch hier spiegelten sich geringe NT-proBNP-Werte in einer signifikant verbesserten linksventrikulären Ejektionsfraktion wider. Andere Studien kamen zu dem gleichen Ergebnis (34, 35, 28).

Des Weiteren zeigten sich mit zunehmender Mitralklappeninsuffizienz ebenfalls hohe NT-proBNP-Werte. Diese Beobachtung wurde auch schon von Harm et al. (12) beschrieben.

NT-proBNP stellte in der vorliegenden Studie einen signifikanten Marker der myokardialen und somit auch der klinischen Regeneration der Patienten dar. Die Verlaufskontrolle dieses Wertes auch im Vergleich mit den anderen untersuchten Parametern gab wesentliche Hinweise auf das myokardiale Erholungspotenzial nach biventrikulärer ICD-Implantation.

Die Hypothese, dass NT-proBNP einen geeigneten Parameter der myokardialen Erholung darstellt, wurde von den Ergebnissen bestätigt. Dennoch konnte im Vergleich der präoperativen NT-proBNP-Werte mit den postoperativen Werten keine Vorhersage über das postoperative langfristige HTX-freie Überleben einzelner Patienten getätigt werden.

### **4.3 Unterschiede in der Medikation**

Die positive Auswirkung einer CRT-Therapie bei Patienten mit stark eingeschränkter Pumpfunktion des Herzens wurde bereits in früheren Studien untersucht. Fragestellung der vorliegenden Arbeit war es, ob im Vorfeld einer kardialen Resynchronisationstherapie eine Prognose über das postoperative HTX-freie Überleben möglich ist und welche Patienten von dieser Therapie profitieren. Knapp signifikant ( $p=0,034$ ) war hierbei die Veränderung der NYHA-Klasse zwischen den beiden Patientengruppen (NIDCM/ICM) im postoperativen Verlauf. Bei Betrachtung der Medikationen zeigte sich bei den Patienten, bei denen

präoperativ keine ACE-Hemmer verabreicht werden konnten, postoperativ ein signifikant stärkeres Absinken der NYHA-Klasse.

Ebenso wiesen die Patienten einen signifikant stärkeren Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion auf, denen die Zieldosis an  $\beta$ -Blockern verabreicht wurde. Wurde die Zieldosis nicht verabreicht, zeigte sich postoperativ ebenfalls ein signifikanter Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion. Dieser fiel jedoch geringer aus.

Gundogdu et al. (11) untersuchten den Einfluss von  $\beta$ -Blockern auf den Serumspiegel von NT-proBNP bei einem Patientenkollektiv mit schwerer Herzinsuffizienz. Drei Monate nach Therapiebeginn konnte ein signifikantes Absinken der NT-proBNP-Konzentration nachgewiesen werden. Gleichzeitig nahmen sowohl der LVESD und der LVEDD ab, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion signifikant zu.

#### **4.4 NT-proBNP als Marker der Risikostratifizierung**

In der vorliegenden Arbeit konnte eine signifikante Korrelation zwischen NT-proBNP und anderen kardiologischen Parametern nachgewiesen werden. Die Höhe des Risikos, ein definiertes Ereignis zu entwickeln, ließ sich anhand des NT-proBNP-Wertes nicht nachweisen. In Abhängigkeit von der Konzentration im postoperativen Verlauf konnte sich NT-proBNP nicht als signifikanter Prädiktor der Studienendpunkte Sterblichkeit, Re-Intervention und klinischer Verlauf der Herzinsuffizienz erweisen. Eine Unterteilung des Patientenkollektivs im postoperativen ereignisfreien Überleben in eine Responder- und eine Non-Responder-Gruppe zeigte keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die definierten Endpunkte. Patienten mit NT-proBNP-Konzentrationen oberhalb des Medians wiesen nicht signifikant häufiger das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses auf. In der retrospektiven Betrachtung der operativen Daten konnte kein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der NT-proBNP-Gruppe gefunden werden.

Die Unterschiede in der Art der Grunderkrankung (nicht ischämische dilatative Kardiomyopathie, ischämische Kardiomyopathie) zeigten keinen Einfluss auf das Erholungspotenzial und damit auch nicht auf das Risiko eines unerwünschten Ereignisses bei persistierend erhöhten NT-proBNP-Werten postoperativ. Weitere

Studien müssen zeigen, welchen Stellenwert eine Bestimmung der NT-proBNP-Konzentration in der postoperativen Nachsorge einnehmen kann.

Wie bereits erwähnt konnte die Korrelation erhöhter NT-proBNP-Werte in früheren Studien im Zusammenhang mit anderen echokardiographischen und klinischen Parametern nachgewiesen werden. In dieser Studie wurde die Bedeutung von NT-proBNP auf das myokardiale Erholungspotenzial nach biventrikulärer ICD-Implantation und eine mögliche Risikostratifizierung anhand des Serumspiegels untersucht. Der Einsatz von NT-proBNP auf diese Fragestellung wurde bisher noch nicht untersucht. Berichtet wurde, dass die NT-proBNP-Konzentration abhängig von einer Herzinsuffizienztherapie beeinflusst werden kann. Bei einer optimierten Herzinsuffizienztherapie konnte so eine rasche Senkung der NT-proBNP-Konzentration gezeigt werden. Dennoch war es nicht möglich, mit Hilfe der präoperativen Werte eine Prognose über das postoperative ereignisfreie Überleben zu erstellen.

Die Ergebnisse legen dennoch den Schluss nahe, Patienten mit weiterhin erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen während der postoperativen Nachsorge in engeren Abständen zu untersuchen.

Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass NT-proBNP als ein Marker der Risikostratifizierung bei Patienten mit CRT-Systemen in Frage kommt. Welche Aussagekraft hierbei die absolute Höhe des NT-proBNP-Levels besitzt, müssen weitere Studien klären.

NT-proBNP konnte als ein noch relativ neuer Marker des myokardialen Erholungspotenzials etabliert werden. Als Parameter der Risikoeinschätzung nach CRT-Systemimplantation zeigte sich NT-proBNP mit Einschränkungen.

#### **4.5 Zusammenfassung**

Bei Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und einer ventrikulären Asynchronie stellt die Implantation eines biventrikulären ICD-Systems eine effiziente Behandlungsform dar. Zur Beurteilung des Therapieverlaufs zeigte sich NT-proBNP als ein wichtiger Parameter in der Nachsorge. Eine herausragende Rolle des Markers NT-proBNP bei der Entscheidungsfindung zur Implantation eines biventrikulären ICD-Systems bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und ventrikulärer Asynchronie konnte nicht nachgewiesen werden. Als Parameter



---

der Risikoeinschätzung nach CRT-Systemimplantation zeigte sich NT-proBNP mit Einschränkungen.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B: B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392–2397.
2. Braun MU, Rauwolf T, Zerm T, Schulze M, Schnabel A, Strasser RH: Long term biventricular resynchronisation therapy in advanced heart failure: effect on neurohormones. *Heart* 2005; 91: 601-605.
3. Bristow MR, Feldmann AM, Saxon LA: Heart failure management using implantable devices for intraventricular resynchronization: Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Chronic Heart Failure (COMPANION) Trial. *J Card Fail* 2000; 6: 276-285.
4. Buser P: *SWISS Med WKLY*, 2002
5. Cerrahoglu M, MD, Iskesen, I, MD, Tekin, C, MD, Onur E, MD\*; Yildirim F, MD, Sirin BH, MD: N-Terminal ProBNP Levels Can Predict Cardiac Failure After Cardiac Surgery. *Circ J* 2007; 71: 79–83.
6. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, Gras D, et al.: The Care-HF Study (Cardiac Resynchronisation in Heart Failure): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Fail.* 2001; 3: 481-489.
7. Conaway DG, Sullivan R, McCullough PA: Improved symptoms, physical limitation, and self-efficacy after resynchronization in a patient with heart failure and a prolonged QRS duration. *Rev Cardiovasc Med* 2004; 5: 53-57.
8. Crerar-Gilbert A, Dewhurst, A, Barnes, SC: Serum n-terminal pro brain natriuretic peptide (ntprobnp) in perioperative cardiac surgical patients. *Critical Care* 2001; 5 (Suppl 4): 1

- 
9. DeLemos 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: 1014-1021.
10. Gasparini M, MD, Auricchio A, MD, PHD, Regoli F, MD, Fantoni C, MD, Kawabata M, MD, Galimberti P, MD, Pini D, MD, Ceriotti C, MD, Gronda E, MD, Klersy C, MD, MSC, Fratini S, MD, Klein HH, MD: Four-Year Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy on Exercise Tolerance and Disease Progression *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 734–43.
11. Gundogdu F, MD, Bozkurt E, MD, Kiziltunc A, MD, Sevimli S, MD, Arslan S, MD, Gurlertop Y, MD, Senocak H, MD, Karakelleoglu S, MD: The Effect of Beta-Blocker (Carvedilol) Therapy on N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels and Echocardiographic Findings in Patients with Congestive Heart Failure. *ECHOCARDIOGRAPHY*, Volume 24, No 2, February 2007.
12. Harm HH Feringa; Poldermans D, Klein P, Braun J, Klautz RJM, Domburg RT van, Laarse A van der, Wall EE van der, Dion RAE, Bax JJ: Plasma natriuretic peptide levels reflect changes in heartfailure symptoms, left ventricular size and function after surgical mitral valve repair. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23: 159–165.
13. Haywood G: Biventricular pacing in heart failure: update on results from clinical trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 292-297.
14. Hernandez Madrid A, Miguelanez Diaz M, Escobar Cervantes C, Blanco Tirados B, Marin I, Bernal E, Zamora J, Cordova Gonzalez FJ, Alfonso Perez M, Limon L, Gonzalez Rebollo JM, Moya Mur JL, Moro C: Usefulness of brain natriuretic peptide to evaluate patients with heart failure treated with cardiac resynchronization. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 299-305.
15. Kindermann M, Hennen B, Jung J, Geisel J, Böhm M, Fröhlig G: Biventricular Versus Conventional Right Ventricular Stimulation for Patients

---

With Standard Pacing Indication and Left Ventricular Dysfunction: The Homburg Biventricular Pacing Evaluation (HOBIPACE). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 1927-1937.

16. Latini R, Masson S, Anand I, Judd D, Maggioni A, Chiang Y, Bevilacqua M, Salio M, Cardano P, Dunselman P, Holwerda N, Tognoni G, Cohn J: Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106: 2454–2458.

17. Lee S, Stevens T, Sandberg S, Heublein D, Nelson S, Jougasaki M, Redfield M, Burnett J: The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 149–154.

18. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321-328.

19. Lloyd-Jones DM: The risk of congestive heart failure: sobering lessons from the Framingham Heart Study. *Curr Card Reports* 2001; 3: 184-190.

20. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F, Riegger GA, Schunkert H: Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000; 18: 1121–1128.

21. Luchner A, Hengstenberg C, Loewel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger G, Schunkert H, Holmer S: N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardiorenal function. *Hypertension* 2002; 39: 99–104.

22. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger G: Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik, *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 100, Heft 50, 12. Dezember 2003.

- 
- 23 Matsushita K, Ishikawa T, Sumita S, Kobayashi T, Ogawa H, Inoue N, Matsumo K, Taima M, Nakazawa I, Sugano T, Ishigami T, Uchino K, Kimura K, Umemura S: Improvement of central sleep disordered breathing with severe congestive heart failure by biventricular pacing therapy: a case report. *J Cardiol* 2006; 47: 25-30.
24. Mc Donagh TA, Holmer S, Raymund I, Dargie H, Hildebrant P, Luchner A: NT-pro-BNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (5, Suppl. A): 1013–1080 (Abstract).
25. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H, et al.: Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy. Evidence for brain natriuretic peptide as an „emergency“ cardiac hormone against ventricular overload. *J Clin Invest* 1995; 96: 1280–1287.
26. Norton CK, Kesten K: An update on the treatment of heart failure using biventricular pacing and intravenous nesiritide. *J Emerg Nurs* 2005; 31: 76-79.
- 27 Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, Vanderheyden M, Goethals M, De Zutter M, Brugada P, Geelen P: Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004; 109: 978-983.
28. Pfister R., et al.: Stellenwert der natriuretischen Peptide NT-pro-BNP und BNP für die Beurteilung der linksventrikulären Größe und Funktion. *Dtsch Med Wochenschr* 2002; 127: 2605–2609.
29. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Pallensky J, Wittes J: For the randomized Aldactone evaluation study investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.

---

30 Rector TS, Francis GS, Cohn JN: Patients` self-assessment of their congestive heart failure. Part 1: patient perceived dysfunction and its poor correlation with maximal exercise tests. *Heart failure* 1987; Oct/Nov: 192-196.

31 Rector TS, Kubosh, Cohn JN: Patients` self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the minnesota living with heart failure questionnaire. *Heart failure* 1987; Oct/Nov: 198-209.

32. Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S, Mahoney D, Bailey K, Burnett J: Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 976–982.

33. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttimore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW: Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohumoral predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921–1929.

34. Rothenburger M, et al.: NT-proBNP als Marker der Verlaufskontrolle nach aortokoronarer Hochrisiko-Bypassoperation bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion.

35. Rothenburger M, Wichter T, Schmid C, Stypmann J, Tjan TDT, Etz C, Pioux A, Loeher A, Wenzelburger F, Drees G, Hoffmeier A, Breithardt G, Scheld HH: Aminoterminal pro Type B natriuretic peptide as a predictive and prognostic marker in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1189-1197.

36. Rubaj A, Rucinski P, Rejdak K, Oleszczak K, Duma D, Grieb P, Kutarski A: Biventricular versus right ventricular pacing decreases immune activation and augments nitric oxide production in patients with chronic heartfailure. *Eur J Heart Fail*; 2006; Feb. 4.

- 
37. Sander G. Molhoek, MD, Bax JJ, MD, PHD, Bleeker GB, MD, Holman ER, MD, PHD, Erven L van, MD, PHD, Bootsma M, MD, PHD, Boersma E, PHD, Steendijk P, MD, PHD, Wall EE van der, MD, PHD, SchaliJ MJ, MD, PHD: Long-Term Follow-Up of Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with End-Stage Heart Failure. (*J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 16, pp. 701-707, July 2005)
38. Sander G. Molhoek, MD, Bax JJ, MD, Erven L van, MD, Bootsma M, MD, Boersma E, PhD, Steendijk P, PhD, Wall EE van der, MD, SchaliJ ML, MD: Effectiveness of Resynchronization Therapy in Patients With End-Stage Heart Failure. *Am J Cardiol* 2002; 90: 379–383.
39. Schrier RW, Abraham WT: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 577-585.
40. Stewart S, et al.: More 'malignant' than cancer? Five year survival following a first admission for heart failure. *The European Journal of Heart Failure* 2001; 3: 315-322.
41. Sundell J, Engblom E, Koistinen J, Ylitalo A, Naum A, Stolen KQ, Kalliokoski R, Nekolla SG, Airaksinen KE, Bax JJ, Knuuti J: The effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular function, myocardial energetics, and metabolic reserve in patients with dilated cardiomyopathy and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1027-1033.
42. 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: 1126–1130.
43. Van der Sloot JA: New developments in the management of heart failure: a review of the literature in 2002. *Neth J Med* 2003; 61: 19-27.

---

44. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasani RS: Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-663.

45. Wei CM, Heublein, Perella DM, Lerman MA, Rodeheffer A, McGregor RJ, Edwards CGA, Schaff WD, Burnett HV JC, Jr: Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88: 1004–1009.



## 6 Lebenslauf

Christian Jochen Koch

Geburtsdatum: 28.10.1978

Geburtsort: Paderborn

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: deutsch

Eltern: Jochen Koch, geb. 14.08.1937

Rita Koch-Borgmeier, geb. 24.08.1943

Schulausbildung:

1985 - 1989 Marktschule (Grundschule) in Paderborn

1989 - 1998 Gymnasium Theodorianum in Paderborn mit  
Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

Studium:

WS 1999 - SS 2004/ Studium der Zahnmedizin an der  
Westfälischen Wilhelms-Universität in Münster

08/2004 - 12/2004 Zahnärztliche Prüfung

15.12.2004 Tag der letzten Examensprüfung

Berufstätigkeit:

01.04.2005 - 31.03.2006 Tätigkeit als Assistenz Zahnarzt in Rheda-  
Wiedenbrück

01.04.2006 - 31.12.2006 Tätigkeit als Assistenz Zahnarzt in Emsdetten

seit dem 01.04.2007 Tätigkeit als angestellter Zahnarzt in einer Praxis in  
Paderborn

Paderborn, den

## **7 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Gradaus sowie Herrn Dr. med. Jörg Stypmann danke ich für ihre freundliche und engagierte Unterstützung bei der Erstellung der Dissertation. Insbesondere durch ihre unkomplizierte Art im Umgang mit auftretenden Problemen waren sie mir eine unentbehrliche Hilfe.

Herrn Dr. med. Mönning gilt mein besonderer Dank. Er war so freundlich, die Betreuung dieser Dissertation von Herrn Prof. Dr. Gradaus zu übernehmen.

Ebenso danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Breithardt, der mir die Promotion in seiner Klinik überhaupt erst ermöglicht hat.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die Zeit meines Lebens über alle Maße hinaus für mich da waren.

---

## 8 Anhang

