

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik und Poliklinik C
(Kardiologie und Angiologie)
Kommissarischer Leiter:
Prof. Dr. med. H. Reinecke

Klinik für Thorax, Herz-
und Gefäßchirurgie
Direktor:
Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Scheld

**Die Bedeutung von NT-proBNP als Verlaufsmarker der Herzinsuffizienz bei der
chronischen Nierenerkrankung**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Anna Oberhellmann
aus Geseke

2010

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

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

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Reinecke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Klotz

Tag der mündlichen Prüfung: 12. März 2010

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Medizinische Klinik und Poliklinik C

(Kardiologie und Angiologie)

Kommisarischer Leiter:

Prof. Dr. med. H. Reinecke

Klinik für Thorax, Herz-

und Gefäßchirurgie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. H. H. Scheld

Referent: Prof. Dr. med. H. Reinecke

Koreferent: Prof. Dr. med. S. Klotz

Zusammenfassung

Die Bedeutung von NT-proBNP als Verlaufsmarker der Herzinsuffizienz

bei der chronischen Nierenerkrankung

Oberhellmann Anna

In zahlreichen Studien und Arbeiten zum Nutzen von NT-proBNP als Vorhersagemarker bei herzinsuffizienten Patienten wurden diejenigen mit einer chronischen Nierenerkrankung ausgeschlossen. Diese Arbeit sollte daher untersuchen, ob der kardiale Marker NT-proBNP bei Vorliegen einer zusätzlichen chronischen Nierenerkrankung als prognostischer Marker für die Herzinsuffizienz genutzt werden kann.

Es wurden 275 Patienten mit Herzinsuffizienz unterschiedlichen Ausmaßes untersucht, von denen 127 Patienten (46,2%) eine zusätzliche chronische Nierenerkrankung aufweisen. Die Sammlung der Parameter erfolgte retrospektiv aus der Klinikdokumentation anlässlich regelmäßiger ambulanter oder stationärer Aufenthalte. Erfasst wurden Geschlecht, Größe, Gewicht, Art und Stadium der kardialen Erkrankung und ggf. Todesdatum sowie Todesursache. Die aktuelle Medikation sowie die durch Blutabnahme gewonnenen Serumwerte wurden im klinikinternen Krankenhausinformationssystem „ORBIS“ festgehalten. Weiterhin wurde eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate wurde gemäß der National Kidney Foundation die MDRD-Formel verwendet (Modification of Diet in Renal Disease).

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen ansteigenden und damit schlechter werdenden NT-proBNP Werten und einer abnehmenden eGFR. Weiterhin konnte eine signifikante Korrelation zwischen abnehmender systolischer Funktion, ausgedrückt durch die Ejektionsfraktion – und zunehmenden und sich damit ebenfalls verschlechternden NT-proBNP Werten – festgestellt werden. Patienten mit zusätzlicher chronischer Nierenerkrankung erreichten signifikant häufiger den Endpunkt (Tod/HTX) als in der Vergleichsgruppe. Männliche Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wiesen verglichen mit dem weiblichen Patienten signifikant höhere NT-proBNP Werte auf.

Zusammenfassend stellte sich heraus, dass der kardiale Marker NT-proBNP zwar bei einer zusätzlich vorliegenden chronischen Nierenerkrankung erhöht war, hinsichtlich seiner prognostischen Bedeutung konnten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen herzinsuffizienten Patienten mit und ohne einer zusätzlichen chronischen Nierenerkrankung festgestellt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 12. März 2010

Für meine Eltern und Felix

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis	IX
Abkürzungsverzeichnis.....	X
1 Einleitung	1
1.1 Herzinsuffizienz	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	1
1.1.3 Ätiologie	2
1.1.4 Klassifikation.....	2
1.1.5 Diagnose	3
1.1.6 Differentialdiagnose	4
1.1.7 Klinik	4
1.1.8 Therapie	5
1.1.9 Prognose	6
1.2 Chronische Nierenerkrankung	6
1.2.1 Definition.....	7
1.2.2 Epidemiologie.....	7
1.2.3 Ätiologie	8
1.2.4 Diagnose	9
1.2.5 Klassifizierung der chronischen Nierenerkrankung	10
1.2.6 Ermittlung der eGFR	10
1.2.7 Therapie chronischer Nierenerkrankungen	11
1.2.8 Prognose	12
1.2.9 Zusammenhang zwischen chronischer Nierenerkrankung und kardiovaskulären Erkrankungen	13
1.3 NT-proBNP	14
1.3.1 Funktion von NT-proBNP	14
1.3.2 Die Rolle von NT-proBNP als Serummarker bei der Herzinsuffizienz	16
1.4 Fragestellung der Arbeit (Hypothese).....	17

1.5	Ziel der vorliegenden Arbeit	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Patientenkollektiv und Studiendesign	19
2.2	Definition der Untersuchungsendpunkte	19
2.3	Datenerhebung	20
2.4	Allgemeine Daten	20
2.5	Klassifikation der Schwere der Herzinsuffizienz.....	20
2.6	Laboruntersuchungen und Bestimmung der eGFR.....	20
2.7	Erfassung der NT-proBNP Werte	21
2.8	Echokardiographische Bestimmung der Ejektionsfraktion.....	21
2.9	Patientenbeobachtung	22
2.10	Statistische Analyse	22
3	Ergebnisse	24
3.1	Studienpopulation	24
3.1.1	Demographische Patientendaten.....	24
3.1.2	Alters- und Geschlechtsverteilung.....	25
3.1.3	Erreichen der Studienendpunkte.....	25
3.1.4	Vorliegende Grunderkrankungen	26
3.2	Spektrum der renalen Funktion.....	27
3.3	Vergleich der Patienten mit und ohne Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung in Bezug auf das ereignisfreie Überleben	28
3.4	Ergebnisse in Bezug auf die NT-proBNP Werte	29
3.4.1	NT-proBNP Werte in Abhängigkeit vom Vorliegen einer zusätzlichen chronischen Nierenerkrankung.....	29
3.4.2	Geschlechtsabhängigkeit der NT-proBNP Werte.....	30
3.4.3	Altersabhängigkeit der NT-proBNP Werte	31
3.4.4	Körpergewichtsabhängigkeit der NT-proBNP Werte	31
3.5	Ergebnisse in Bezug auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz	32
3.5.1	NYHA-Klassifikation.....	32
3.5.2	Verteilung der NYHA-Klassen	32
3.5.3	NYHA-Klassenverteilung in Bezug auf die NT-proBNP-Werte	33

3.5.4 Geschlechtsabhängigkeit in Bezug auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz.....	34
3.5.5 Altersabhängigkeit in Bezug auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz.	34
3.5.6 Körpergewichtsabhängigkeit in Bezug auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz.....	35
3.6 Ergebnisse in Bezug auf die echokardiographischen Auswertungen	36
3.6.1 Verteilung der Ejektionsfraktion in der gesamten Studienpopulation.....	36
3.6.2 Einfluss von Ejektionsfraktion auf NT-proBNP	38
3.6.3 Geschlechtsabhängigkeit in Bezug auf die Ejektionsfraktion	39
3.6.4 Altersabhängigkeit in Bezug auf die Ejektionsfraktion.....	39
3.6.5 Körpergewichtsabhängigkeit in Bezug auf die Ejektionsfraktion.....	39
3.7 Identifizierung prognostisch relevanter Faktoren – uni- und multivariate Cox-Analyse.....	40
4 Diskussion und Interpretation der Ergebnisse.....	42
4.1 Zielsetzung der Arbeit.....	42
4.2 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	42
4.3 Patientenkollektiv.....	44
4.4 Erreichen und Nichterreichen der Studienendpunkte	44
4.5 Einfluss von NT-proBNP auf bekannte Einflußfakoren.....	46
4.6 Aussagekraft von NT-proBNP vor dem Hintergrund einer chronischen Nierenerkrankung.....	47
4.7 Studiengrenzen.....	51
5 Literaturverzeichnis.....	52
6 Lebenslauf.....	64
7 Danksagung.....	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Schematische Darstellung der enzymatischen Spaltung von proBNP in BNP und NT-proBNP (Quelle: ⁶¹)	15
Abbildung 2	Chemische Strukturformel von BNP (Quelle: ⁶¹)	15
Abbildung 3	Wirkungszusammenhänge natriuretischer Peptide (Quelle: ⁴¹)	16
Abbildung 4	Altersverteilung in Jahren	25
Abbildung 5	Spektrum der renalen Erkrankung.....	27
Abbildung 6	Überlebensanalyse mit und ohne Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung anhand der eGFR.....	28
Abbildung 7	Einfluss von eGFR auf NT-proBNP (Gesamtpopulation)	29
Abbildung 8	Verteilung der NT-proBNP Werte unterteilt nach Geschlecht und eGFR30	
Abbildung 9	Altersverteilung der NT-proBNP Werte unterteilt in chronisch-nierenkranke Patienten und Patienten, die an keiner chronischen Nierenerkrankung leiden	31
Abbildung 10	NYHA-Klassenverteilung in Bezug auf die eGFR bei Patienten mit und ohne chronische Nierenerkrankung (in Prozent).....	32
Abbildung 11	NYHA-Klassenverteilung in Bezug auf die NT-proBNP Werte (Gesamtkollektiv).....	33
Abbildung 12	Verteilung der NYHA-Klassen in Bezug auf die NT-proBNP Werte bei chronisch-nierenkranken und nicht chronisch-nierenkranken Patienten	34
Abbildung 13	Verteilung der Ejektionsfraktion in der gesamten Patientenpopulation..	36
Abbildung 14	Verteilung der Ejektionsfraktion bei Patienten mit einer zusätzlichen chronischen Nierenerkrankung	37
Abbildung 15	Verteilung der Ejektionsfraktion bei Patienten, bei denen keine chronische Nierenerkrankung vorlag	37
Abbildung 16	Streudiagramm - Beziehung zwischen linksventrikulärer Ejektionsfraktion (EF) und NT-proBNP in der Studienpopulation	38
Abbildung 17	ROC-Kurve - eGFR und Natrium	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ursachen der Herzinsuffizienz (Quelle: ²) 2

Tabelle 2 NYHA-Klassifikation des funktionellen Schweregrades der
Herzinsuffizienz (Quelle: ²) 3

Tabelle 3 Klassifikation der American Heart Association (Quelle: ⁸) 3

Tabelle 4 Ursachen einer eGFR-Verminderung bei chronischer Nierenerkrankung
(Quelle: ³⁸) 9

Tabelle 5 Stadien der chronischen Nierenerkrankung nach der NKF (Quelle: ³¹).. 10

Tabelle 6 Klinische Charakteristika - Patienten mit/ohne chronische
Nierenerkrankung 24

Tabelle 7 Klinische Charakteristika - Patienten mit/ohne Ereignis 26

Tabelle 8 Univariate Cox Regressionsanalyse - Prädiktoren für die Endpunkte 40

Tabelle 9 Multivariate Regressionsanalyse - Prädiktoren für die Endpunkte 40

Abkürzungsverzeichnis

Abk.	Abkürzung
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
eGFR	(estimated) geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
EF	Ejektionsfraktion
c. N.	chronische Nierenerkrankung
HTX	Herztransplantation
WHO	World Health Organization
Mio.	Millionen
NYHA	New York Heart Association
z. B.	zum Beispiel
BNP	Brain natriuretisches Peptid
EKG	Elektrokardiogramm
ACE	Anti-converting enzyme
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NAPAP	N-Acetyl-Paraaminophenol
NKF	National Kidney Foundation
HD	Hämolyse
PD	Peritonealanalyse
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
NPR-A	Natriuretischer Peptid Rezeptor A
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
HFSS	Heart Failure Survival Score
EDTA	Ethylendiamintetraamin
Cps	counts per second
EDV	enddiastolisches Volumen
ESV	endsystolisches Volumen
DCM	dilative Cardiomyopathie
ICM	ischämische Cardiomyopathie
BMI	Body Mass Index
SD	Standartabweichung

1 Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, das Gewebe mit ausreichend Blut und damit Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen¹. Aus dieser Definition lässt sich folglich ableiten, dass dann von einer Herzinsuffizienz gesprochen werden kann, wenn die typischen Symptome wie Dyspnoe, Müdigkeit oder eine Flüssigkeitsretention auftreten, denen ursächlich eine kardiale Funktionsstörung zugrunde liegt². Grundsätzlich werden akute und chronische Formen der Herzinsuffizienz unterschieden. Die chronische Herzinsuffizienz zeigt einen progredienten Verlauf mit zugrunde liegender meist ausgeprägter myokardialer Schädigung. Sie äußert sich als Veränderung der Kontraktilität, Herzfrequenz, Vorlast oder Nachlast. Die Ursache können die koronare Herzkrankheit und ihre Folgen, Herzvitien, Herzrhythmusstörungen oder Kardiomyopathien sein. Eine akute Linksherzinsuffizienz hingegen kann bei einem frischen Herzinfarkt, hypertensiver Krise oder als akute Dekompensation einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz auftreten³.

1.1.2 Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar. In Europa liegt die Zahl der Erkrankten bei schätzungsweise mehr als 10 Mio. pro Jahr. Die Prävalenz sowie die Inzidenz sind altersabhängig. Dies wird in der Altersverteilung der Erkrankung deutlich. Im Alter zwischen 45-55 Jahren sind weniger als 1% der Bevölkerung betroffen. Zwischen dem 65.-75. Lebensjahr liegt die Prävalenz bei 2-5% und bei Patienten ab dem 80. Lebensjahr liegt diese Zahl bei 10%.⁴ Bei der Geschlechterverteilung sind männliche Patienten mit 1,5:1 im Durchschnitt häufiger betroffen als Frauen. Bei Frauen dagegen nimmt mit zunehmenden Alter das Risiko einer diastolischen Herzinsuffizienz im Vergleich zu den Männern deutlich zu⁵.

1.1.3 Ätiologie

Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind zahlreich (Tabelle 1). Bei den meisten Patienten beruhen die Symptome allerdings allein auf einer ventrikulären Funktionsstörung⁶.

Tabelle 1 Ursachen der Herzinsuffizienz (Quelle: ²)

- Koronare Herzerkrankung und ihre Folgen
- Arterielle Hypertonie
- Dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie
- Vitien
- Perikarderkrankungen
- entzündliche Erkrankungen
- toxische Wirkungen (z.B. durch Chemotherapeutika)
- und andere...

Nach einer vorausgegangenen Schädigung, wie einer Druck oder Volumenüberbelastung oder einem myokardialen Gewebeverlust, kommt es durch eine neuroendokrine Aktivierung zu einem ventrikulären Remodeling und einer weiteren Zellschädigung des Herzmuskels. Aus der Aktivierung wiederum resultiert neben einer peripheren Vaso-
konstriktion und einer Arrhythmieeigung des Herzen eine deutliche Zunahme der Symptome der herzkranken Patienten⁷.

1.1.4 Klassifikation

Eingeteilt wird die Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA) bezogen auf die Leistungsfähigkeit der Patienten (Tabelle 2) in insgesamt vier Stadien.

Tabelle 2 NYHA-Klassifikation des funktionellen Schweregrades der Herzinsuffizienz (Quelle: ²)

Stadium	Beschreibung
I. Stadium	– Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkung.
II. Stadium	– Herzerkrankung mit leichter Einschränkung in körperlicher Leistungsfähigkeit – Keine Beschwerden in Ruhe – Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Luftnot, Angina pectoris.
III. Stadium	– Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit – Keine Beschwerden in Ruhe – Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Luftnot, Angina pectoris.
IV. Stadium	– Herzerkrankung mit Beschwerden auch schon in Ruhe – Bettlägrigkeit.

Eine jüngere Einteilung der American Heart Association berücksichtigt die Entstehung und die Progredienz der Erkrankung (Tabelle 3).

Tabelle 3 Klassifikation der American Heart Association (Quelle: ⁸)

Stadium	Beschreibung
Stadium A	– Hohes Herzinsuffizienzrisiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Herzinsuffizienz assoziiert sind – Keine strukturelle Herzerkrankung
Stadium B	– Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung der Herzinsuffizienz assoziiert ist – Bisher keine Symptome
Stadium C	– Frühere/derzeitige Herzinsuffizienzsymptomatik bei struktureller Herzerkrankung
Stadium D	– Fortgeschrittene, strukturelle Herzerkrankung und schwere Symptome auch in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie

1.1.5 Diagnose

Für die Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz ist es wichtig, die typischen Symptome zu erkennen und eine bestehende kardiale Dysfunktion zu objektivieren². Neben typischen Symptomen wie einer Belastungsdyspnoe, einer Orthopnoe, einer Halsvenen-

stauung oder einer Kardiomegalie⁹ können ebenso veränderte Laborwerte auftreten, wie erhöhte Kreatinin- oder BNP-Werte oder erniedrigte Serum-Natrium-Werte².

Zur sicheren Diagnosestellung sollten somit die Symptome genau beobachtet und Untersuchungen wie ein Elektrokardiogramm (EKG), Röntgenthorax oder aber auch eine Echokardiographie durchgeführt werden. Mittels der transthorakalen Echokardiographie können dann z. B. die systolische und die diastolische Funktion, die Myokarddicke oder auch mögliche Klappeninsuffizienzen erfaßt werden. Somit ist die Echokardiographie die wichtigste und gleichzeitig schonenste nicht-invasive Methode zur Diagnosestellung einer kardialen Erkrankung².

1.1.6 Differentialdiagnose

Meist ist anhand der vorliegenden Symptome und den darauf folgenden klinischen Untersuchungen eine Herzinsuffizienz diagnostizierbar. Allerdings können veränderte Laborwerte, besonders veränderte Urin-, Kreatinin- oder BNP-Werte, auch andere Ursachen als eine kardiale Erkrankung haben. Chronische pulmonale Erkrankungen, Lungenembolien und renale Funktionsstörungen erhöhen nicht nur die BNP-Werte¹⁰, auch die vermeintlich irreführenden „typischen“ Symptome der Herzinsuffizienz wie pulmonale Rasselgeräusche und nächtlicher Husten⁹ lassen auch auf andere nicht-kardiale Erkrankungen schließen.

Um zu einer eindeutigen Diagnose einer Herzinsuffizienz zu gelangen, muss nicht nur auf die charakteristischen Symptome geachtet werden, sondern es sollten objektive Test (Blutbild, Spiroergometrie, Echokardiographie, EKG, Röntgen-Thorax und klinische Chemie) zur Bestätigung einer Herzinsuffizienz miteinbezogen werden².

1.1.7 Klinik

Das klinische Bild von herzinsuffizienten Patienten unterscheidet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Wie bereits in Kapitel 1.1.4 beschrieben, ist die Leistungsfähigkeit der Patienten bei einer leichten Herzinsuffizienz kaum oder gar nicht eingeschränkt. Belastungs-abhängige Luftnot, Angina pectoris oder Rhythmusstörungen in Ruhe und/oder bei körperlicher Belastung treten erst mit fortschreitender Krankheit auf. Im Endstadium können sich die Symptome bis hin zu Ruhedyspnoe und damit zur Bettlä-

gerigkeit steigern². Pulmonale Rasselgeräusche, sowie Lungenödeme und/oder eine Gewichtszunahme durch Flüssigkeitsretention sind typische Symptome dieser Erkrankung. Auch Unterschenkelödeme, nächtlicher Husten, Pleuraergüsse oder eine Herzfrequenz von über 120 Schlägen pro Minute treten im Rahmen der Herzinsuffizienz auf⁹.

1.1.8 Therapie

An erster Stelle steht natürlich immer die Prävention der Erkrankung. Um das Risiko einer Herzinsuffizienz möglichst gering zuhalten, sollten kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, eine arterielle Hypertonie oder Vitien therapiert werden.

Behandlungsziele der Therapie einer Herzinsuffizienz sind unter anderem eine Senkung der Letalitäts- und der Hospitalisierungsrate sowie eine Progressionshemmung und eine Verbesserung der typischen Symptomatik. Bei einer bereits vorliegenden chronischen Herzinsuffizienz sollten im Rahmen der nichtmedikamentösen Therapie eine Nikotin- und Alkoholkarenz, eine Begrenzung der Kochsalzzufuhr sowie eine Gewichtsnormalisierung angestrebt, und lange Flüge in großen Höhen (> 2000m)¹¹ vermieden werden². Die Grundlage der medikamentösen Therapie basiert auf einer leitliniengestützten Stufentherapie. Hierbei kommen hauptsächlich ACE-Hemmern, β -Blocker, AT1-Blocker, Aldosteron-Antagonisten sowie auch Diuretika und Herzglykoside zum Einsatz. ACE-Hemmer werden bei Patienten in den NYHA-Stadien II-IV zur Verbesserung der Symptomatik, der Hospitalisierungsrate und der Letalitätsrate eingesetzt¹². AT1-Blocker werden bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern verordnet. β -Blocker sind ab dem NYHA-Stadium II indiziert, jedoch nur bei stabilen Patienten, langsam schleichend unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle. Stadienunabhängig (also auch schon im Stadium I) werden Betablocker bei Patienten mit Hypertonie oder Zustand nach Herzinfarkt eingesetzt. Diuretika hingegen werden bei Patienten mit einer Flüssigkeitsretention eingesetzt, sowie generell ab Stadium III². Bei schwerer Herzinsuffizienz sollte man auf Schleifendiuretika wie Torasemid zurückgreifen¹³. Aldosteron-Antagonisten sind nach Myokardinfarkt ab dem Stadium I indiziert, ansonsten generell ab dem NYHA-Stadium III. Herzglykoside dagegen dienen neben β -Blockern der Frequenzkontrolle bei tachyarrhythmischen Vorhofflimmern. Fakultativ werden neben den ACE-Hemmern und den Diuretika auch Herzglykoside verabreicht, da in Studien belegt wurde, dass eine ergänzende Gabe die Symptomatik als auch die Hospitalisierungsrate deutlich verbessert¹⁴.

Die operative Therapie umfasst unter anderem eine Myokardrevaskularisation, eine Mitralklappenrekonstruktion bei Vorliegen einer Klappeninsuffizienz, das Einsetzen eines Kunstherzes oder für die terminale Herzinsuffizienz eine Herztransplantation. Diese operativen Verfahren dienen vor allem einer besseren Belastbarkeit, einer günstigeren Überlebensrate und einer Verbesserung der Symptomatik².

1.1.9 Prognose

Die Risikostratifizierung der chronischen Herzinsuffizienz kann erfolgen im Hinblick die Hospitalisierungsrate, das Überleben und den Tod. Die Einschätzung des Risikos ist eine wichtige Voraussetzung für die weiterführende Behandlung und für eine möglicherweise notwendige Herztransplantation¹⁵. Ein wichtiger und robuster Faktor ist dabei die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Normwerte der linksventrikulären Auswurfsleistung des Herzen liegen bei > 50%. Eine leicht eingeschränkte Ejektionsfraktion liegt bei Werten zwischen 35-50% vor¹⁶. In Untersuchungen von KØBER et al. konnte nachgewiesen werden, dass die LVEF nach akutem Herzinfarkt der stärkste Prädiktor für die Langzeitletalität ist¹⁷. Weiterhin können neben der QRS-Breite^{18, 19}, der Vo_2max ²⁰ aus der Spiroergometrie auch die NYHA-Klassenzugehörigkeit, das Geschlecht²¹ und die Bestimmung der natriuretischen Peptide²²⁻²⁴ als etablierte Marker zur Risikostratifizierung eingesetzt werden. Niedrige Serum-Natrium-Werte und hohes Kreatinin beeinflussen ebenfalls negativ die Prognose². Zahlreiche Studien belegen die Wertigkeit von NT-proBNP als prognostischen Marker zur Einschätzung der Letalität²⁵⁻²⁷ oder Herztransplantation²⁸. Enzymwerte > 5000pg/ml korrelieren mit einer erhöhten Letalitätsrate²³. Hohe NT-proBNP sind weiterhin starke Prädiktoren für eine schlechtere NYHA-Klassenzugehörigkeit²⁹, eine herabgesetzte Ejektionsfraktion und eine erniedrigte eGFR¹⁵.

1.2 Chronische Nierenerkrankung

Chronische Nierenerkrankungen gehen mit einem erhöhten Risiko einher, kardiovaskuläre Komplikationen zu entwickeln. Auf dem Hintergrund der Tatsache, dass die Prognose nierenkranker Patienten maßgeblich von kardiovaskulären Ereignissen abhängt, sollte sowohl der Früherkennung als auch der Behandlung einer renalen Erkrankung besondere Bedeutung beigemessen werden³⁰.

1.2.1 Definition

Von einer chronischen Nierenerkrankung wird gesprochen, „wenn Zeichen einer funktionellen oder strukturellen Nierenschädigung nachweisbar sind oder die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unter $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ liegt“^{30, 31}, wobei in einzelnen Untersuchungen der Nachweis einer verminderten glomerulären Filtrationsrate von weniger als $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ für drei und mehr Monate gefordert wird¹⁵.

Bei der akuten Nierenerkrankung kommt es über wenige Tage bis Wochen hinweg rasch zum progredienten Nierenfunktionsverlust mit Versiegen der Harnsekretion und Ansteigen der Retentionswerte im Blut. Dabei unterscheidet man ursächlich das prärenale, das renale und das postrenale Nierenversagen. Die Inzidenz des akuten Nierenversagens liegt etwa bei 200/1.000.000 Einwohner pro Jahr³², wobei mit etwa 75% eine prärenale zirkulatorisch ischämische Ursache des akuten Nierenversagens am häufigsten beobachtet wird. Beim akuten Nierenversagen ist eine vollständige Reversibilität möglich³³.

Dagegen zeigt sich der Verlauf der chronischen Nierenerkrankung als irreversibel und progredient³⁴. Es kommt im Laufe der fortschreitenden Erkrankung zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate bedingt durch eine chronische Destruktion funktionstüchtiger Nephrone.³⁵ Neben diesem Merkmal zur Bestimmung einer chronischen Nierenerkrankung definiert die NATIONAL KIDNEY FOUNDATION zusätzlich eine drei oder mehr Monate anhaltende strukturelle oder funktionelle Abnormität der Niere mit einer verminderten glomerulären Filtrationsrate von weniger als $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ als weiteres Kriterium³⁶. Dieser Definition wird im Rahmen der statistischen Auswertung der vorliegenden Arbeit gefolgt.

1.2.2 Epidemiologie

EL NAHAS et al. gehen in Europa von einer Inzidenz von rund 101 Patienten pro eine Million Einwohner pro Jahr aus, die an einer terminalen Nierenerkrankung erkranken³⁷. Anhand von Prävalenzraten, die in den USA ermittelt wurden, kann man in Deutschland schätzungsweise von 2,1 Mio. Menschen ausgehen, die einen Nierenschaden mit normaler oder gesteigerter eGFR haben. Etwa ebenso viele Patienten leiden an einer leichten Nierenerkrankung³¹. Etwa 82.000 Patienten in Deutschland sind dialysepflichtig³⁰.

1.2.3 Ätiologie

Laut FREI et al. führen die folgend – in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit - aufgezählten Erkrankungen der Niere nach Jahren zur terminalen Nierenerkrankung³⁵:

1. Primäre und sekundäre Glomerulonephritiden (24%)
2. Diabetes mellitus (22%)
3. Interstitielle Nephritis (15%)
4. Vaskuläre (hypertensive) Nephropathien (11%)
5. Polyzystische Nierenerkrankungen (8%)
6. Andere (20%)

Es gibt allerdings auch andere, reversible Ursachen einer eGFR-Verminderung bei der chronischen Nierenerkrankung. KUHLMANN et al. führen eine Unterscheidung anhand prärenal, intrarenal und postrenal Ursachen an (Tabelle 4)³⁸.

Tabelle 4 Ursachen einer eGFR-Verminderung bei chronischer Nierenerkrankung
(Quelle: ³⁸)

Ursachen	Diagnostik
Prärenal (renale Minderperfusion)	
Herzinsuffizienz / Perikarderguß	Klinik, Echokardiographie
Volumenmangel	Klinik, Medikamentenanamnese
Renovaskuläre Erkrankungen (z. B. beidseitige Nierenarterienstenosen)	Anamnese und Klinik, Sonographie, Angiographie
Nichtsteroidale Antirheumatika bei Ödemkrankheiten	Medikamentenanamnese
Intrarenal	
Nephrotoxine (Antibiotika, nichtsteroidale Antireumatika, Kontrastmittel)	Medikamentenanamnese
Systemerkrankungen (z. B. Wegener-Granulomatose, Vaskulitis)	Klinik und immunologische Befunde
Infektionen (z. B. Endokarditis), virale Erkrankungen	Klinik, Blutkulturen, Auskultation, Echokardiographie, Serologie
Hyperkalzämie unterschiedlicher Genese	Serumcalcium
Analgetikanephropathie	Anamnese, N-Acetyl-Paraaminophenol (NAPAP)
Postrenal	
Steine	Sonographie
Papillennekrosen (z. B. Analgetikane-phropathie)	Gynäkologische Untersuchung, rektale Untersuchung, Serum und Urin-elektrophorese
Karzinom	Gynäkologische Untersuchung, rektale Untersuchung, Serum und Urin-elektrophorese
Gynäkologische Tumore	Gynäkologische Untersuchung, rektale Untersuchung, Serum und Urin-elektrophorese
Multiples Myelom	Gynäkologische Untersuchung, rektale Untersuchung, Serum und Urin-elektrophorese

1.2.4 Diagnose

Die Diagnose der chronischen Nierenerkrankung beginnt mit einer gründlichen Anamnese und einer körperlichen Untersuchung, die eine unerlässliche Grundlage der Basisdiagnostik bilden. Neben der kardialen und pulmonalen Auskultation werden unter

anderem auch die Laboruntersuchungen mit den nierenspezifischen Parametern herangezogen³⁰.

1.2.5 Klassifizierung der chronischen Nierenerkrankung

Die NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF) teilt die chronische Nierenerkrankung in fünf verschiedene Stadien ein (Tabelle 5)^{31, 36}. Das erste Stadium beinhaltet eine leichte Läsion der Niere, jedoch liegt die eGFR (Berechnung s. Kapitel 1.2.6) im physiologischen Bereich bzw. ist leicht erhöht und liegt im Mittel bei $\geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Bei einer eGFR von unter $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ geht man definitiv von einer chronischen Nierenerkrankung aus und bei eGFR-Werten unter $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ist das letzte und damit das fünfte Stadium erreicht. Hier spricht man von einer terminalen Nierenerkrankung und es besteht eine Dialysepflicht.

Tabelle 5 Stadien der chronischen Nierenerkrankung nach der NKF (Quelle: ³¹)

Stadien	Beschreibung	eGFR (ml/min/1,73m ²)
1	Nierenschädigung mit normaler oder ↑ eGFR	≥ 90
2	Nierenschädigung mit leicht ↓ eGFR	60-89
3	Mittelschwere Nierenerkrankung mit ↓ eGFR	30-59
4	Schwere Nierenerkrankung mit ↓ eGFR	15-29
5	Nierenversagen	< 15 (Nierenersatztherapie)

1.2.6 Ermittlung der eGFR

Um die sehr aufwändige und oft fehlerhafte Bestimmung der Kreatinin-Clearance mittels Urinsammlung zu umgehen, wird heute die eGFR aufgrund des Serumkreatinins und klinischer Parameter berechnet. Zwei Näherungsformeln wurden daher entwickelt, die es erlauben, die glomeruläre Filtrationsrate aus dem Serumkreatinin zu bestimmen. In der Cockcroft-Gault-Formel wird neben dem Alter und dem Gewicht auch das Geschlecht miteinbezogen. Handelt es sich um eine weibliche Patientin, so wird das Ergebnis mit dem Faktor 0,85 multipliziert^{30, 31}.

In dieser Arbeit aber wird zur Berechnung der eGFR die MDRD-Formel verwendet (Modification of Diet in Renal Disease), die derzeit die beste Vorhersage im Vergleich zur gemessenen Insulin-Clearance bei Patienten mit einer eGFR unter 60ml/min/1,73m² liefert³⁹.

MDRD-Formel:

$$eGFR [ml/min/1,73m^2] = 186 \times (Serumkreatinin [mg/dl])^{-1,154} \times (Alter [Jahre])^{-0,203}$$

Bei weiblichen Patienten muss das anschließende Ergebnis noch mit dem Faktor 0,742 multipliziert werden, bei Patienten mit dunkler Hautfarbe mit dem Faktor 1,21³⁰.

Eine individuelle Bestimmung der eGFR kann im Internet z. B. unter www.nierenrechner.de berechnet werden.

1.2.7 Therapie chronischer Nierenerkrankungen

Patienten, die an einer chronischen Nierenerkrankung leiden, sollten sich in regelmäßige ärztliche Kontrolle begeben³⁰. TEPEL et al. befürworten eine konservative Behandlung, bestehend zum einen aus der Therapie des Grundleidens - und somit einer Progressionsverzögerung der Nierenerkrankung - sowie einer Behandlung der symptomatischen Beschwerden⁴⁰. Im schlimmsten Fall allerdings muss rechtzeitig mit dem Einleiten einer Nierenersatztherapie begonnen werden⁴¹. In der konservativen Behandlung geht es vor allem darum, die renale Grunderkrankung zu behandeln. Weiterhin sollten nephrotoxische Substanzen, wie Analgetika, Röntgenkontrastmittel oder aber auch Aminoglykoside vermieden werden. Ein weiteres Therapieziel der konservativen Behandlung sollte es sein, den arteriellen Blutdruck auf normale bis niedrige Werte einzustellen. Hier sollte der Zielbereich bei 125/85mm Hg liegen⁴². Die antihypertensive Therapie sollte initial einen ACE-Inhibitoren und/oder einen zentral wirkenden Kalziumantagonisten umfassen. Ergänzend ist ein Diuretikum sinnvoll. Die Wirkung der ACE-Inhibitoren umfasst zwei nephroprotektive Effekte: zum einen erweitern sie die efferente Arteriole des Glomerulums, woraufhin der intraglomeruläre Druck sinkt. Des weiteren kommt es zur Unterdrückung von Angiotensin II, welches als Wachstumsfaktor eine Schädigung des glomerulären Filters bewirkt⁴³. Bei der Ernährung sollte eine eiweißarme Diät eingehalten werden, die eine Hyperfiltration und eine Proteinurie einschränken soll. Die tägliche Flüssigkeitszufuhr von 1,5 bis 2 Liter am Tag sollte in die Zielsetzung der konservati-

ven Therapie mit aufgenommen werden. Ebenso sollten cholesterin- und phosphatreiche Lebensmittel vermieden werden⁴⁰. Die diabetische Nephropathie stellt eine Facette der mikroangiopathischen Spätkomplikationen des Diabetes mellitus dar. Eine optimierte diätetische Einstellung sowie eine normnahe Blutzuckereinstellung eines Diabetes mellitus sind essentiell, da höhere Nüchternblutzuckerwerte das Risiko einer terminalen Nierenerkrankung deutlich erhöhen⁴⁴. Kann durch eine konservative Therapie keine Besserung erreicht werden oder sind die konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft, muss eine Nierenersatztherapie eingeleitet werden⁴⁵. Als geeignete Therapiemöglichkeiten kommen neben der endgültigen Nierentransplantation auch die Hämodialyse (HD) und Peritonealdialyse (PD) in Betracht^{46, 47}. Der Vorteil einer Transplantation im Gegensatz zur HD sowie zur PD liegt in einer weitgehenden Unabhängigkeit von der Dialyse, welche für die betroffenen Patienten häufig von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist.

1.2.8 Prognose

Der zeitliche Verlauf und die Ausprägung der Erkrankung bis hin zur Entwicklung einer terminalen Nierenerkrankung sind variabel und individuell unterschiedlich⁴⁰. Unabhängig aber von der Ursache, die zu einer chronischen Nierenerkrankung geführt hat, entwickelt sich im Laufe der Zeit ohne eine adäquate Behandlung jedoch stets eine terminale Nierenerkrankung⁴¹. Es gilt darüber hinaus zu bedenken, dass die Prognose einer Nierenerkrankung in bedeutsamen Maße von kardiovaskulären Komplikationen abhängig ist. Selbst im ersten Stadium der Nierenerkrankung, wo lediglich ein leichter Nierenschaden vorliegt und die eGFR teilweise noch im physiologischen Bereich liegt, steigt das kardiovaskuläre Risiko deutlich an. Man spricht von einer proportionalen Zunahme von kardiovaskulären Erkrankungen in Bezug auf eine reduzierte eGFR⁴⁸.

Die Prognose im Rahmen einer Nierenersatztherapie ist abhängig vor allem von einer optimalen Einstellung des Blutdrucks sowie einer gesunden, eiweißarmen Ernährung und eines strikten Alkohol- und Nikotinverzichts⁴⁰. Im Falle einer geplanten Nierentransplantation gilt es stets zu bedenken, dass die Wartezeit auf ein geeignetes Organ bei mehreren Jahren liegen kann. Zudem nimmt die Zahl der nierenkranken Patienten stetig zu, wohingegen die Zahl der Leichenspenden konstant bleibt. Weiterhin muss auch bei dem heutigen Stand der Medizin immer bedacht werden, dass trotz modernster Immun-

suppressiva das Nierentransplantatüberleben nicht zu Hundertprozent gesichert ist⁴⁶. Die 1-Jahres Überlebensrate der transplantierten Patienten liegt bei 93,9%⁴⁹, die 5-Jahres Überlebensrate liegt spenderabhängig zwischen 66-78%⁵⁰.

1.2.9 Zusammenhang zwischen chronischer Nierenerkrankung und kardiovaskulären Erkrankungen

Chronische Nierenerkrankungen stellen ein nicht zu unterschätzendes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar^{31, 48}. Tatsächlich ist es wahrscheinlicher, an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben, als das Stadium 5 der Nierenerkrankung zu erreichen⁵¹. Studien der letzten Jahre konnten zeigen, dass eine enge Korrelation zwischen einer erniedrigten eGFR, dem Letalitätsrisiko und Krankenhausaufenthalten besteht⁵². Daher ist es bei der Einschätzung der Prognose einer Nierenerkrankung von höchster Priorität, kardiale Erkrankungen frühzeitig zu erkennen und zu behandeln³⁰.

Heutzutage werden ungefähr die Hälfte aller Todesfälle bei terminal-nierenkranken Patienten durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht⁵². Risikofaktoren wie oxidativer Stress, arterielle Hypertonie, Hyperhomozysteinämie, Dyslipidämie oder auch Urämietoxine werden für die erhöhte Letalität verantwortlich gemacht³⁰. Weiterhin kann eine Aktivierung des Sympathikus im Rahmen der Nierenerkrankung beobachtet werden, die für die Entwicklung einer Hypertonie und somit auch für kardiovaskuläre Erkrankungen verantwortlich gemacht werden kann⁵³. Es wird vermutet, dass das ‚metabolische Milieu‘ der Nierenerkrankung, der gestörte Kalziummetabolismus und der Hyperparathyreoidismus das hohe kardiale Letalitätsrisiko erklären. Die Folge des Hyperparathyreoidismus ist eine auffällig hohe Verkalkungstendenz der großen und kleinen Gefäße. Bedingt durch die renale Erkrankung kommt ein zusätzlicher Mangel an Fetuin-A hinzu, der einen wichtigen Kalzifizierungsinhibitor darstellt⁵⁴. Diese Verkalkungstendenz in den Gefäßen führt zu einer Verdickung der Intima Media und damit kommt es zur Abnahme der Gefäßelastizität und zu einer vermehrten arteriellen Steifigkeit. SIGIRST et al. fanden in einer Studie heraus, dass diese verminderte Elastizität ein unabhängiger Prognoseparameter für das Risiko der kardiovaskulären Letalität bei nierenkranken Patienten ist⁵⁵.

1.3 NT-proBNP

1.3.1 Funktion von NT-proBNP

Natriuretische Peptide sind an der Regulation der Volumenbelastung des kardiovaskulären Systems beteiligt. Sie gehören zur Familie der Hormone und spielen eine entscheidende Rolle im Natriumhaushalt des Körpers⁵⁶. Die Synthese und die Ausschüttung dieser Peptide wird vor allem durch die Dehnung der Kardiomyozyten bedingt^{41, 56}.

Insgesamt konnten bisher vier verschiedene natriuretische Peptide identifiziert werden: das Atriale Natriuretische Peptid (ANP), das Brain Natriuretische Peptid (BNP), der C- und D-Typ des Natriuretischen Peptids⁵⁶. Untersuchungen zufolge geht man heutzutage davon aus, dass ANP besonders im Vorhof und BNP vor allem im Ventrikelmyokard sezerniert wird⁵⁷.

Gegenstand dieser Arbeit ist das inaktive Spaltungsprodukt NT-proBNP. Biochemische Untersuchungen haben in Studien gezeigt, dass dieses Spaltungsprodukt, das sich unter anderem durch eine höhere Stabilität als BNP auszeichnet, eine Aussagekraft hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen besitzt^{23, 58, 59}. Das prä-proBNP besteht aus 134 Aminosäuren. Bei der Stimulation zur Freisetzung aus den Speichergranula im Herzvorhof wird das proBNP abgespalten und durch das Enzym Protease in ein N- und ein C-Fragment gespalten. Das N-Fragment ist biologisch inaktiv und wird daher als N-terminales proBNP (NT-proBNP) bezeichnet, während das C-Peptid die biologisch aktive Form darstellt und somit als BNP bezeichnet wird⁶⁰ (Abbildung 1). Chemisch enthalten die Peptide eine Disulfidbrücke, die für die biologische Wirksamkeit verantwortlich ist. Durch die hydrolytische Spaltung der Peptide kommt es zum Verlust dieser biologischen Aktivität⁶⁰.

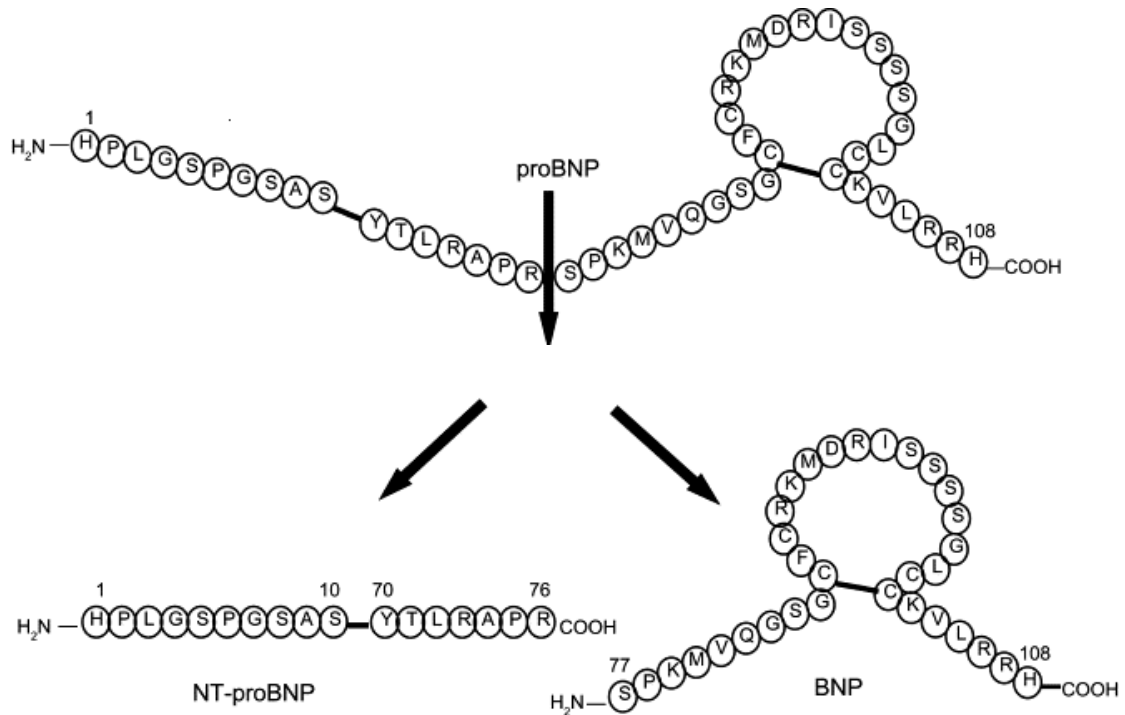


Abbildung 1 Schematische Darstellung der enzymatischen Spaltung von proBNP in BNP und NT-proBNP (Quelle: ⁶¹)

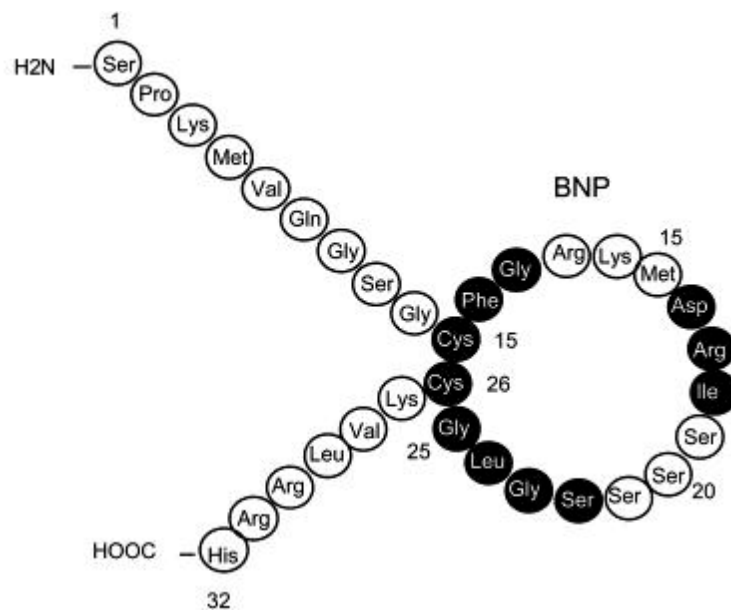


Abbildung 2 Chemische Strukturformel von BNP (Quelle: ⁶¹)

Die Hauptfunktion von BNP (Abbildung 2) und den anderen Arten der natriuretischen Peptide ist der Schutz des kardiovaskulären Systems vor Volumenüberlastung. Nach der Freisetzung in den Blutkreislauf bindet BNP an spezifische Rezeptoren. In den meisten Fällen sind dies NPR-A Rezeptoren (Natriuretischer Peptid Rezeptor), wo nach Bin-

derung zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) zu Guanosintriphosphat phosphoryliert wird.⁶⁰

Die natriuretischen Peptide besitzen vielfältige Wirkungen auf Herz, Gefäße, Niere und das sympathische Nervensystem (Abbildung 3)⁴¹. BNP und die anderen Peptide beeinflussen die Vasodilatation der glatten Gefäßmuskulatur, inhibieren das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) und hemmen somit eine Natrium- und Volumenretention. Zur Folge hat dies eine Blutdruck- sowie eine Vorlastsenkung^{60, 62}.

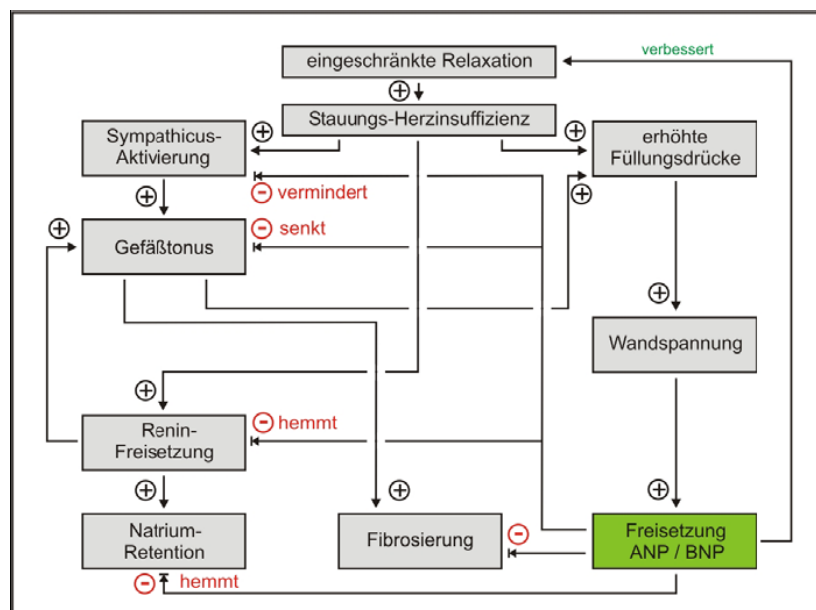


Abbildung 3 Wirkungszusammenhänge natriuretischer Peptide (Quelle: ⁴¹)

1.3.2 Die Rolle von NT-proBNP als Serummarker bei der Herzinsuffizienz

Der Bedeutung von NT-proBNP Werten bei der Herzinsuffizienz als Serummarker wurde in den letzten Jahren immer mehr Beachtung geschenkt. YASUE et al. sowie MUKOYAMA et al. beobachteten schon Anfang der neunziger Jahre erhöhte BNP Werte bei herzinsuffizienten Patienten^{57, 63}. Allgemein führt bei herzinsuffizienten Patienten eine erhöhte kardiale Wandspannung, aufgrund der geänderten Ventrikelgeometrie und verstärkt u. U. durch Erhöhung der Nachlast, zu einer vermehrten Ausschüttung von Brain Natriuretischen Peptiden und somit auch den N-terminalen Peptidstücken (NT-proBNP)¹⁹. BRUCH et al. und weitere Autoren stellten in ihren Untersuchungen fest, dass neben den Brain Natriuretischen Peptiden vor allem das im Blut zirkulierende N-terminale Ende des BNP proportional mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz ansteigt^{19, 64}.

Andere Arbeiten zu diesem Thema beschreiben die Brain Natriuretischen Peptide zudem als einen unabhängigen Vorhersagemarker für den Verlauf einer milden bis moderaten chronischen Herzinsuffizienz^{23, 26, 28, 65}. Jedoch muss darauf verwiesen werden, dass die prognostischen Fähigkeiten bei einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz bis heute nicht übereinstimmend geklärt werden konnten^{66, 67}. In den Untersuchungen von GARDNER et al. kam man allerdings zur Schlussfolgerung, dass auch bei einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, die erhöhten NT-proBNP Werte zu einer besseren Einschätzung des Letalitätsrisikos führten. Ferner fand man heraus, dass die natriuretischen Peptidwerte sogar ein besserer Prognosemarker sind, als zum Beispiel die gemessenen LVEF-, VO₂- oder die HFSS(Heart Failure Survival Score)-Werte.²⁸

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die NT-proBNP Werte bei herzinsuffizienten Patienten allgemein erhöht sind⁵⁷ und proportional zum Schweregrad einer Herzinsuffizienz ansteigen⁶⁴. NT-proBNP ist laut einiger Autoren ein hilfreicher Serummarker zur prognostischen Einschätzung der Letalität^{28, 64} und wird als hilfreicher Biomarker bei der Auswahl von beispielsweise Herztransplantationskandidaten diskutiert²³.

1.4 Fragestellung der Arbeit (Hypothese)

In der vorliegenden Studie werden die Prävalenz und die prognostische Bedeutung von NT-proBNP vor dem Hintergrund einer zusätzlich vorliegenden chronischen Nierenerkrankung als Begleiterkrankung in einem Kollektiv von herzinsuffizienten Patienten untersucht. Hierzu wird das Gesamtkollektiv in jeweils herzinsuffiziente Patienten mit und ohne Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung unterteilt.

Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Ist bei einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von $\leq 60\text{ml/min/1,73m}^2$ der kardiale Endpunkt (Tod, Herztransplantation) signifikant häufiger?
- Wie verhält sich der kardiale Marker NT-proBNP in Bezug auf die eGFR?
- Wie verhält sich der kardiale Marker NT-proBNP in Bezug auf die Schwere der Herzinsuffizienz gemessen anhand der NYHA-Klassifikation? Existiert diesbezüglich ein Unterschied zwischen Patienten mit ($\text{eGFR} \leq 60\text{ml/min/1,73m}^2$) und ohne ($\text{eGFR} > 60\text{ml/min/1,73m}^2$) chronische Nierenerkrankung?

- Wie verhält sich der kardiale Marker NT-proBNP in Bezug auf die systolische Funktion ausgedrückt durch die Ejektionsfraktion? Existiert diesbezüglich ein Unterschied zwischen Patienten mit ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) und ohne ($eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) chronische Nierenerkrankung?
- Welche Rolle spielt das Alter, das Geschlecht und das Gewicht bei den beschriebenen Untersuchungen?

1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit

In den zahlreichen Studien und Arbeiten zur Nützlichkeit und Risikostratifizierung von NT-proBNP als Vorhersagemarker bei herzinsuffizienten Patienten wurden im Rahmen der Untersuchungen zumeist Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung von vornherein ausgeklammert. Ziel dieser Arbeit ist es, die Beziehung zwischen NT-proBNP, der eGFR und den Werten bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz vor dem Hintergrund einer chronischen Nierenerkrankung zu untersuchen. Die prognostische Bedeutung von NT-proBNP soll genauer untersucht werden und mit etablierten Markern wie der NYHA-Klasse, der Ejektionsfraktion, den Serumwerten wie Natrium und der eGFR verglichen werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit umfasst insgesamt 275 Patienten, die in einem Beobachtungszeitraum von Januar 2002 bis Januar 2006 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik C – Kardiologie und Angiologie – und der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Münster untersucht wurden.

Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug $124 \pm 138,8$ Tage. Der längste Beobachtungszeitraum wurde mit 365 Tagen gemessen, welcher sich aus der Einteilung der Zeitpunkte (Baseline, 6 Monate, 12 Monate) ergab.

Voraussetzungen für den Einschluss in das Patientenkollektiv waren

- eine chronische Herzinsuffizienz gemäß Framingham-Kriterien⁶⁸
- sowie das Vorliegen möglichst vollständiger Anamnesedaten und Blutwerte über den Beobachtungszeitraum hinweg.

Erkrankungen wie ein angeborener Herzfehler und/oder maligne Geschehen führten jedoch zum Ausschluss aus dem Patientenkollektiv.

Bei Vorstellung in der von den beiden oben genannten Kliniken gemeinsam geführten Herzinsuffizienz-Ambulanz wurde bei allen Patienten eine vollständige Anamnese inklusive der aktuellen Medikation erfasst, eine klinische Untersuchung sowie Laboruntersuchungen und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt.

2.2 Definition der Untersuchungsendpunkte

Für das Studiendesign wurden folgende Endpunkte gewählt:

- die Gesamtsterblichkeit
- Herztransplantation

Diese Endpunkte werden auf Einflußfaktoren untersucht. Als unabhängige Einflußfaktoren werden die Ejektionsfraktion, die NYHA-Stadien, das Alter, Gewicht, Geschlecht und der Einfluß der Serumwerte untersucht.

2.3 Datenerhebung

Anhand einer definierten Liste von Parametern wurden die Untersuchungsdaten, die im Rahmen von regelmäßigen Verlaufsbeobachtungen der Patienten in der Herzinsuffizienz-Ambulanz oder bei stationären Aufenthalten erhoben wurden, erfasst. Im Folgenden wird zunächst kurz beschrieben, welche Daten erfasst wurden.

2.4 Allgemeine Daten

Erfasst und verschlüsselt wurden Geschlecht, Größe, Gewicht, die Art der kardialen Erkrankung im Verlauf und ggf. Todesdatum sowie Todesursache erfasst. Die aktuelle Medikation sowie die durch Blutabnahme gewonnenen Serumwerte wurden im klinikinternen Intranet „ORBIS“ festgehalten. Weiterhin wurde eine Echokardiographie durchgeführt.

2.5 Klassifikation der Schwere der Herzinsuffizienz

Gemäß der NEW YORK HEART ASSOCIATION wurde zu Untersuchungsbeginn jeder Patient nach aktuellen und früheren Symptomen der Herzinsuffizienz befragt. Dieses Prozedere wurde bei den regelmäßigen Routineuntersuchungen wiederholt. Basierend auf diesen Informationen und den Ergebnissen der Aufnahmeuntersuchung wurden die Patienten in die Schweregrade der Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen) eingeteilt. Die NYHA-Klasse I wurde als asymptomatisch und die NYHA-Klassen II-IV als symptomatisch definiert (Tabelle 2).

2.6 Laboruntersuchungen und Bestimmung der eGFR

Serumelektrolyte, Serum-Kreatinin und ergänzende Blutwerte wurden im Rahmen der klinischen Routine im Zentrallabor des Klinikums erfasst. Die Bestimmung der einzelnen Werte wurde anhand von Standardmethoden durchgeführt (indirekte Potentiometrie für Serum-Natrium, kinetische Methode nach Jaffé für Serum-Kreatinin). Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mit Hilfe der verkürzten „Modification of Diet in Renal Disease Study Equation“-Kurzformel (MDRD-Formel) berechnet, die bereits in Kapitel 1.2.6 näher beschrieben wurde.

2.7 Erfassung der NT-proBNP Werte

Jedem Patienten wurde nach einer 30-minütigen Ruhephase 1,0ml Vollblut aus einer Armvene in eine Serum-Monovette entnommen. Das Serum wurde sofort nach Entnahme bei +4°C für 10 Minuten bei 8000U/min zentrifugiert und das Blutserum bei –70°C bis zur Analyse eingefroren. Unter diesen Bedingungen ist eine Stabilität des NT-proBNP für ein Jahr gegeben.⁶⁹ Die Untersuchungen wurden im Zentrallabor des Klinikums der Universität Münster durchgeführt. Als Test wurde ein Immuno-Assay der Firma Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland auf einem modularen Analysegerät E 170 mit Elecsys Modul (Roche Diagnostics) verwendet. Der Test basiert auf einem Elektrochemilumineszenz-Assay, zu dem 20µl Serum oder EDTA-Blut zugefügt werden. Während der ersten Inkubationsphase mit einem NT-proBNP-spezifischen biotinylierten, polyklonalen Antikörper und einem Ruthenium-Komplex markierten polyklonalen NT-proBNP-spezifischen Antikörper bildet sich ein Sandwich-Komplex.

In einer zweiten Inkubationsphase wird der Komplex nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkungen an die Festphase gebunden. In der Messzelle werden die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf die Oberfläche der Messelektrode fixiert. Anschließend werden die ungebundenen Substanzen mit ProCell[®] entfernt. Die ausgesendete Lichtmenge ist direkt proportional zur Menge der gebundenen alkalischen Phosphatase und damit auch zur Menge an NT-proBNP in der Patientenprobe (immunometrischer Assay). Nach Anlegen der Spannung wird die Chemilumineszenz-Emission erzeugt und mit einem Photomultiplier gemessen. Das Lumineszenzsignal wird in counts per second (CPS) gemessen. Es wird mit Hilfe einer Eichkurve in die korrespondierende Konzentration an NT-proBNP transformiert.^{69, 70}

2.8 Echokardiographische Bestimmung der Ejektionsfraktion

Zur Beurteilung des Schweregrades der linksventrikulären Dysfunktion und der Morphologie des Herzens wird die Echokardiographie als nicht invasives, bildgebendes Verfahren angewandt.

Die echokardiographischen Untersuchungen werden von Mitarbeitern der Medizinischen Klinik und Poliklinik C – Kardiologie und Angiologie – des Universitätsklini-

kums Münster durchgeführt. Die Untersuchungen finden in Linksseitenlage statt, der Oberkörper wird um 20-30° aufgerichtet und der linke Arm abduziert. Die Messwerte werden unabhängig von der Systole des Empfängervorhofs verwendet. Jeder Parameter wird als Mittelwert aus fünf zeitlich folgenden Messwerten ermittelt.

Basierend auf dem zweidimensionalen echokardiographischen Bild der parasternalen langen und kurzen Achse erfolgt die Vermessung der linksventrikulären Diameter in verschiedenen Schnittebenen im M-Mode. Das linksventrikuläre Volumen sowie die Ejektionsfraktion werden basierend auf einem apikalen Zweikammer- und Vierkammerblick nach der modifizierten Simpson's Methode berechnet.⁷¹

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion errechnet sich als:

$$EF = EDV/EDV-ESV^{72}$$

(EDV: enddiastolisches Volumen; ESV: endsystolisches Volumen)

2.9 Patientenbeobachtung

Alle Patienten wurden in der Herzinsuffizienz-Ambulanz in regelmäßigen Abständen von 3-6 Monaten nachuntersucht. Neben der Bestimmung der Serumelektrolyte und allgemeinen Standardblutwerten, wurden ebenfalls der NT-proBNP Spiegel sowie der Blutdruck und die Herzfrequenz erfasst. Zusätzlich wurden ein EKG und eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Die Messdaten wurden in der internen Datenbank ORBIS des Universitätsklinikums Münster gespeichert.

2.10 Statistische Analyse

Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Version 14 („Statistical Package for Social Sciences“, SPSS Inc., Chicago, USA).

Für den Vergleich von Mittelwerten zwischen den Gruppen wurde der Man-Whitney-U-Test benutzt und für den longitudinalen Verlauf der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Bei der Analyse von Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat- bzw. der Kendalls-Tau-Test verwandt.

Um den Einfluss mehrerer Parameter zu analysieren, wurden verschiedene Formen der Regression angewendet. Überlebenszeiten wurden nach Kaplan-Meier berechnet und Unterschiede mit dem Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Die univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalysen wurden zur Evaluation der Zusammenhänge zwischen den Endpunktergebnissen (Zeit bis zum Eintritt des Todes, Herztransplantation) verwendet. Die Erstellung des Cox-Regressionsmodells erfolgte stufenweise mit einem Signifikanzniveau von 0,10 als Eingangskriterium. Die Signifikanzgrenze wurde als $p < 0,05$ definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Demographische Patientendaten

Die klinischen Daten der 275 eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 6 dargestellt. Es wird unterschieden zwischen Patienten mit ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) und ohne ($eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) chronischer Nierenerkrankung. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug $124 \pm 138,8$ Tage.

Tabelle 6 Klinische Charakteristika - Patienten mit/ohne chronische Nierenerkrankung

	Gesamt (n = 275)	Patienten mit eGFR ≤ 60 (n = 127)	Patienten mit eGFR > 60 (n = 148)	p-Wert
Alter	55 ± 12	59 ± 11	51 ± 13	≤ 0,01 ^a
weiblich/männlich (%)	21/79	24/76	18/82	0,03 ^a
Größe (cm)	174 ± 9	174 ± 8	174 ± 9	0,78
Gewicht(kg)	80 ± 17	80 ± 16	80 ± 17	0,87
BMI	26 ± 4	26 ± 4	26 ± 5	0,93
ICM/ohne ICM (%)	20/80	0/100	24/76	0,05 ^a
NYHA-Klasse	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	0,99
Ejektionsfraktion (%)	44 ± 17	49 ± 17	38 ± 16	≤ 0,01 ^a
Laborwerte				
Kreatinin (mg/dl)	1,58 ± 1,32	2,23 ± 1,57	0,92 ± 0,39	≤ 0,01 ^a
eGFR (ml/min/1.73 m ²)	60,4 ± 33,7	38,7 ± 14,3	86,7 ± 31,7	≤ 0,01 ^a
Natrium (mmol/liter)	138,8 ± 2,7	139,2 ± 2,7	138,4 ± 2,6	≤ 0,01 ^a
NT-proBNP (mg/ml)	2346 ± 4595	3279 ± 6091	1499 ± 2290	≤ 0,01 ^a

BMI: Body Mass Index; ICM: Ischämische Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ^a Statistisch signifikant bei $p < 0,05$; c.N.: chronische Nierenerkrankung

Im Mittelwertvergleich zwischen den beiden Patientengruppen konnten signifikante Unterschiede in Bezug auf das Alter, das Geschlecht und die Ejektionsfraktion festgestellt werden. Bei den Laborwerten stellten sich bei den Kreatininwerten, der eGFR, Natrium und den NT-proBNP Werten signifikante Unterschiede zwischen den chronisch-nierenkranken und den nicht chronisch-nierenkranken Patienten heraus.

3.1.2 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von den Untersuchten waren 216 Patienten (79%) männlich und 59 Patienten (21%) weiblich.

Abbildung 4 zeigt die Altersstruktur der Patienten. Das durchschnittliche Alter lag bei 54,8 Jahren. Der jüngste Patient war 14 Jahre und der älteste Patient 81 Jahre alt.

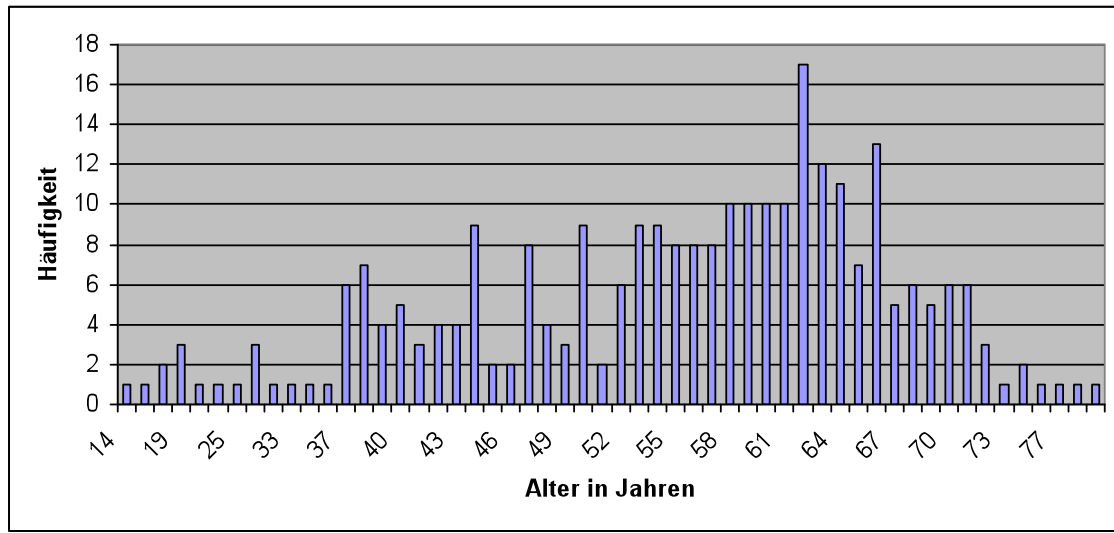


Abbildung 4 Altersverteilung in Jahren

Der Großteil der Patienten war zwischen 53 und 63 Jahren alt (56%). Jüngere Patienten zwischen 20-30 Jahren stellten nur einen sehr geringen Anteil des Patientenkollektivs dar (2,2%). Ähnliches galt für Patienten, die das 73. Lebensjahr überschritten hatten.

3.1.3 Erreichen der Studienendpunkte

Zwei Patienten (1,37%) verstarben im Untersuchungszeitraum, bei 17 Patienten (6,18%) erfolgte eine Transplantation. Somit erreichten 19 Patienten die Studienendpunkte Tod oder Herztransplantation. Die Todesursache konnte allerdings nicht eindeutig ermittelt werden. Analog zur Struktur der Tabelle 6 konnte das Patientenkollektiv entsprechend dieser Kriterien segmentiert werden (Tabelle 7).

Tabelle 7 Klinische Charakteristika - Patienten mit/ohne Ereignis

	Gesamt (n = 275)	Patienten mit Ereignis (n = 19)	Patienten ohne Ereignis (n = 256)	p-Wert
Alter	55 ± 12	61 ± 10	54 ± 13	0,01 ^a
weiblich/männlich (%)	21/79	26/74	21/79	0,62
Größe (cm)	174 ± 9	174 ± 7	174 ± 9	0,95
Gewicht(kg)	80 ± 17	77 ± 14	80 ± 17	0,40
BMI	26 ± 4	25 ± 4	26 ± 4	0,36
ICM/ohne ICM (%)	20/80	8/92	21/79	0,02 ^a
NYHA-Klasse	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 1	≤ 0,00 ^a
Ejektionsfraktion (%)	44 ± 17	60 ± 12	42 ± 17	≤ 0,00 ^a
Laborwerte				
Kreatinin (mg/dl)	1,58 ± 1,32	2,21 ± 1,3	1,52 ± 1,31	0,04 ^a
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	60,4 ± 33,7	38,8 ± 18,2	62,6 ± 34,1	≤ 0,00 ^a
Natrium (mmol/liter)	138,8 ± 2,7	140,1 ± 2	138,7 ± 2,7	0,01 ^a
NT-proBNP (mg/ml)	2346 ± 4595	3221 ± 6427	2183 ± 4204	0,32

BMI: Body Mass Index; ICM: Ischämische Kardiomyopathie; NYHA: New York Heart Association; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; ^a Statistisch signifikant bei p < 0,05

Patienten mit Ereignis (Tod oder Herztransplantation) waren signifikant älter (61 +/- 10 Jahre vs. 54 +/- 13 Jahre). Sie unterschieden sich hinsichtlich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (60% +/- 12% vs. 42% +/- 19%), der Kreatinin und Natriumwerte und der eGFR (38,8 +/- 18,2 ml/min/1,73 m² vs. 62,6 +/- 34,1 ml/min/1,73 m²). Signifikant weniger Patienten mit einer ischämischen Kardiomyopathie erreichten die Studienendpunkte. Bei der dilativen Kardiomyopathie konnte kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Erreichens der Studienendpunkte festgestellt werden. Beide Patientengruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Geschlechterverteilung. Eine mögliche Prädominanz von Patienten mit erhöhten BMI-Werten konnte nicht bestätigt werden. Das durchschnittliche Gewicht der Patienten lag bei 80 kg. Der aus der Größe und dem Gewicht errechnete Body Mass Index (BMI) lag im Durchschnitt bei 26 kg/m². Ein signifikanter Unterschied bezüglich NT-proBNP konnte nicht festgestellt werden.

3.1.4 Vorliegende Grunderkrankungen

Als Grunderkrankung bestand in 99 Fällen (36%) eine dilatative Kardiomyopathie (DCM), in 55 Fällen (22%) eine ischämische Kardiomyopathie (ICM). In 121 (44%) Fällen lagen andere Grunderkrankungen vor.

Bei Patienten mit ischämischer als auch dilatativer Kardiomyopathie fand sich eine signifikante negative Korrelation zwischen NT-proBNP Werten und der eGFR (Pearson-Korrelationskoeffizient: ICM -0,377; $p = 0,007$ - DCM -0,288; $p = 0,001$).

3.2 Spektrum der renalen Funktion

Bei der Analyse des Patientenkollektivs lag ein großes Spektrum der glomerulären Filtrationsrate vor. Das Spektrum reichte von einer eGFR von 5,9 bis 194,7ml/min/1,73m². Eine chronische Nierenerkrankung konnte bei 127 Patienten (46,2%) mit einer durchschnittlichen eGFR von 86,7ml/min/1,73m² festgestellt werden (Abbildung 5).

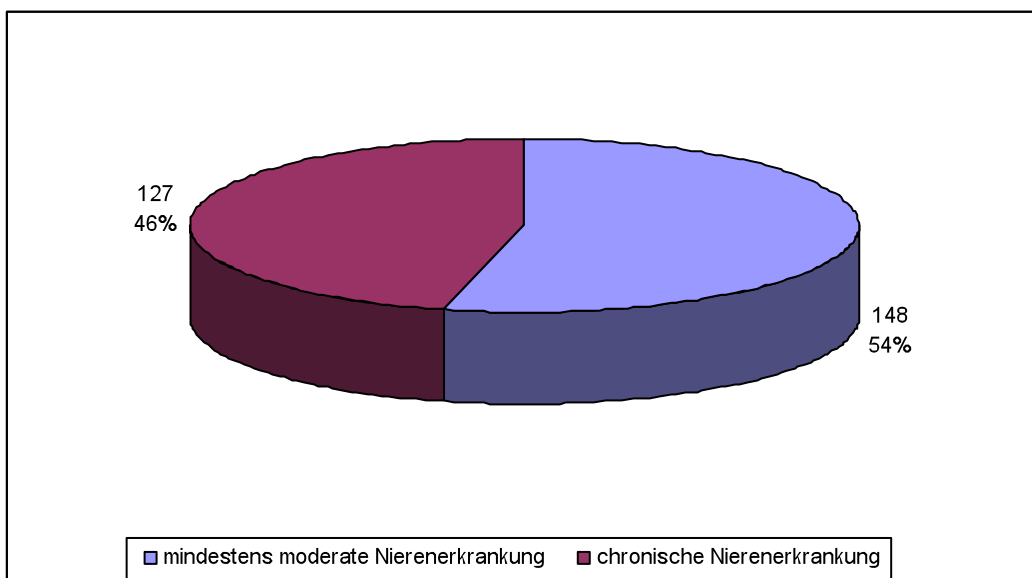


Abbildung 5 Spektrum der renalen Erkrankung

3.3 Vergleich der Patienten mit und ohne Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung in Bezug auf das ereignisfreie Überleben

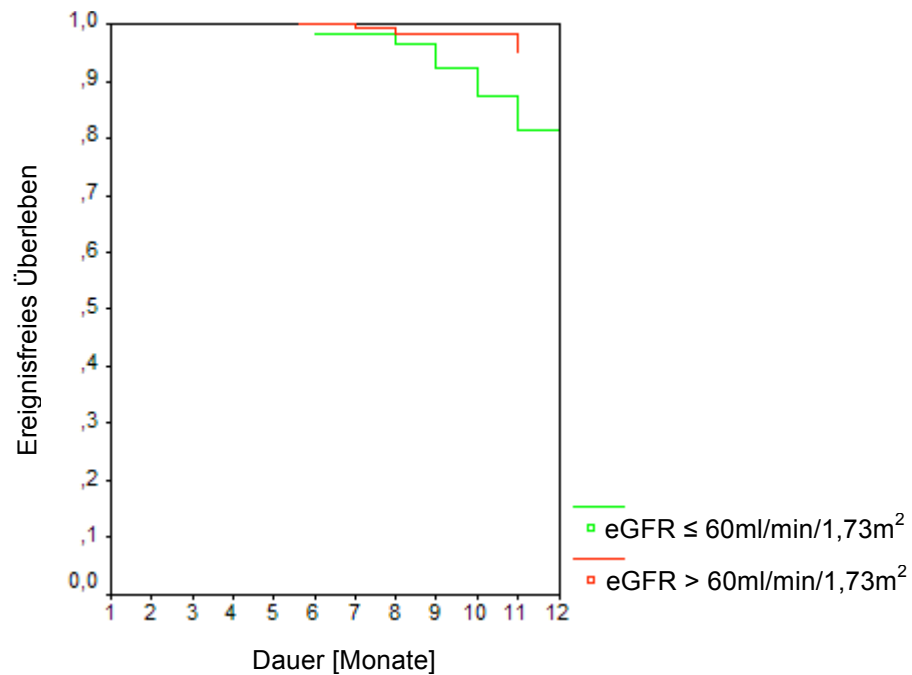
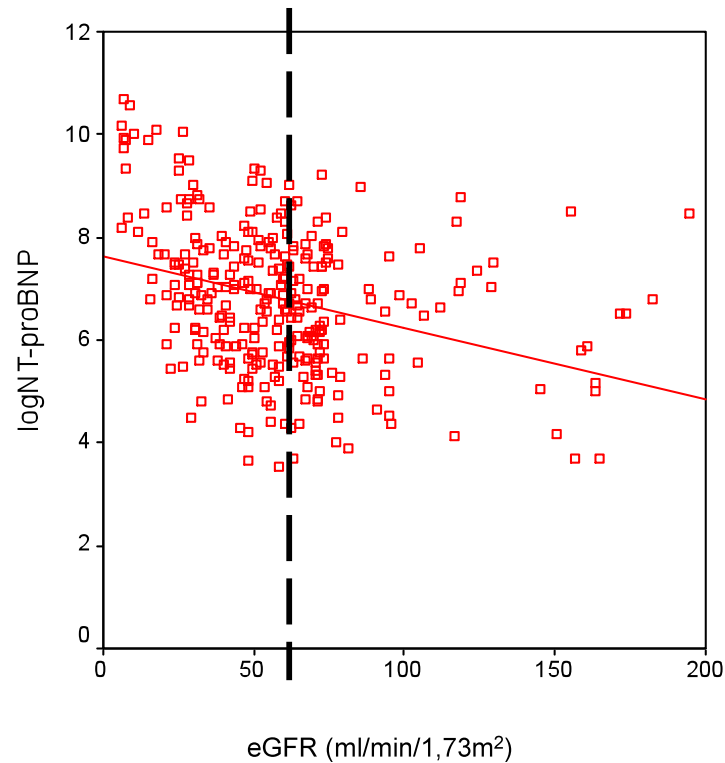


Abbildung 6 Überlebensanalyse mit und ohne Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung anhand der eGFR

Das Patientenkollektiv wurde in zwei Gruppen anhand der eGFR ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ vs. $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) stratifiziert und einer Kaplan-Meier Analyse unterzogen (Abbildung 6). In der Überlebensanalyse konnte hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,001$).

3.4 Ergebnisse in Bezug auf die NT-proBNP Werte

3.4.1 NT-proBNP Werte in Abhängigkeit vom Vorliegen einer zusätzlichen chronischen Nierenerkrankung



$$(\beta = -0,014, p < 0,001, R^2 = 0,099)$$

Abbildung 7 Einfluss von eGFR auf NT-proBNP (Gesamtpopulation)

In Abbildung 7 zeigte sich eine übermäßige Akkumulation von Messwerten im Bereich einer stark erniedrigten eGFR von Werten um 50ml/min/1,73m². Bei Betrachtung der Gesamtwerte wurde eine Interdependenz zwischen ansteigenden logNT-proBNP Werten und abnehmenden eGFR Werten deutlich. Der Log-Rank Test zeigte eine starke Signifikanz zwischen einer abnehmenden eGFR und steigenden NT-proBNP Werten ($p < 0,001$).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass sich mit abnehmenden und somit niedrigeren eGFR-Werten ebenfalls die logNT-proBNP Werte in der Patientenpopulation verschlechterten.

3.4.2 Geschlechtsabhängigkeit der NT-proBNP Werte

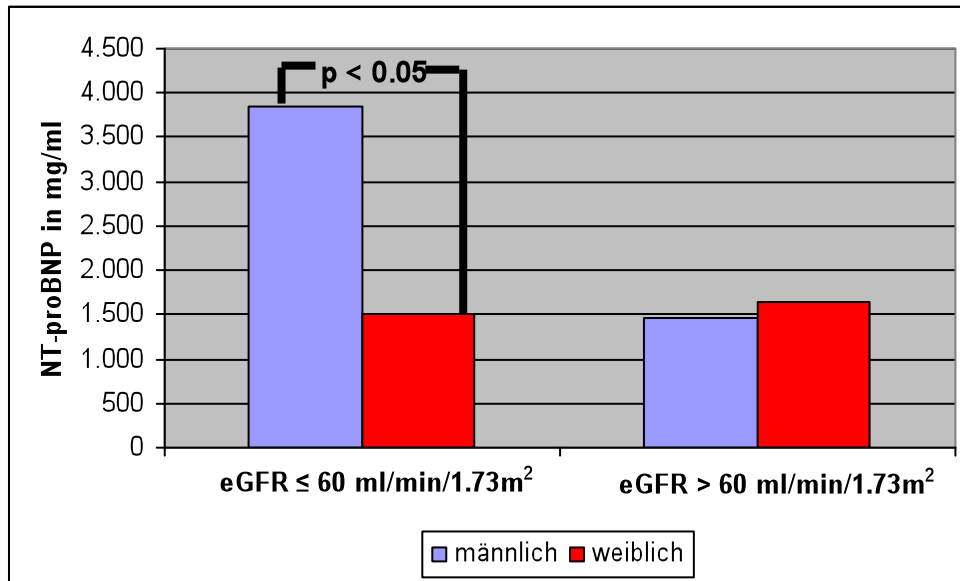


Abbildung 8 Verteilung der NT-proBNP Werte unterteilt nach Geschlecht und eGFR

Ein geschlechtsabhängiger signifikanter Unterschied konnte beobachtet werden (Abbildung 8). Hier zeigte sich, dass bei eGFR Werten $\leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ die männlichen Patienten wesentlich höhere NT-proBNP Werte aufwiesen als das weibliche Patientenkollektiv dieser Gruppe. In der Vergleichsgruppe lagen die NT-proBNP Werte in einer fast gleichmäßigen Verteilung vor und es konnte somit kein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied bestätigt werden.

3.4.3 Altersabhängigkeit der NT-proBNP Werte

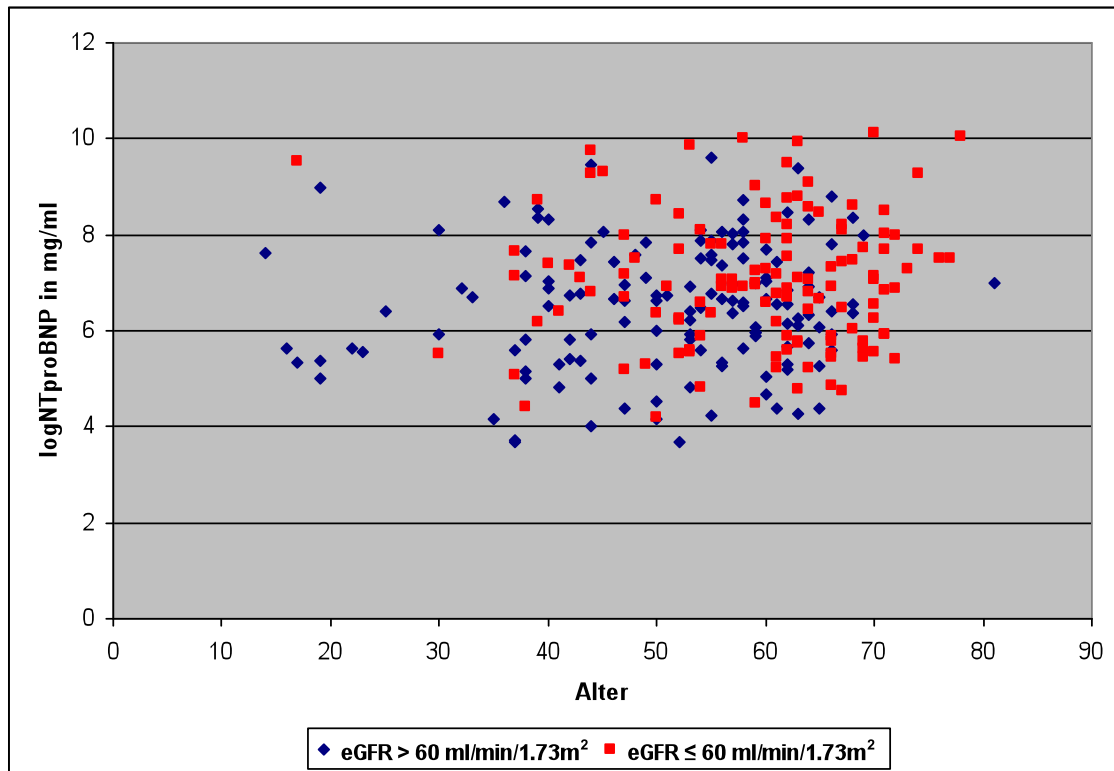


Abbildung 9 Altersverteilung der NT-proBNP Werte unterteilt in chronisch-nierenkranke Patienten und Patienten, die an keiner chronischen Nierenerkrankung leiden

Bezüglich der Altersverteilung konnte keine signifikante Abhängigkeit der NT-proBNP Werte vom Alter bestätigt werden. Unter den 50- bis 80-Jährigen, sowie unter den 20- bis 50-Jährigen lag eine annähernd gleiche Varianz der NT-proBNP Werte (Abbildung 9) vor. Bei den chronisch-nierenkranken Patienten waren die NT-proBNP Werte im Mittel latent höher als in der Vergleichsgruppe.

Im Altersvergleich der chronisch-nierenkranken Patienten konnte eine Korrelation zwischen höherem Alter kombiniert mit einer chronischen Nierenerkrankung nachgewiesen werden.

3.4.4 Körpergewichtsabhängigkeit der NT-proBNP Werte

In Bezug auf das Körpergewicht konnte kein signifikanter Einfluss auf die NT-proBNP Werte festgestellt werden.

3.5 Ergebnisse in Bezug auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz

3.5.1 NYHA-Klassifikation

Zur Klassifikation der Schwere der Herzinsuffizienz wurden die Patienten gemäß der NEW YORK HEART ASSOCIATION (Tabelle 2) in NYHA-Klassen unterteilt. Wie in Abbildung 10 dargestellt, waren vor allem Patienten der NYHA-Klassen II und III geschlechts-unspezifisch mit den Symptomen von Erschöpfung, Luftnot und Angina pectoris bei alltäglicher Belastung vertreten.

3.5.2 Verteilung der NYHA-Klassen

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) stellte die NYHA-Klasse II den größten Anteil dar, gefolgt von der Klasse-III. Patienten der NYHA-Klasse-IV waren am wenigstens vertreten (Abbildung 10).

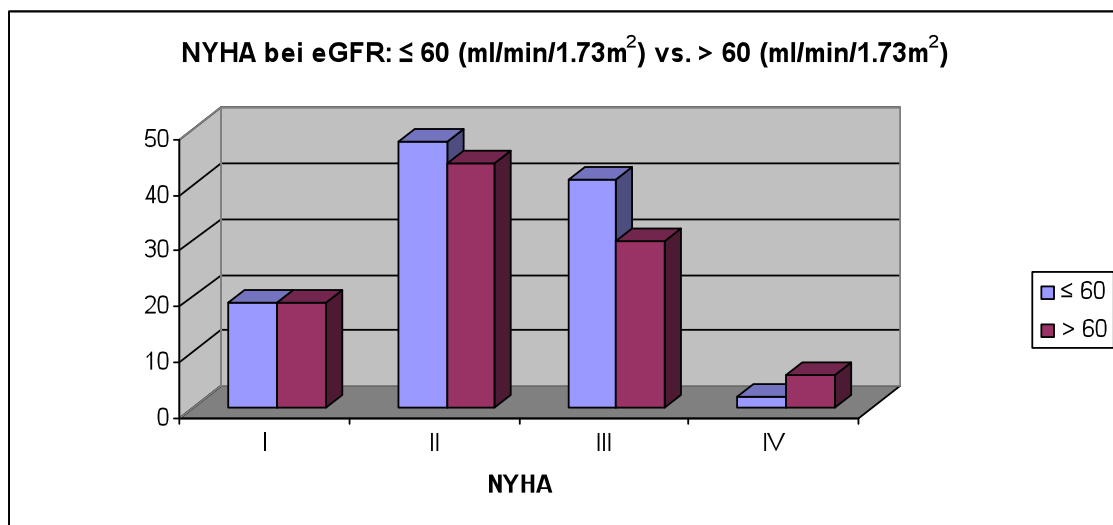


Abbildung 10 NYHA-Klassenverteilung in Bezug auf die eGFR bei Patienten mit und ohne chronische Nierenerkrankung (in Prozent)

Bei Patienten mit einer $eGFR > 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ zeigte die inhomogene NYHA-Klassenverteilung ein leicht verändertes Bild. Die leichteste und schwerste NYHA-Klasse waren nach Abbildung 10 am schwächsten besetzt. Somit konnte das untersuchte Patientenkollektiv ohne eine chronische Nierenerkrankung den NYHA-Klassen II und III vorwiegend zugeordnet werden.

3.5.3 NYHA-Klassenverteilung in Bezug auf die NT-proBNP-Werte

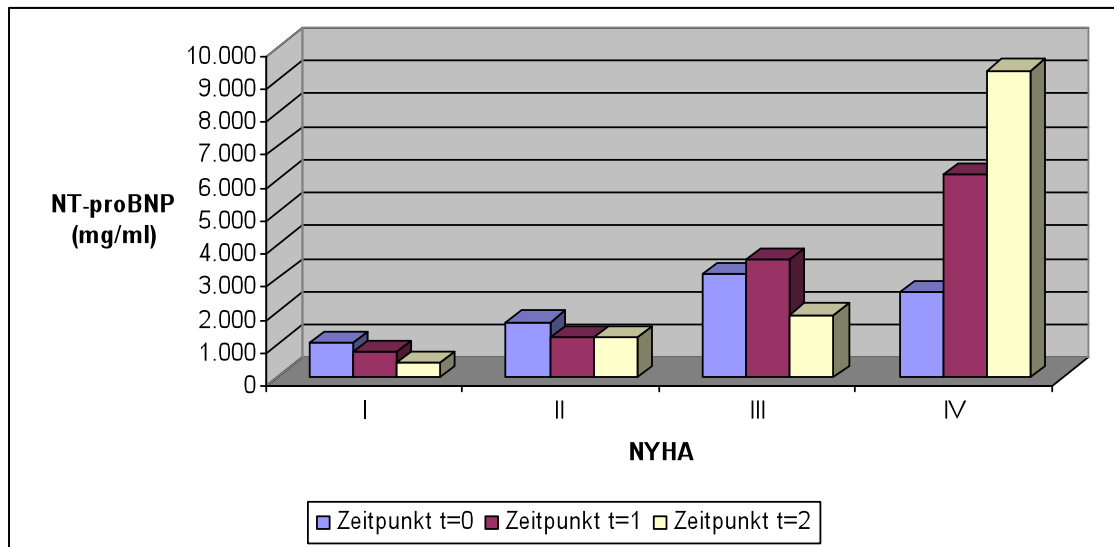


Abbildung 11 NYHA-Klassenverteilung in Bezug auf die NT-proBNP Werte (Gesamtkollektiv)

Eine graduelle Korrelation konnte zwischen erhöhten NT-proBNP-Blutspiegeln und zunehmender NYHA-Klasse festgestellt werden (Abbildung 11). Die Veränderung der NYHA-Klassenzugehörigkeit eines Patienten konnte nur in äußerst wenigen Fällen beobachtet werden.

Im Hinblick auf die Zeitkomponenten von $t = 0$ (Baselinewert) zu $t = 2$ (nach 12 Monaten), war ein nahezu linearer Anstieg in der Verteilung der NYHA-Klassen, vor allem nach einem Jahr ($t = 2$) zu beobachten.

Mit zunehmender NYHA-Klasse ascendieren die NT-proBNP Werte. In den einzelnen Klassen war eine leichte Verbesserung der NT-proBNP Werte von $t = 0$ zu $t = 2$ mit Ausnahme von NYHA-Klasse IV zu beobachten. In diesem Ausnahmefall stiegen die Enzymwerte im gesamten Beobachtungszeitraum an.

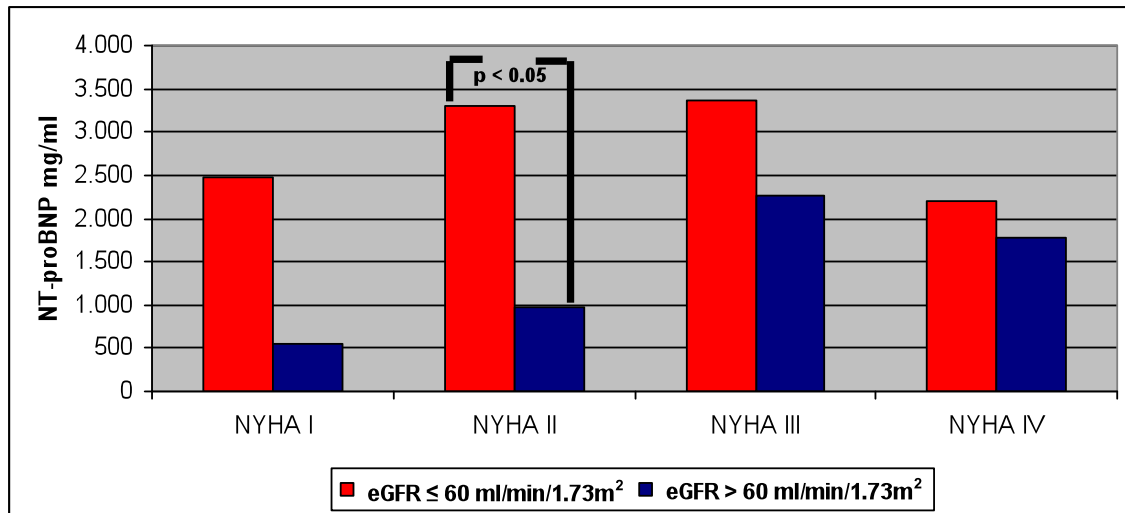


Abbildung 12 Verteilung der NYHA-Klassen in Bezug auf die NT-proBNP Werte bei chronisch-nierenkranken und nicht chronisch-nierenkranken Patienten

In Abbildung 12 ist die NYHA-Klassenverteilung in Bezug auf die NT-proBNP Werte und das Vorliegen bzw. Fehlen einer chronischen Nierenerkrankung dargestellt. Signifikant war das Ergebnis in der NYHA-Klasse II. Hier zeigte sich die Diskrepanz zwischen den Vergleichsgruppen bezüglich der NT-proBNP Werte am deutlichsten.

Ein ausgeprägter Unterschied in der Verteilung der beiden Vergleichsgruppen war in der NYHA-Klasse I auffällig. Hier lagen die NT-proBNP Werte der chronisch Nierenkranken im Vergleich signifikant höher. Diese Tendenz war in allen NYHA-Klassen zu erkennen. Die NT-proBNP Werte näherten sich in den beiden schwersten NYHA-Klassen wieder an.

3.5.4 Geschlechtsabhängigkeit in Bezug auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz

Bezüglich des Geschlechts konnte kein signifikanter Einfluss der NT-proBNP Werte hinsichtlich der Schwere der Herzinsuffizienz festgestellt werden.

3.5.5 Altersabhängigkeit in Bezug auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz

Ein signifikanter Unterschied war bei dem Altersdurchschnitt bezüglich der NYHA-Klassen bei den chronisch Nierenkranken ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) zu beobachten. In NYHA-Klasse I lag der Altersdurchschnitt bei 58,4 Jahren, in NYHA-

Klasse II bei 59 Jahren, in der NYHA-Klasse III bei 60,6 Jahren und in der NYHA-IV bei 47,5 Jahren. Bei einem Post-Hoc-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den NYHA-Klassen III und IV ($p = 0,035$).

Jüngere Patienten waren unter der Prämisse der chronischen Nierenerkrankung häufiger in NYHA-Klasse IV vertreten.

3.5.6 Körpergewichtsabhängigkeit in Bezug auf den Schweregrad der Herzinsuffizienz

In der Gruppe der nicht-chronisch Nierenkranken lag hinsichtlich des Körpergewichts zwischen den einzelnen NYHA-Klassen kein signifikanter Unterschied vor. Das Durchschnittsgewicht der chronisch Nierenkranken ($eGRF \leq 60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$) unterschied sich signifikant zwischen den einzelnen NYHA-Klassen. Das durchschnittliche Gewicht betrug in NYHA-Klasse I 79kg, in NYHA-Klasse II 84kg, in NYHA-Klasse III 75,5kg und in NYHA-Klasse IV 67,5kg. Ein Mittelwertvergleich zeigte einen signifikanten Unterschied der NYHA-Klasse IV gegenüber den anderen NYHA-Klassen ($p = 0,05$).

Patienten mit einem geringeren Gewicht ($\leq 70\text{kg}$) waren unter der Prämisse der chronischen Nierenerkrankung eher in der NYHA-Klasse IV zu finden.

3.6 Ergebnisse in Bezug auf die echokardiographischen Auswertungen

3.6.1 Verteilung der Ejektionsfraktion in der gesamten Studienpopulation

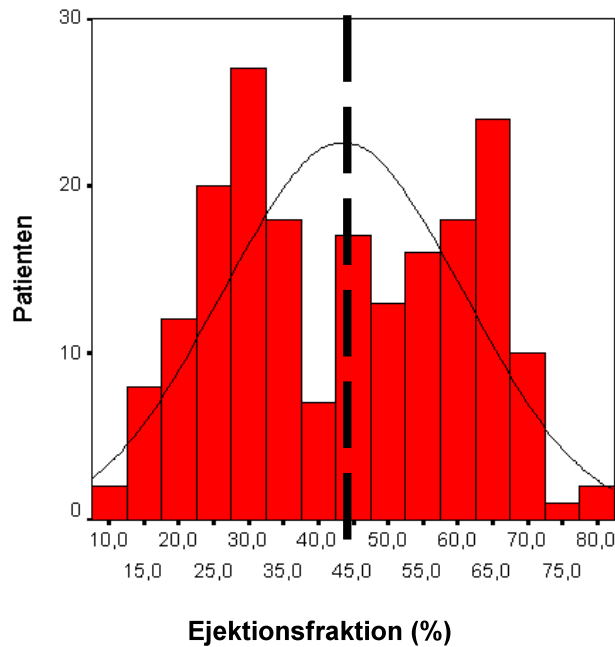


Abbildung 13 Verteilung der Ejektionsfraktion in der gesamten Patientenpopulation

Abbildung 13 stellt eine glockenförmige Verteilung der Ejektionsfraktions-Werte im gesamten Patientenkollektiv dar. Auffällig sind die beiden Ausschläge der Ejektionsfraktion bei 35% und bei 65%.

Abbildung 14 zeigt erneut eine gaußsche Verteilung. Allerdings zeigte die Verteilung der Ejektionsfraktions-Werte, dass Patienten mit zusätzlicher chronischer Nierenerkrankung im Durchschnitt eine höhere Ejektionsfraktion ($49\% \pm 17$ vs. $38\% \pm 16$) aufwiesen als das Gesamtkollektiv ($44\% \pm 17$).

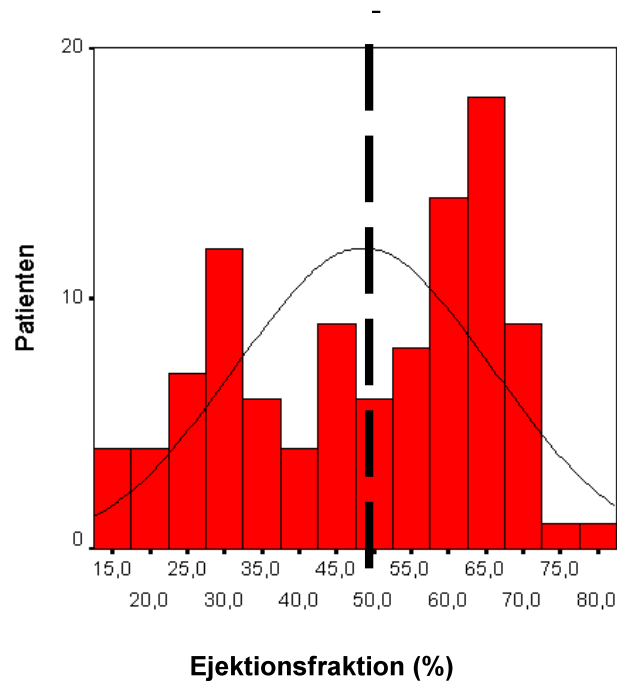


Abbildung 14 Verteilung der Ejektionsfraktion bei Patienten mit einer zusätzlichen chronischen Nierenerkrankung

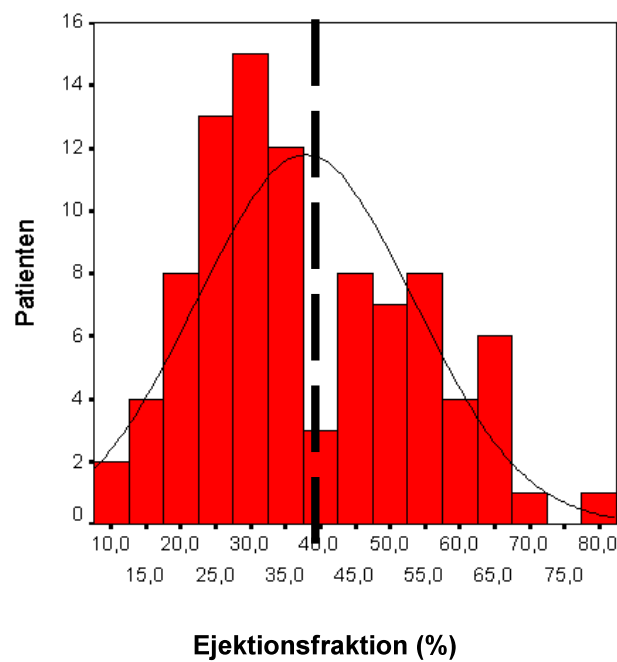
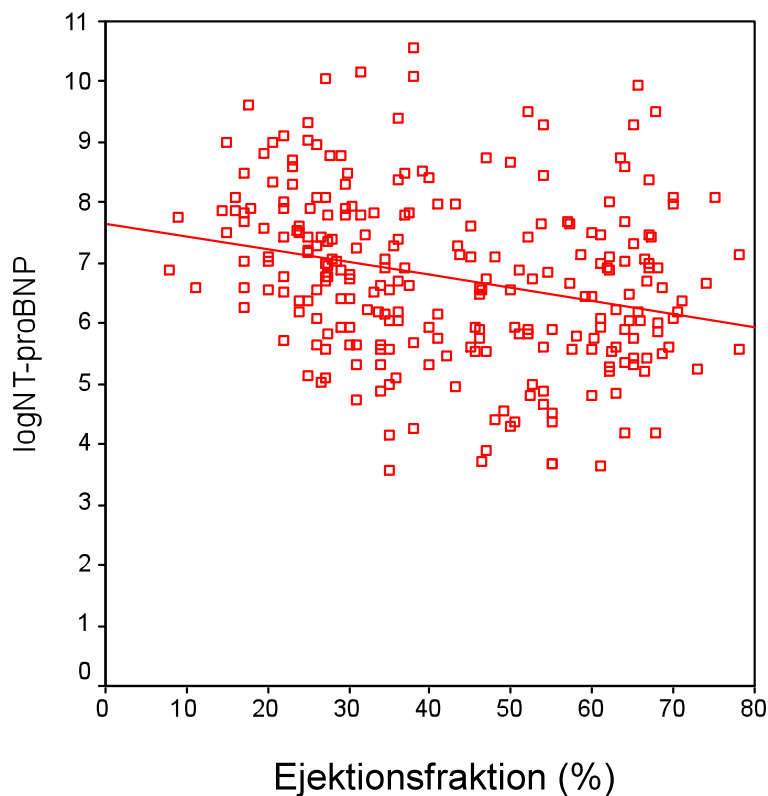


Abbildung 15 Verteilung der Ejektionsfraktion bei Patienten, bei denen keine chronische Nierenerkrankung vorlag

Im Vergleich zu den Patienten mit chronischer Nierenerkrankung war die Ejektionsfraktion bei der Vergleichsgruppe im Durchschnitt deutlich niedriger. In Abbildung 15 lässt sich eine Akkumulation der Ejektionsfraktion unter den Patienten bei Werten um 35% erkennen.

3.6.2 Einfluss von Ejektionsfraktion auf NT-proBNP



$$(\beta = -0,021, p < 0,001, R^2 = 0,066)$$

Abbildung 16 Streudiagramm - Beziehung zwischen linksventrikulärer Ejektionsfraktion (EF) und NT-proBNP in der Studienpopulation

Die Abbildung 16 stellt ein Streudiagramm dar. Die gemessenen Werte zeigten eine gleichmäßige Verteilung, wobei man die deutliche kontinuierliche Abnahme der Ejektionsfraktion in Bezug auf die zunehmenden logNT-proBNP Werte erkennen konnte. Mit verschlechterter systolischer Funktion und somit abnehmender Ejektionsfraktion, verschlechterten sich die log-transformierten NT-proBNP Werte ebenfalls. In der Log-Rank-Analyse ergab sich eine deutliche Signifikanz ($p < 0,001$).

Innerhalb der beiden Patientengruppen mit bzw. ohne chronischer Nierenerkrankung ergaben sich bei der Regressionsanalyse hinsichtlich (log)NT-proBNP und der Ejektionsfraktion keine wesentlichen Änderungen.

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung: $\beta = -0,024$, $p = 0,002$, $R^2 = 0,083$

Patienten ohne chronischer Nierenerkrankung: $\beta = -0,035$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,172$

3.6.3 Geschlechtsabhängigkeit in Bezug auf die Ejektionsfraktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion war unabhängig vom Geschlecht. Dies zeigte sich sowohl bei der Gesamtheit der Daten als auch in den Gruppen mit und ohne Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung. Für die Gesamtbeobachtung ergaben sich folgende Werte:

$M_{\text{Frauen}} = 42,43$; $SD = 15,805$

$M_{\text{Männer}} = 43,89$; $SD = 17,66$; $t = 0,51$; $p = 0,6$

3.6.4 Altersabhängigkeit in Bezug auf die Ejektionsfraktion

Das Alter des Patientenkollektivs korrelierte schwach nicht signifikant mit der Ejektionsfraktion (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,125, $p = 0,082$). In den Patientengruppen mit bzw. ohne chronische Nierenerkrankung ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Ejektionsfraktion und Alter.

3.6.5 Körpergewichtsabhängigkeit in Bezug auf die Ejektionsfraktion

Das Körpergewicht korrelierte nicht mit den Ejektionsfraktions-Werten des Gesamtkollektivs (Korrelationskoeffizient nach Pearson: 0,001, $p = 0,984$). In den beiden Vergleichsgruppen ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Ejektionsfraktion und Körpergewicht.

3.7 Identifizierung prognostisch relevanter Faktoren – uni- und multivariate Cox-Analyse

Bei einer univariaten Cox Regressionsanalyse erwiesen sich die Werte für Ejektionsfraktion, Kreatinin, Natrium und eGFR als signifikante Prädiktoren für die Studienendpunkte (Tabelle 8).

Tabelle 8 Univariante Cox Regressionsanalyse - Prädiktoren für die Endpunkte

Variable	Hazard Ratio	Konfidenzintervall (95 %)	p-value
Alter	1,045	0,998 - 1,093	0,06
Ejektionsfraktion	1,069	1,021 - 1,119	0,004
Kreatinin	1,306	1,056 - 1,615	0,014
Natrium	1,248	1,021 - 1,525	0,03
eGFR	0,965	0,946 - 0,985	0,001
NT-proBNP	1,000	1,000 - 1,000	0,257

Eine multivariate Cox Regressionsanalyse brachte keine signifikanten Prädiktoren hervor. Einzig die Ejektionsfraktion erwies sich als fast signifikant (Tabelle 9).

Tabelle 9 Multivariate Regressionsanalyse - Prädiktoren für die Endpunkte

Variable	Hazard Ratio	Konfidenzintervall (95 %)	p-value
Alter	1,009	0,951 - 1,071	0,767
Ejektionsfraktion	1,049	0,996 - 1,104	0,068
Kreatinin	0,462	0,099 - 2,155	0,326
Natrium	1,219	0,919 - 1,617	0,17
eGFR	0,958	0,902 - 1,018	0,169
NT-proBNP	1,000	1,000 - 1,000	0,823

Eine ROC-Analyse (Abbildung 17) lieferte einen Schwellenwert zur Trennung von Patienten mit und ohne Endpunkt in Bezug auf die eGFR von $15\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ (Fläche unter der ROC-Kurve $0,266 \pm 0,053$; Sensitivität $0,895\%$; Spezifität $0,028\%$; $p = 0,001$). Eine weitere ROC-Analyse lieferte einen Schwellenwert zur Trennung von Patienten mit und ohne Erreichen der Endpunkte in Bezug auf die Natriumwerte bei 142mmol/l (Fläche über der ROC-Kurve $0,665 \pm 0,063$; Sensitivität $0,158\%$; Spezifität $0,928\%$; $p = 0,017$).

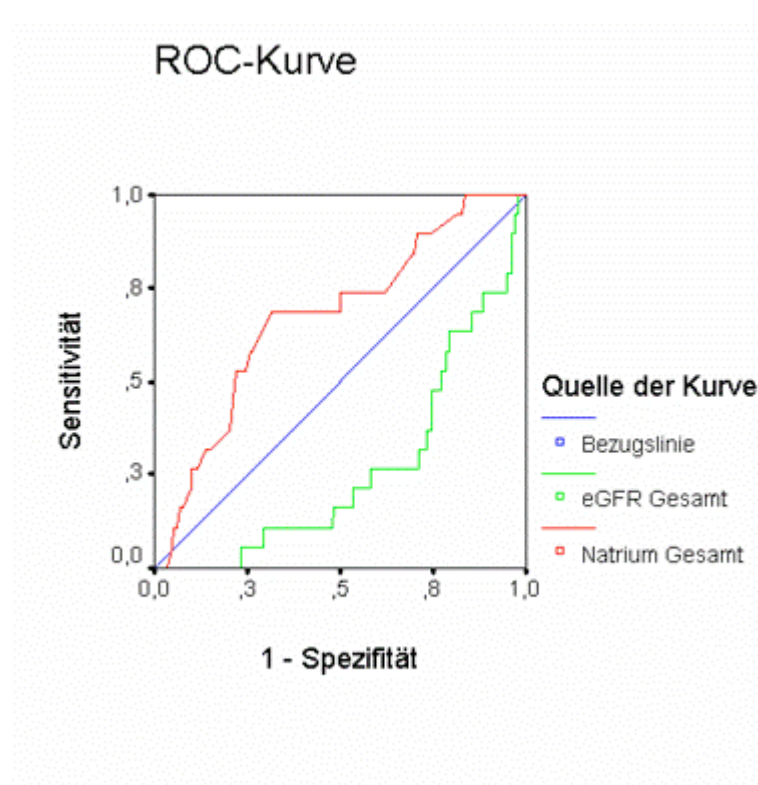


Abbildung 17 ROC-Kurve - eGFR und Natrium

4 Diskussion und Interpretation der Ergebnisse

4.1 Zielsetzung der Arbeit

In den zahlreichen Studien und Arbeiten zur Nützlichkeit und Risikostratifizierung von NT-proBNP als Vorhersagemarker bei herzinsuffizienten Patienten wurden im Rahmen der Untersuchungen meist Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung von vornherein ausgeschlossen^{28, 57, 73}. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob eine chronische Nierenerkrankung, gemessen anhand der eGFR, den kardialen Marker NT-proBNP für die Diagnostik beeinflusst. Die prognostische Bedeutung von NT-proBNP wurde analysiert und mit etablierten Markern wie der NYHA-Klasse, der Ejektionsfraktion und verschiedenen Serumwerten verglichen.

4.2 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der Studienpopulation betrug die Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung 46%. Eine abnehmende eGFR korrelierte signifikant mit steigenden NT-proBNP Werten ($p < 0,05$). Ebenfalls konnte eine signifikante Korrelation zwischen zunehmenden NT-proBNP Werten und abnehmenden Ejektionsfraktions-Werten festgestellt werden. Diese Beobachtungen stimmen mit Ergebnissen anderer Arbeiten überein^{15, 22, 74-76}. Verglichen mit den weiblichen Patienten wiesen die männlichen Studienteilnehmer mit chronischer Nierenerkrankung signifikant schlechtere und damit höhere NT-proBNP Werte auf. Vergleichbare Studien kamen zu dem Ergebnis, dass vor allem bei weiblichen Patienten höhere NT-proBNP Werte vorliegen. Diese Beobachtung wurde auf den geschlechtsspezifischen Hormoneinfluss zurückgeführt.⁷⁷⁻⁸⁰ Der Einfluss des Körpergewichts auf den NT-proBNP Wert wurde in der Literatur häufig beschrieben. Patienten mit leicht erhöhtem Body Mass Index (BMI) und adipöse Patienten hatten häufig niedrigere NT-proBNP Werte als Normalgewichtige⁸⁰⁻⁸⁴. In diesem Patientenkollektiv konnte allerdings kein signifikanter Einfluss des Körpergewichts auf den NT-proBNP Werte bestätigt werden.

Geschlechtsunspezifisch zeigte sich die Verteilung der NYHA-Klassen. Die Mehrheit der Patienten gehörte den NYHA-Klassen II und III an, unabhängig vom Geschlecht und vom Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung. Insgesamt konnte jedoch eine

Korrelation zwischen den NYHA-Klassen und den NT-proBNP Werten festgestellt werden. Je höher die NT-proBNP Werte, desto schlechter war die entsprechende NYHA-Klassenzugehörigkeit. Diese Tendenz lässt sich in der Literatur belegen^{15, 23, 85 88}. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums kam es bei den meisten Patienten zu einer Verbesserung der NT-proBNP Werte in den NYHA-Stadien I-III. Im NYHA-Stadium IV verschlechterten sich die NT-proBNP Werte dagegen.

Anhand der Unterteilung hinsichtlich des Vorhandensein bzw. Fehlens einer chronischen Nierenerkrankung im Patientenkollektiv, ließen sich folgende Unterschiede feststellen:

- Im NYHA-Stadium II zeigte sich bei der Betrachtung der Gesamtpopulation ein signifikanter Unterschied in Bezug auf die NT-proBNP Werte. Bei chronisch Nierenerkrankten lagen deutlich höhere NT-proBNP Werte vor.
- In Bezug auf die Ejektionsfraktion konnten bei Patienten mit einer chronischen renalen Beeinträchtigung höhere Ejektionsfraktions-Werte diagnostiziert werden als in der Vergleichsgruppe.
- Im Hinblick auf das ereignisfreie Überleben existierte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (mit/ohne Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung). Die ereignisfreie Überlebensrate in der Patientengruppe mit chronischer Nierenerkrankung war signifikant niedriger als in der Vergleichsgruppe.
- Hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der Ejektionsfraktion, des Kreatinin-, des Natrium- und des NT-proBNP Werts bestanden im Mittelwertvergleich signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (mit/ohne Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung).
- Die NT-proBNP Werte waren bei den chronisch-nierenkranken Patienten signifikant höher (Tabelle 6). Insgesamt hatten die erhöhten Enzymwerte jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Tabelle 7).

Die Ergebnisse der ROC Analysen bezüglich Natrium und eGFR kamen hinsichtlich der Ermittlung von Schwellenwerten zur Trennung von Patienten mit und ohne Erreichen der Endpunkte zu Ergebnissen, welche analog in der Literatur wiederzufinden sind. So zeigte eine vergleichbare Studien einen Schwellenwert für Natrium von 137,5mmol/l¹⁵. In dieser Arbeit ergab sich für Natrium ein Schwellenwert von 142mmol/l; für die eGFR ein Wert von 15ml/min/1,73m². In Bezug auf das Erreichen und Nichterreichen

der Studienendpunkte (Tod, Herztransplantation) stellten sich zahlreiche Signifikanzen im Mittelwertvergleich heraus (Tabelle 7). Das Alter, die Ejektionsfraktion und die eGFR unterschieden sich signifikant in den beiden Vergleichsgruppen. Als Ergebnis der univariaten Cox Regressionsanalyse erwiesen sich die Werte für Ejektionsfraktion, Kreatinin, Natrium und eGFR als signifikante Prädiktoren für die Studienendpunkte.

4.3 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv wurde anhand der eGFR in zwei Gruppen aufgegliedert und diese einander gegenübergestellt. 127 (46,2%) der 275 herzinsuffizienten Patienten litten zusätzlich an einer chronischen Nierenerkrankung; bei den restlichen 148 (53,8%) Patienten lag diese chronische Erkrankung nicht vor. Insgesamt lagen die gemessenen eGFR Werte zwischen 5,9 und 194,7ml/min/1,73m². Die Mehrzahl der Patienten wiesen ein Alter zwischen 53 und 63 Jahren auf (Abbildung 4). Dies entspricht dem ungefähren Durchschnittsalter ähnlicher Studien⁷⁴. Sehr junge Patienten waren seltener zu finden.

4.4 Erreichen und Nichterreichen der Studienendpunkte

Als Studienendpunkte wurden die Gesamtsterblichkeit und die Herztransplantation festgelegt. Die Endpunkte sowie die genaue Betrachtung der Korrelation zwischen den verschiedenen Markern der Herzinsuffizienz sind in vielen Arbeiten zu diesem Thema wiederzufinden^{15, 67, 86, 89, 90}. Von den 275 Patienten erreichten insgesamt 19 (7,55%) die Studienendpunkte. Zwei Patienten starben im Untersuchungszeitraum. Bei 17 Patienten erfolgte eine Herztransplantation. In vielen Arbeiten dagegen wird die Letalität in wesentlich größeren Ausprägungen beschrieben. LLOYD-JONES et al.⁹¹ untersuchten ein Patientenkollektiv von 3571 Männer und 4416 Frauen, welche an einer chronischen Herzinsuffizienz litten. Im Untersuchungszeitraum verstarben 2002 Patienten. Weiterhin stellten die Autoren in ihrer Langzeitbeobachtung von über 25 Jahren fest, dass die Letalitätsrate altersunspezifisch bei einem Risiko von eins zu fünf liegt, altersspezifisch bei Frauen bei eins zu sechs, bei Männern allerdings deutlich günstiger bei eins zu neun. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass das Letalitätsrisiko im Alter von 40 Jahren mit dem Letalitätsrisiko von 80 Jahren identisch ist. Dies scheint auf den ersten Blick widersprüchlich, ist aber dadurch zu erklären, dass aufgrund des rapiden und zum Teil

raschen Verlaufs einer Herzinsuffizienz die Sterblichkeit nicht unbedingt vom Alter abhängt.⁹¹

In der vorliegenden Arbeit stellten sich neben Natrium sowohl Kreatinin als auch eGFR als signifikante Prädiktoren für die Studienendpunkte heraus. Dieses Ergebnis ist u.a. dadurch zu erklären, dass eine erniedrigte eGFR und somit eine chronische Nierenerkrankung häufig mit einem hohen kardiovaskulären Risiko verbunden ist. Mit zunehmender Einschränkung und Progression der chronischen Nierenerkrankung wächst das kardiovaskuläre Risiko überproportional an³⁰. In der Cooperative Cardiovascular Project-Studie wurde bei Patienten, die ein Jahr nach einem Herzinfarkt untersucht worden waren, eine 1-Jahres-Sterblichkeit bei einem Serumkreatinin $< 1,5\text{mg/dl}$ von 24% festgestellt. Bei Serumwerten von $1,5\text{-}2,4\text{mg/dl}$ lag die Sterblichkeitsrate bei 46% und bei einem Serumkreatininwert von $2,5\text{-}3,9\text{mg/dl}$ bei 66%⁹². In der vorliegenden Arbeit konnte nicht nachgewiesen werden, dass NT-proBNP eine signifikante Aussagekraft unter der Prämisse der Letalitätsrate und in Bezug auf eine Transplantation aufweist (Tabelle 7). Lediglich konnte eine Tendenz beobachtet werden, wenn Gesamtsterblichkeit und Transplantation als gemeinsamer Endpunkt festgelegt wurden. Im Mittelwertvergleich (Tabelle 7) lagen die NT-proBNP Werte bei Patienten mit Erreichen der Studienendpunkte bei $3221 \pm 6427\text{mg/ml}$, dagegen konnten bei Patienten, die die Studienendpunkte nicht erreichten, Werte von $2183 \pm 4204\text{mg/ml}$ festgestellt werden. In der Literatur wird hingegen häufig die signifikante Korrelation zwischen den Enzymwerten und der Gesamtsterblichkeit bestätigt^{23, 93, 94}. In der Studie von ROTHENBURGER et al.²³ wurden 550 Patienten untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass NT-proBNP Werte über 5000pg/ml signifikant mit einer erhöhten Letalitätsrate korrelierten. Zudem gehörten alle verstorbenen Patienten der Studie der NYHA-Klasse III und IV an. Da in diesen NYHA-Stadien von einer ausgeprägten Schädigung des Herzmuskels ausgegangen werden kann, war daher zu erwarten, dass bei Patienten der NYHA-Klassen I und II deutlich niedrigere NT-proBNP Werte festzustellen waren. Dieser Zusammenhang konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden (Abbildung 11). Zudem unterschieden sich in dem untersuchten Patientenkollektiv die beiden Vergleichsgruppen hinsichtlich des Alters signifikant. Patienten, die die Studienendpunkte erreichten, waren deutlich älter und die gemessenen eGFR Werte lagen mit $38,8\text{ml/min/1,73m}^2$ deutlich niedriger (Tabelle 7). Diese Ergebnisse korrelieren ebenfalls mit Erkenntnissen der Literatur^{15, 95}.

4.5 Einfluss von NT-proBNP auf bekannte Einflußfaktoren

Neben den Studienendpunkten (Tod, Herztransplantation) wurde auch die Korrelation der NT-proBNP Werte mit bekannten Einflussfaktoren untersucht. Hierzu zählten die Korrelationen zwischen den NT-proBNP Werten und dem Alter sowie dem Gewicht der Patienten, die Korrelation zwischen den Enzymwerten und der Ejektionsfraktion sowie den NYHA-Klassen. Bezüglich der Altersverteilung in der Studienpopulation wurde annähernd die gleiche Varianz der NT-proBNP Werte festgestellt (Abbildung 9). Dagegen zeigten die in den vergangenen Jahren durchgeführten Studien PRIDE^{22, 87} (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) und ICON⁸⁷ (International Collaborative of NT-proBNP), dass sich der NT-proBNP Wert mit zunehmenden Alter erhöht. JANUZZI et al.⁸⁷ untersuchten altersentsprechende Grenzwerte anhand derer auf eine Herzinsuffizienz geschlossen werden kann. In ihrem Kollektiv aus 1256 sowohl herzinsuffizienten als auch gesunden Patienten konnten sie für 50-jährige Patienten einen NT-proBNP Grenzwert von 450pg/ml, für die 50-70 Jährigen einen Grenzwert von 900pg/ml und ab dem 75. Lebensjahr einen Grenzwert von 1800pg/ml festlegen. Andere Autoren bestätigten diese Ergebnisse^{10, 76, 96}. LUCHNER et al.⁷⁶ beobachteten ebenfalls unter ihren 625 herzinsuffizienten Patienten eine Korrelation zwischen dem fortgeschrittenem Alter und erhöhten NT-proBNP Werten sowie eine signifikante geschlechtsspezifische Korrelation in der Gruppe der 25-74 Jährigen (weiblichen Patienten wiesen signifikant höhere NT-proBNP Werte auf). Abbildung 8 spiegelt analoge Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bei Patienten mit zusätzlicher Nierenerkrankung wider. Es fand sich ein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied. Dagegen konnte in der Vergleichsgruppe (eGFR > 60ml/min/1,73m²) diese Diskrepanz nicht bestätigt werden. Unabhängig vom Alter gaben die Autoren einen NT-proBNP Grenzwert von 300pg/ml zum Ausschluß einer Herzinsuffizienz an^{22, 87}.

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen zunehmenden NT-proBNP Werten und abnehmenden Ejektionsfraktions-Werten ($\beta = -0,021$; $p < 0,001$; $R^2 = 0,066$) festgestellt werden. JANUZZI et al.⁸⁷ stellten in ihren Untersuchungen aus dem Jahr 2006 einen moderaten aber signifikanten Zusammenhang zwischen der ventrikulären Funktion, ausgedrückt durch die Ejektionsfraktion, und der NT-proBNP Konzentration fest ($r = 0,289$; $p > 0,001$). Andere Autoren konnten diese inverse Korrelation bestätigen^{15, 74, 76}. Auch der Schweregrad der Herzinsuffizienz korrelierte mit den NT-proBNP Werten. Insgesamt konnte ein linearer Anstieg des NT-proBNP Spiegels mit zuneh-

mender NYHA-Klassenzugehörigkeit beobachtet werden. ROTHENBURGER et al.²³ bestätigten diese Beobachtung. In ihren Untersuchungen konnten sie NT-proBNP Werte in der NYHA-Klasse I von 50 ± 13 ng/ml, in der NYHA-Klasse II von 150 ± 56 ng/ml, in der NYHA-Klasse III von 1800 ± 452 ng/ml und in der NYHA-Klasse IV Werte von 3800 ± 499 ng/ml feststellen. Entsprechende Werte sind auch in Arbeiten anderer Autoren zu finden^{76, 87}. Diese Studien ermittelten NT-proBNP Mittelwerte in der NYHA-Klasse II von 3512pg/ml, in der Klasse III von 5610pg/ml und in der IV. NYHA-Klasse Enzymwerte von 6196pg/ml⁸⁷. Im Gegensatz zu gesunden Patienten kann bei herzinsuffizienten Patienten mit fortschreitendem Schweregrad der Erkrankung durch körperliche Belastung ein zusätzlicher Anstieg des BNP Spiegels im Plasma beobachtet werden⁹⁷. Da BNP u. a. die Kollagenbildung im Herzmuskel inhibiert, kann der Anstieg der BNP-Konzentration zur weiteren Progression einer Herzinsuffizienz führen⁹⁸.

Zusammenfassend ließen sich in dieser Studie – analog ähnlicher Arbeiten aus der Literatur^{15, 22, 23, 74, 76, 86-88} – signifikante Korrelationen zwischen dem kardialen Enzym NT-proBNP und dem Alter, der Ejektionsfraktion und den NYHA-Klassen erkennen. Mit zunehmendem Alter erhöhten sich die NT-proBNP Werte, mit zunehmenden NT-proBNP Werten verschlechterten sich die Ejektionsfraktions-Werte und mit zunehmender NYHA-Klassenzugehörigkeit stieg der kardiale Marker NT-proBNP an.

4.6 Aussagekraft von NT-proBNP vor dem Hintergrund einer chronischen Nierenerkrankung

Zahlreiche in der Literatur beschriebene Untersuchungen hinsichtlich herzinsuffizienter Patienten haben neben den natriuretischen Peptiden^{23, 24, 28, 64} auch echokardiographische Parameter¹⁵ und andere klinische Variablen untersucht. Die prognostische Bedeutung von NT-proBNP im Vergleich mit anderen etablierten Markern wurde somit schon in vielen Studien bestätigt^{23, 24, 27, 28, 87, 95}. Auch beschäftigten sich viele Autoren mit dem Einfluss der Hämodialyse auf NT-proBNP bei terminal nierenkranken Patienten und stellten im Rahmen dieser Untersuchungen fest, dass unter dem Einfluss der Dialyse die NT-proBNP Werte deutlich höher lagen als die Werte chronisch-nierenkranker Patienten ohne Dialysepflicht^{15, 26, 99}.

In der Arbeit von GARDNER et al.²⁸ wurden 142 Patienten mit einer vorliegenden und meist schon fortgeschrittenen Herzinsuffizienz untersucht. Hier konnten die Autoren neben etablierten Markern wie Ejektionsfraktion oder der NYHA-Klassifikation nur den kardialen Marker NT-proBNP als zuverlässigen Vorhersagemarker bestätigen. In der vielbeachteten COPERNICUS STUDIE²⁷ untersuchten die Autoren anhand von 1011 Patienten die prognostische Bedeutung von NT-proBNP. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass NT-proBNP ein wichtiger Vorhersagemarker in Bezug auf die Sterblichkeit ist. Allerdings wurde die eGFR nicht mit in die Untersuchungen eingeschlossen. In einigen früher datierten Untersuchungen zu diesem Thema^{23, 24, 28, 100} wurde somit nicht unterschieden, ob eine zusätzliche chronische Nierenerkrankung vorliegt.

In der vorliegenden Arbeit wiesen 46,2% der untersuchten Patienten eine chronische Nierenerkrankung auf (absolut: 127 Patienten). Verglichen mit anderen Arbeiten mit wesentlich höheren Patientenzahlen kam diese Arbeit in vielen Fällen zu den gleichen Ergebnissen. Abbildung 7 und der zugehörige Log-Rank Test ($\beta = -0,014$, $p < 0,001$, $R^2 = 0,099$) bestätigen eine signifikante Korrelation zwischen abnehmender eGFR und steigenden NT-proBNP Werten. Die groß angelegte PRIDE Studie²² zeigte ebenfalls eine signifikante Abhängigkeit zwischen NT-proBNP und der eGFR bei ihren 599 untersuchten Patienten. NT-proBNP Werte waren bei chronisch-Nierenkranken, besonders bei dialysepflichtigen Patienten, häufig erhöht. Die höheren Enzymwerte bei Vorliegen einer Nierenerkrankung werden in der Literatur dadurch erklärt, dass es im Zuge der renalen Erkrankung einerseits zu einer Volumenexpansion, andererseits zu einer linksventrikulären Hypertrophie kommt²², die unabhängig davon ist, ob die Patienten generell an einer Herzinsuffizienz leiden¹⁰¹. Jedoch kann dieser Enzymmarker im Rahmen der Ausschlussdiagnostik einer Herzinsuffizienz zur Risikostratifizierung eingesetzt werden. ANWARUDDIN et al. sowie LUCHNER et al.^{22, 75, 76} kamen in ihren Studien zu der Schlussfolgerung, dass bei Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung adjustierte cut-off Werte von etwa 1200pg/ml zur Unterscheidung zwischen Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate $\leq 60\text{ml/min/1,73m}^2$ und Patienten mit einer eGFR $> 60\text{ml/min/1,73m}^2$ heranzuziehen sind. Auch Untersuchungen von anderen Autoren mit weit weniger Patienten kamen zu analogen Ergebnissen. So untersuchten BRUCH et al.¹⁵ 142 Patienten mit eGFR Werten von 17,1 bis 100,3ml/min/1,73m². 44% des untersuchten Kollektivs wiesen zusätzlich eine chronische Nierenerkrankung auf. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass, unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen einer chroni-

schen Nierenerkrankung, erhöhte NT-proBNP Werte nicht nur auf eine niedrigere eGFR hinweisen, sondern auch den Schweregrad einer Herzerkrankung widerspiegeln. VICKERY et al.⁷⁴ bestätigten diese Ergebnisse. Sie untersuchten in einem Patientenkollektiv von 213 chronisch nierenkranken Patienten ebenfalls den Einfluss von NT-proBNP als Marker bei Nierenerkrankung. Die Autoren beobachteten, dass sich die NT-proBNP Werte mit Verringerung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate signifikant erhöhten. Weiterhin kamen sie zu dem Ergebnis, dass die eGFR einen Einfluß sowohl auf das BNP, als auch einen noch größeren Effekt auf das NT-proBNP besitzt. VICKERY et al. gaben an, dass sich die NT-proBNP Konzentration pro 10ml Verringerung der eGFR doppelt so stark erhöhte wie die Konzentration des BNP im Blut. NT-proBNP besitzt zudem einen deutlichen Vorteil in Bezug auf die Bestimmbarkeit aus dem Serum (BNP dagegen wird aus EDTA-Plasma bestimmt) und weist zudem eine hohe Probenstabilität auf. In der Arbeit von VAN KIMMENADE et al.⁹⁵ ging man ebenfalls auf die renale Funktion ein und betrachtete das Verhalten der NT-proBNP Werte unter dem Aspekt der renalen Beeinflussung. Man stellte fest, dass Patienten mit erhöhten NT-proBNP Werten ohne eine renale Beeinträchtigung die gleiche Prognose hatten, wie Patienten mit einer zusätzlichen Nierenerkrankung. In dieser Arbeit (Kapitel 3.3) konnte in Bezug auf die renale Erkrankung ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Patientengruppen (mit und ohne Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung) hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens festgestellt werden ($p = 0,001$). Patienten mit chronischer Nierenerkrankung verstarben eher bzw. mussten eher herztransplantiert werden. Weiterhin kamen VAN KIMMENADE et al.⁹⁵ zu dem Ergebnis, dass der kombinierte Gebrauch von der eGFR als renaler Parameter und NT-proBNP als kardialer Parameter gut geeignet sind, das Letalitätsrisiko zu prognostizieren.

Auch wenn die genannten Autoren^{15, 22, 74, 95} und diese Arbeit in Bezug auf die Korrelation zwischen erhöhten NT-proBNP Werten und verringerten eGFR Werten zu ähnlichen Ergebnissen kamen, konnten andere Studien diesen Zusammenhang nicht bestätigen. In Untersuchungen aus dem Jahr 2003 konnten HERRMANN et al.¹⁰² keinerlei Beziehung zwischen NT-proBNP Konzentrationen und der eGFR bei chronisch-nierenkranken Patienten feststellen. Die Autoren fanden heraus, dass der Einfluss der eGFR auf die NT-proBNP Konzentration im Plasma so gering ist, dass diese Erkrankung bei der Betrachtung der NT-proBNP Konzentrationen zu vernachlässigen sei. Zu dieser Erkenntnis kamen sie durch Vergleiche mit altersentsprechenden NT-proBNP

Werten nierengesunder Patienten. TAGORE et al.¹⁰³ kamen in einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2008 zu dem Ergebnis, dass im Gegensatz zu NT-proBNP, BNP Werte nicht von einer verminderten glomerulären Filtrationsrate beeinflusst werden und somit ein besserer kardialer Marker bei Vorliegen einer zusätzlichen Nierenerkrankung ist. PANTEGHINI et al.¹⁰⁴ untersuchten den Abbau und die Plasmakonzentration von NT-proBNP. Sie beobachteten, dass eine durch eine chronische Nierenerkrankung verursachte Volumenbelastung eine linksventrikuläre Hypertrophie bedingt und als Folge daraus natriuretische Peptide freigesetzt werden. Andere Untersuchungen zeigten, dass im Gegensatz zu BNP, welches in der Leber, Lunge, den Nieren und im Gefäßendothel durch Endopeptidasen abgebaut wird, NT-proBNP ausschließlich in der Niere verstoffwechselt wird^{105, 106}. Dadurch kommt es bei nierenkranken Patienten, bedingt durch die verminderte eGFR als Folge des gestörten renalen Abbaus, zu einer starken Beeinflussung der NT-proBNP Clearance und damit zu einer erhöhten Konzentration von NT-proBNP im Plasma^{74, 104, 107}. VICKERY et al.⁷⁴ kamen basierend auf dieser Erkenntnis zu dem Schluss, dass BNP daher der bessere Marker für die kardiale Funktion bei Patienten mit einer renalen Erkrankung ist.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Bestimmung von NT-proBNP zur prognostischen Einschätzung in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit nicht signifikant bestätigt werden konnte. Es konnte jedoch eine Tendenz beobachtet werden (höhere Enzymwerte => eher Tod/Herztransplantation), allerdings nur, wenn Tod und Herztransplantation als gemeinsamer Endpunkt definiert wurden (Tabelle 7). Hinsichtlich des Vorliegens einer zusätzlichen chronischen Nierenerkrankung konnte ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die NT-proBNP Werte waren im Vergleich zu den nicht chronisch-nierenkranken Patienten deutlich höher (Tabelle 6). Es konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation im Mittelwertvergleich zwischen einer erniedrigten eGFR (eGFR bei Patienten mit Ereignis: 38,8ml/min/1,73m²) und dem Eintreten der Studienendpunkte beobachtet werden (eGFR bei Patienten ohne Ereignis: 62,6ml/min/1,73m²) (Tabelle 7). Weiterhin konnten in der univariaten Regressionsanalyse neben der eGFR, die Ejektionsfraktion, Kreatinin und Natrium als signifikante Prädiktoren für die Studienendpunkte bestätigt werden (Tabelle 8).

4.7 Studiengrenzen

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Patienten mit angeborenem Herzfehler und/oder Dialysepflicht wurden in das untersuchte Patientenkollektiv nicht mit aufgenommen. Die Gesamtsterblichkeit und Herztransplantation wurden als Endpunkte definiert, wobei eine genaue Differenzierung zwischen plötzlichem Herztod oder Tod durch Fortschreiten der Herzinsuffizienz nicht möglich war.

Zudem ist die Ursache einer vorhandenen chronischen Nierenerkrankung nicht näher untersucht worden. Es wurden keine fortlaufenden Messungen von NT-proBNP, eGFR und Serumelektrolyten berücksichtigt, welche möglicherweise zusätzliche Informationen hätten liefern können.

Verglichen mit anderen Studienpopulationen ist das untersuchte Kollektiv dieser Arbeit als relativ klein zu bewerten. Die Ergebnisse zeigten jedoch im Vergleich zu anderen in der Literatur beschriebenen, größeren Studien in vielen Bereichen vergleichbare Ergebnisse.

Patienten, die sich im Terminalstadium der chronischen Nierenerkrankung befanden, wurden aus dem untersuchten Patientenkollektiv ausgeschlossen. Daher erscheint es sinnvoll, über die in dieser Arbeit untersuchte Fragestellung hinausgehend, die prognostische Bedeutung vom kardialen Marker NT-proBNP unter dem Einfluss der Dialyse im Rahmen weiterer Studien zu untersuchen.

5 Literaturverzeichnis

1. Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl H, Loogen F, Reale A. The definition of heart failure. *Eur Heart J*. 1983;4:445-8.
2. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol*. 2005;94:488-509.
3. Goebell H, Wagner J. Innere Medizin. Berlin, New York: de Gruyter, 1992.
4. McMurray J, Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83:596-602.
5. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317-27.
6. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1277-82.
7. Cohn J, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling- concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:569-82.
8. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:154-235.

9. Rihal C, Davis K, Kennedy J, Gersh B. The utility of clinical, electrocardiographic, and roentgenographic variables in the prediction of left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1995;75:220-3.
10. Packer M. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation.* 2003;108:2950-3.
11. Hoppe UC, Böhm M, Drexler H, Hasenfuß G, Lemke B, Osterspey A, Pauschinger M. Kommentar zu den ESC-Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008. Leitlinien zur Therapie der chronischen und akuten Herzinsuffizienz: Was ist neu? *Der Kardiologe.* 2008:1-6.
12. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
13. Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail.* 2002;4.
14. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.
15. Bruch C, Reinecke H, Stypmann J, Rothenburger M, Schmid C, Breithardt G. N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Kidney Disease and Outcome in Patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant.* 2006:1135-41.
16. Schunkert H, Weil J. Rationelle Diagnostik und Therapie bei Herzinsuffizienz. Berlin: Springer, 2005.
17. Køber L, Torp-Pedersen C, Elming H. Use of Left Ventricular Ejection Fraction or Wall-Motion Score Index in Predicting Arrhythmic Death in Patients Following an Acute Myocardial Infarction. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1997;20:2553-9.

18. Shamim W, Francis D, Yousufuddin M, Varney S, Pieopli MF, Anker SD, Coats AJS. Intraventricular conduction delay: a predictor of mortality in chronic heart failure? *Int J Cardiol.* 1999;70:171-8.
19. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, Sindermann J, Scheld HH, Breithardt G, Wichter T. Risk Stratification in Chronic Heart Failure: Independent and Incremental Prognostic Value of Echocardiography and Brain Natriuretic Peptide and its N-terminal Fragment. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19.
20. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul 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.
21. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:132-9.
22. Anwaruddin S, Lloyd-Jones D, Baggish AL. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *JAMA.* 2006;47:91-7.
23. Rothenburger M, Wichter T, Schmid C, Stypmann J, Tjan T. Aminoterminal pro Type B Natriuretic Peptide as a predictive and diagnostic marker in patients with chronic heart failure *J Heart Lung Transplant.* 2004:1189-97.
24. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 1997;96:509-16.
25. deFilippi CR, Seliger SL, Maynard S, Christenson RH. Impact of Renal Disease on Natriuretic Peptide Testing for Diagnosing Decompensated Heart Failure and Predicting Mortality. *Clin Chem.* 2007;53:1511-9.

26. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, Schou M, Hildebrandt PR, Atar D. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int.* 2007;71:548-54.
27. Hartmann F, Packer M, Coats AJ. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation.* 2004;48:1780-6.
28. Gardner RS, Özalpa F, Murdaya AJ, Robbb SD, McDonaghb TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide - A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24:1735–43.
29. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Dought RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47:287-96.
30. Reinecke H, Brandenburg V, Dominiak P, Flöge J, Galle J, Geiger H, de Haan F, Heun K, Ivens K, Krian A, Kroll J, Kutkuhn B, Mann J, Philipp T, Risler T, Strauer BE, Thiel W, Breithardt G. Empfehlung zu Diagnostik und Behandlung von Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Niereninsuffizienz. Teil I: Pathophysiologie und Diagnostik. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2006;1:8-30.
31. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. 2004.
32. Metcalfe W, Simpson M, Khan IH, Prescott GJ, Simpson K, Smith WC, MacLeod AM. Scottish renal registry: Acute renal failure requiring renal replacement therapy: incidence and outcome. *QJM.* 2002;95:579-83.
33. Kribben A, Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Philipp T. Das akute Nierenversagen - Eine Übersicht. *DtschMedWochenschr.* 2003;128:1231-6.
34. Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Berdel WE, Schmiegel W. Innere Medizin. 2004.

35. Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland: Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2001/2002. Quasi Niere, 2002.
36. National Kidney Foundation. Part 4. Definition and classification of stages of chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:46-75.
37. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *The Lancet.* 2005;365:331-40.
38. Chronische Niereninsuffizienz. In: Kuhlmann U, Walb D, Luft F, eds. Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag, 1994:255-99.
39. Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J, Greene T, . A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation, for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 130:461-71.
40. Tepel M, Giet Mvd, Zidek W. Praktische Therapie der chronischen Niereninsuffizienz durch Progressionshemmung. *Deutsches Ärzteblatt.* 1997;56.
41. Hettwer S. Die isolierte diastolische Dysfunktion – Diagnostische Wertigkeit von Tissue Doppler Imaging und Color M-Mode sowie N-terminalem B-Typ natriuretischem Peptid (NT-proBNP) und linksventrikulärem enddiastolischen Druck. Halle-Wittenberg: Martin-Luther-Universität, 2007.
42. Fletcher AE, CJ B. How far should blood pressure be lowered? *N Engl J Med.* 1992;326:251-4.
43. Chronische Niereninsuffizienz. In: Keller K, Geberth S, eds. Praxis der Nephrologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007.
44. Mogensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jerums G, Parving HH, Passa P, Steffes MW, Striker GE, Viberti GC. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet.* 1995;346:1080-4.
45. Bender TO. Untersuchungen zum Effekt von Glukose, Glukosedegradationsprodukten und alternativen osmotischen Agenzien in Peritonealdialyselösungen

- auf Vitalität und Synthesefunktion peritonealer Mesothelzellen. Dissertation, 2005:13-5.
46. Van Biesen W, Vanholder R, Van Loo A, Van Der Vennet M, Lameire N. Peritoneal dialysis favorable influences immediate recovery of renal function after renal transplantation. *Transplantation*. 2000;69:508-14.
 47. Vanholder R, Van Loo A, Heering P, Van Biesen W, Lambert MC, Hesse U, Van Der Vennet M, Grabensee M, Lameire NV, Am J, *Kidney Dis*. 33 S-. Reduced incidence of acute renal graft failure in patients treated with peritoneal dialysis compared to hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 1999;33:934-40.
 48. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1307-15.
 49. Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved Graft Survival after Renal Transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med*. 2000;342:605-12.
 50. Cecka J. The UNOS Scientific Renal Transplant Registry 2000. *Clin Transpl*. 2000:1-18.
 51. Anonymous. USRDS 2004 annual data report. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:8-280.
 52. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-y. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
 53. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P, Barenbrock M, Hohage H, Kisters K, Dietl K, Rahn K. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106:1974-9.
 54. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Böhm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J. Association of low fetuin-

- A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2003 361:827-33.
55. Sigrist M, Bungay P, Taal M, McIntyre C. Vascular calcification and cardiovascular funktion in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:707-14.
56. Sergei J, Mitchell HR. Natriuretic Peptides in ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2005;46:1-10.
57. 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.
58. Roche Diagnostics G. Elecsys NT-proBNP Ein Laborparameter für die Diagnose und Verlaufskontrolle der Herzinsuffizienz. Broschüre Roche Diagnostics GmbH, 2002.
59. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002;105:595-601.
60. Azzazy HME, Christenson RH. B-Type Natriuretic Peptide: Physiologic Role and Assay Characteristics. *Heart Fail Rev*. 2003;8:315-20.
61. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail*. 2004;6:257-60.
62. Boomsma F, van den Meiracker AH. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and Clinical use. *Cardiovasc Res*. 2001;51:442-9.
63. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in Humans. Evidens for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest*. 1991;87:1402-12.

64. McDonagh TA, Cunningham S, Morrison C, McMurray J, Ford I, Morton J. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides and mortality in an urban population. *Heart Fail Rev.* 2001;86:21-6.
65. Spanaus K-S, Kronenberg F, Ritz E, Schlapbach R, Fliser D, Hersberger M, Kollerits B, König P, von Eckardstein A, for the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study G. B-Type Natriuretic Peptide Concentrations Predict the Progression of Nondiabetic Chronic Kidney Disease: The Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. *Clin Chem.* 2007;53:1264-72.
66. Selvais PL, Robert A, Ahn S, Van Linden F, Ketelslegers J-M, Pouleur H, Rousseau MF. Direct comparison between endothelin-1, N-terminal proatrial natriuretic factor, and brain natriuretic peptide as prognostic markers of survival in congestive heart failure. *J Card Fail.* 2000;6:201-7.
67. Berger R, Strecker K, Huelsmann M, Moser P, Frey B, Bojic A, Stanek B, Pachter R. Prognostic power of neurohumoral parameters in chronic heart failure depends on clinical stage and observation period. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2003;22:1037-45.
68. Ho K, Anderson K, Kannel W, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart subjects. *Circulation.* 1993;88:107-15.
69. Sicherheitsdatenblatt: RD. Pro brain natriuretic peptide 2002.
70. Diagnostic R. Packungsbeilage IMMULITE 2000 NT-pro BNP. 2008.
71. Christ M, Grimm W, Rostig S. Association of right ventricular dysfunction and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Sleep Res.* 2003;12:161-7.
72. Schiller N, Shah P, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H. Recommendations for quantitation of the left ventricular by twodimensional echocardiography. American Society of Echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.

73. Akiba T, Tachibana K, Togashi K, Hiroe M, Marumo F. Plasma human brain natriuretic peptide in chronic renal failure. *Clin Nephrol.* 1995;44:61-4.
74. Vickery S, Price C, John I, Abbas NA, Webb M, Kempson ME, Lamb E. B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in Patients With CKD: Relationship to Renal Function and Left Ventricular Hypertrophy. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:610-20.
75. Jensen K, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen E. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57:529-40.
76. Luchner A, Hengstenberg C, Lowel H, Trawinski J, Baumann M, Riegger GAJ, Schunkert H, Holmer S. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide After Myocardial Infarction: A Marker Of Cardio-Renal Function. *Hypertension.* 2002;39:99-104.
77. Luchner A, Burnett J, al. Je. Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens.* 2000;18:1121-8.
78. Sandeep R, Mark H, Dries. Impact of Body Mass and Body Composition on Circulating Levels of Natriuretic Peptides: Results From The Dallas Heart Study. *Circulation.* 2005;112:2163-8.
79. Redfield M, Rodeheffer R, Jacobsen S. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976-82.
80. Haass M. Biomarker bei Herzinsuffizienz. *Kardiologie up2date* 2005;1:23-40.
81. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS. Plasma Natriuretic Peptide Levels and the Risk of Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med.* 2004;350:655-63.
82. Daniels L, Clopton P, Bhalla Ve. How obesity affects the cut-points for B-type natriuretic peptide in the diagnosis of acute heart failure. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am Heart J.* 2006;151:999-1005.

83. McCord J, Mundy B, Hudson Mea. Relationship Between Obesity and B-Type Natriuretic Peptide Levels. *Arch Intern Med.* 2004;164:2247-52.
84. Krauser D, Lloyd-Jones D, Chae Cea. Effect of body mass index on natri-uretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am Heart J.* 2005;149:744-50.
85. Luchner A. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *Deutsches Ärzteblatt.* 2004;100.
86. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA, the Breathing Not Properly Multinational Study I. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *N Engl J Med.* 2002;347:161-7.
87. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J.* 2006;27:330-7.
88. Thomas L. Labor und Diagnose. Frankfurt/Main: TH-Books, 2005.
89. Mueller C, Breidthardt T, Laule-Kilian K, Christ M, AP. P. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. *Swiss medical weekly.* 2007;13:4-12.
90. Jourdain P, Jondeau G, Funck F, Gueffet P, Le Helloco A, Donal E, Aupetit JF, Aumont MC, Galinier M, Eicher JC, Cohen-Solal A, Juillière Y. Plasma Brain Natriuretic Peptide-Guided Therapy to Improve Outcome in Heart Failure: The STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1733-9.
91. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, Murabito JM, Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Lifetime Risk for Developing

- Congestive Heart Failure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106:3068-72.
92. Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB. Association of Renal Insufficiency with Treatment and Outcomes after Myocardial Infarction in Elderly Patients. *Ann Intern Med*. 2002;137:555-62.
93. McAlister FAMp-. Cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Ann Intern Med*. 2004;141:381-90.
94. Hess G, Moecks J, Zdunek N. N-Terminal-pro BNP as an indicator of cardiac dysfunction. *D Z Kardio*. 2005;94247-94254.
95. van Kimmenade RRJ, Januzzi JL, Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A. Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide, Renal Function, and Outcomes in Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48.
96. Müller C. B-Typ Natriuretisches Peptid. *Schweiz Med Forum*. 2008;8:521-3.
97. Steele I, McDowell G, Moore A, Campbell N, Shaw C, Buchanan K, Nicholls D. Responses of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide to exercise in patients with chronic heart failure and normal subjects. *Eur J Clin Invest*. 1997;27:270-6.
98. Tamura N, Ogawa Y, Chusho U. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *H Proc Natl Acad Sci* 2000;97:4239-44.
99. Apple F, Murakami M, Pearce L, Herzog C. Multibiomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem*. 2004;50:2279-85.
100. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, Friões F, Ferreira S. N-Terminal-Pro-Brain Natriuretic Peptide Predicts Outcome After Hospital Discharge in Heart Failure Patients. *Circulation*. 2004;110:2168-74.
101. Cataliotti A, Malatino L, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, Bellanuova I, Tripepi R, Seminara G, Parlongo S, Stancanelli B, Bonanno G,

- Fatuzzo P, Rapisarda F, Belluardo P, Signorelli S, Heublein D, Lainchbury J, Leskinen H, Bailey K, Redfield M, Burnett JJ. Circulating Natriuretic Peptide Concentrations in Patients With End-Stage Renal Disease: Role of Brain Natriuretic Peptide as a Biomarker for Ventricular Remodeling. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:1111-9.
102. Herrmann Z, Uhl W, Steinburg H, Dworschack R. The influence of renal function on NT-proBNP levels in various disease groups. *Clin Chem.* 2003;49.
103. Tagore R, Ling LH, Yang H, Daw H-Y, Chan Y-H, Sethi SK. Natriuretic Peptides in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1644-51.
104. Panteghini M, Clerico A. Understanding the clinical biochemistry of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: the prerequisite for its optimal clinical use. *Clinical Lab.* 2004;50:325-31.
105. Holmes S, Espiner E, Richards A, Yandle T, Frampton C. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:91-6.
106. Pemberton C, Johnson M, Yandle T, Espiner E. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension.* 2000;36:355-9.
107. Cameron S, Green G. Cardiac biomarkers in renal disease: the fog is slowly lifting. *Clin Chem.* 2004;50:2233-5.

6 Lebenslauf

7 Danksagung

Mein herzlichster Dank ergeht an

... Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. G. Breithardt für die Bereitstellung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit.

... Herrn Dr. med. J. Stypmann, für die ausgezeichnete Betreuung und seine intensive und lehrreiche Beratung während der Entwicklung der Arbeit.

... Herrn Prof. Dr. med. H. Reinecke für seine konstruktive Kritik und Unterstützung bei der Korrektur dieser Arbeit.

.... Dr. rer. pol. Thomas Zabel für die fachliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

... meinen Freund Felix für das entgegengebrachte Verständnis, für die vielen am Computer verbrachten Stunden, für die stetige moralische Aufmunterung und Motivation während dieser gesamten Zeit.

... meiner Freundin und Mitdoktorantin Violet Appiah Awuku für die gemeinsame Zusammenstellung der archivierten Daten.

... meiner Familie, ganz besonders meinen Eltern, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre und denen ich dies alles zu verdanken habe.