

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. N. Frey)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**NT-PROBNP ALS PROGNOTISCHER MARKER IN DER
BIVENTRIKULÄREN SCHRITTMACHERTHERAPIE**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
Berenice Witt
aus Tecklenburg
Kiel 2011

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. El-Mokhtari, Krankenhaus Rendsburg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Fändrich, Klinik für Angewandte Zelltherapie

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Februar 2011

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15. Februar 2011

gez.: Prof. Dr. med N. Frey

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	01
1.1. Herzinsuffizienz	01
1.1.1. Definition und Epidemiologie	01
1.1.2. Ätiologie	01
1.1.3. Pathophysiologie	01
1.1.4. Klassifikation	02
1.1.5. Therapie	02
1.2. Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)	03
1.3. Brain Natriuretic Peptid (BNP)	04
1.3.1. Allgemeines	04
1.3.2. Familie der Natriuretischen Peptide	05
1.3.3. Zusammensetzung und Physiologie	06
1.3.4. Wirkungsweise	07
1.4. Das Problem der chronischen Herzinsuffizienz	08
1.5. Fragestellung	09
2. Patienten und Methoden	10
2.1. Patientenkollektiv	10
2.2. Laboranalysen	11
2.3. Statistik	11
2.4. Durchführung der biventrikulären Schrittmacher- oder ICD-Implantation	12
3. Ergebnisse	13
3.1. Erläuterung der Ergebnisse	13
3.2. Auftreten und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (Komplikationen) nach der biventrikulären Schrittmacher- oder ICD-Implantation	15
3.3. Tabellarische Darstellung der Patientencharakteristika	16

	Seite
3.4. NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) vor und während der biventrikulären Schrittmachertherapie bei Patienten mit und ohne Komplikationen (n=42)	17
3.5. Differenz der NT-proBNP-Konzentration in % zwischen dem Ausgangswert vor der Schrittmacherimplantation und der NT-proBNP-Konzentration nach 24 Stunden, 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie bei Patienten mit und ohne Komplikationen (n=42)	18
3.6. NT-proBNP (pg/ml) vor und während der biventrikulären Schrittmachertherapie bei Patienten ohne Komplikationen (n=27)	19
3.7. NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) vor und während der biventrikulären Schrittmachertherapie bei Patienten mit Komplikationen (n=15)	20
3.8. Differenz der NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) zwischen dem Ausgangswert vor der Schrittmacherimplantation und der NT-proBNP-Konzentration nach 24 Stunden, 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie bei Patienten ohne Komplikationen (n=27)	21
3.9. Differenz der NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) zwischen dem Ausgangswert vor der Schrittmacherimplantation und der NT-proBNP-Konzentration nach 24 Stunden, 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie bei Patienten mit Komplikationen (n=15)	22
3.10. Differenz der NT-proBNP-Konzentration in % zwischen dem Ausgangswert vor der Schrittmacherimplantation und der NT-proBNP-Konzentration nach 24 Stunden, 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie bei Patienten ohne Komplikationen (n=27)	24

	Seite
3.11. Differenz der NT-proBNP-Konzentration in % zwischen dem Ausgangswert vor der Schrittmacherimplantation und der NT-proBNP-Konzentration nach 24 Stunden, 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie bei Patienten mit Komplikationen (n=15)	25
3.12. Vergleich der NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) zwischen peripherer Vene und Koronarsinus	26
3.13. Differenz der NT-proBNP-Konzentration in % zwischen peripherer Vene und Koronarsinus	27
3.14. Korrelation des klinischen Befindens nach NYHA mit der Ab- oder Zunahme der NT-proBNP-Konzentration	28
3.15. Einstufung der Patienten anhand der NYHA Klassifikation vor und während der biventrikulären Schrittmachertherapie nach 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten	31
3.16. Darstellung des Verlaufes der NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) beim Auftreten von Komplikationen anhand von 5 Patientenbeispielen	31
4. Diskussion	32
4.1. Diskussion	32
4.2. Limitation und Ausblick der Studie	36
5. Zusammenfassung	37
6. Literaturverzeichnis	38
7. Ethikvotum	43
8. Danksagung	44
9. Lebenslauf	45

Abkürzungsverzeichnis

AMI	= Akuter Myokardinfarkt
ANP	= Atriales natriuretisches Peptid
AS	= Aminosäure
BNP	= B-Typ natriuretisches Peptid = brain natriuretic peptide
cGMP	= Zyklisches Guanosin 3',5' - Monophosphat
CK	= Creatinkinase
CNP	= C-Typ natriuretisches Peptid
CRT	= Kardiale Resynchronisationstherapie
CS	= Koronarsinus
DNP	= Dendroaspisches natriuretisches Peptid
ERST	= Erregungsausbreitungsstörung
EPU	= Elektrophysiologische Untersuchung
GC	= Guanylatzyklase
HTX	= Herztransplantation
ICD	= Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
KHK	= Koronare Herzkrankheit
LSB	= Linksschenkelblock
LV-Dysfunktion	= Linksventrikuläre Dysfunktion
LVEF	= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LV-Funktion	= Linksventrikuläre Funktion
NPR	= Natriuretische-Peptid-Rezeptoren
NT-proBNP	= N-terminal-pro-B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	= New York Heart Association (klinische Einteilung der Herzinsuffizienz in 4 Stadien)
Prä-Implant	= Prä-Implantation
PR-Intervall	= Atrioventrikuläre Überleitungszeit
RAAS	= Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SM	= Schrittmacher
SR	= Sinusrhythmus
TAA	= Tachyarrhythmia absoluta
VHF	= Vorhofflimmern

1. Einleitung

1.1. Herzinsuffizienz

1.1.1. Definition und Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz ist eine Symptomkonstellation, welche aus der Unfähigkeit des Herzens, den Organismus in Ruhe und unter Belastung ausreichend mit Blut und demzufolge mit genügend Sauerstoff zu versorgen, resultiert. Klinisch äußert sich die Herzschwäche abhängig vom Schweregrad durch Symptome wie Ruhe- oder Belastungsdyspnoe, Verminderung der Leistungsfähigkeit, Flüssigkeitsretention und Müdigkeit. Die Herzinsuffizienz zählt zu den häufigsten Erkrankungen. In Europa schätzt man die Zahl herzinsuffizienter Patienten auf weit über 10 Millionen. Die Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz steigt mit zunehmendem Alter. Während der Anteil an Herzschwäche Erkrankter im Alter zwischen 45 und 55 Jahren weniger als 1% der Bevölkerung ausmacht, so liegt er bei den 65 - 75 Jährigen bereits bei 2-5%, um bei den über 80 Jährigen auf ca. 10% anzusteigen (1). Auch die Geschlechterverteilung spielt im Rahmen der Herzinsuffizienz eine Rolle, wobei das männliche Geschlecht 1,5-mal häufiger betroffen ist als das weibliche.

1.1.2. Ätiologie

Die Herzinsuffizienz ist die gemeinsame Endstrecke verschiedener Erkrankungen, so dass die Ursachen vielfältig sind. Als häufigste Ursache ist in diesem Zusammenhang die koronare Herzkrankheit (KHK) mit 54-70% der Fälle zu nennen, bei 35-52% der Patienten assoziiert mit einer arteriellen Hypertonie (1). Neben der KHK führen auch Kardiomyopathien, Herzklappenfehler, Perikarderkrankungen sowie entzündliche Erkrankungen, wie die Myokarditis, zu einer Herzinsuffizienz.

1.1.3. Pathophysiologie

Nach initialen spezifischen myokardialen Schädigungen werden eine Reihe verschiedener pathophysiologischer Vorgänge im Rahmen der Herzinsuffizienz in Gang gesetzt. So führt die Herzschwäche zu strukturellen Veränderungen, die als Remodeling bezeichnet werden. Die Aktivierung lokaler und systemischer neurohumoraler Systeme, wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das sympathische Nervensystem sowie die Freisetzung von Endothelin,

Vasopressin, atriales natriuretisches Peptid (ANP) und brain natriuretic peptide (BNP), führen zunächst zur Kompensation der Herzinsuffizienz, mit dem Ziel das Herzminutenvolumen aufrecht zu erhalten und dadurch eine ausreichende Gewebepfusion zu gewährleisten. Letztlich fördert jedoch das Ungleichgewicht der aktivierten neurohumoralen Systeme die Progression der Herzerkrankung. Während der Sympathikus, das RAAS, Endothelin und Vasopressin eine Vasokonstriktion sowie eine Natrium- und Flüssigkeitsretention bewirken, stellen ANP, BNP, Prostaglandin und Bradykinin die Gegenspieler dar, indem sie sowohl vasodilatatorische Effekte, als auch Natriurese und Diurese vermitteln. Im Frühstadium der Herzinsuffizienz tragen diese Regulationsmechanismen zur Kompensation der Herzschwäche bei, so dass es zu einer Normalisierung des Herzminutenvolumens unter leichtem Anstieg der Vorlast kommt. Bei Fortschreiten der Erkrankung in die chronische Phase dekomensieren die Regulationsmechanismen, so dass es zur Ausprägung der für die Herzinsuffizienz typischen Symptome kommt, wie Dyspnoe, Ödeme, körperliche Leistungsminderung und Nykturie. So resultiert die Herzschwäche schließlich in einer terminalen Herzinsuffizienz, einhergehend mit einer Verschlechterung der Pumpfunktion und Arrhythmieeigung des Herzens sowie in einer Zunahme der klinischen Symptomatik.

1.1.4. Klassifikation

Die Einteilung des Schweregrades einer chronischen Herzinsuffizienz erfolgt zum einen nach der Klassifikation der New York Heart Association (NYHA). Hierbei wird die Leistungsfähigkeit der Patienten in Stadien (I-IV) beurteilt. Eine andere Klassifikation stellt die Stadieneinteilung ABCD nach der American Heart Association dar, wobei hier die Entstehung und die Progredienz der Erkrankung berücksichtigt werden (2).

1.1.5. Therapie

Die Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz basiert zum einen auf der Beseitigung kausaler Faktoren, wie operative Korrektur von Herzklappenfehlern, Revaskularisation bei Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung, Behandlung einer arteriellen Hypertonie, zum anderen auf einer medikamentösen Therapie, um das voranschreitende Remodeling aufzuhalten. Der Einsatz der Medikamente ist stadien-

und symptomabhängig. So wird im Frühstadium der Herzinsuffizienz mit ACE-Hemmern oder bei Unverträglichkeit mit AT1- Antagonisten, gefolgt von β -Blockern therapiert. Bei Fortschreiten der Erkrankung werden dann auch Diuretika und Digitalisglykoside verwendet. Ein seit Ende der 90er Jahre eingeführtes Therapiekonzept der kardialen Resynchronisationstherapie erweitert die therapeutischen Möglichkeiten der Herzinsuffizienz.

1.2. Kardiale Resynchronisationstherapie

Das Remodeling des Herzens führt nicht nur zu strukturellen Umbauprozessen am Myokard, sondern auch zu Veränderungen der elektrischen Eigenschaften mit einer Störung des Erregungsablaufes auf atrioventrikulärer, interventrikulärer oder intraventrikulärer Ebene. So liegen bei ca. 20-50% aller Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie eine Zunahme des PR-Intervalls (atrioventrikuläre Überleitungszeit) und eine Erregungsausbreitungsstörung (ERST) mit Zunahme der QRS-Dauer vor (3-5). So konnte ein Zusammenhang zwischen einem verlängerten elektrokardiographischen Kammerkomplex und einer erhöhten Mortalität im Rahmen einer Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (6-8). Während die Dilatation des Herzens mit Hypertrophie zu einer Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion führt, resultiert aus einer ERST im Sinne eines Linksschenkelblocks (LSB) ein asynchroner Kontraktionsablauf zwischen beiden Herzkammern, da der linke Ventrikel durch den LSB später stimuliert wird als der rechte Ventrikel. Daher resultieren eine spätere Kontraktion des linken Ventrikels und damit eine Asynchronität des biventrikulären Auswurfs. Dies führt zu einer Abnahme der Herzleistung mit einer Verschlechterung der Hämodynamik und infolge dessen zur Aktivierung des neurohumoralen Systems. Mit dem Einsatz der biventrikulären Schrittmachertherapie soll die Synchronität der Ventrikel wiederhergestellt werden, um dadurch einerseits die Herzfunktion und damit die hämodynamische Situation zu verbessern und andererseits den fortschreitenden Prozess des Remodelings, ausgelöst durch das neurohumorale System, aufzuhalten. Letztendlich soll somit sowohl die Lebensqualität als auch die Belastbarkeit und Lebenserwartung herzinsuffizienter Patienten gesteigert werden.

Das Prinzip der kardialen Resynchronisationstherapie, anders als bei Zweikammerschrittmachern, beruht darauf, dass drei Schrittmacherelektroden verwandt werden. So wird neben der herkömmlichen rechtsatrialen und

rechtsventrikulären Platzierung noch eine dritte Schrittmachersonde über den Koronarvenensinus in den posterolateralen Bereich des linken Ventrikels gelegt. Die hieraus resultierende biventrikuläre Stimulation bewirkt eine gleichzeitige elektrische Stimulation des linken und des rechten Ventrikels mit Resynchronisation der rechts- und linksventrikulären Kontraktion (9).

Das Entscheidende für die Herstellung einer verbesserten Ventrikelfunktion ist hierbei die zeitgerechte Stimulation der zuvor verzögert stimulierten lateralen Wand der linken Herzkammer, da hierdurch eine verspätete Kontraktion aufgehoben werden kann. So kann die linksventrikuläre Stimulation entweder durch die Implantation einer transvenösen Koronarsinuselektrode oder durch die Anlage einer epikardialen Sonde erfolgen.

Da der plötzliche Herztod als häufige Komplikation im Rahmen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz auftritt, werden auch Schrittmachersysteme mit eingebautem Defibrillator nach vorheriger Prüfung der Indikation implantiert.

1.3. Brain Natriuretic Peptide (BNP)

1.3.1. Allgemeines

Die natriuretischen Peptide können als nichtinvasive und hochsensible Marker zur Erkennung einer linksventrikulären Dysfunktion herangezogen werden (10-12; 13; 14-16). Die Plasmakonzentrationen des BNP sind bei Patienten mit Herzinsuffizienz bzw. bei linksventrikulärer Dysfunktion proportional zur Schwere der Erkrankung erhöht und somit ein Index für die Schwere der Erkrankung. Eine erhöhte Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide kann bereits bei asymptomatischen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion gemessen werden (11). In einer Studie konnte McDonagh an 2000 Patienten zeigen, dass BNP bereits ohne klinische Symptomatik erhöht war. Eine weiterführende Diagnostik wies dann bei diesen Patienten eine linksventrikuläre Dysfunktion nach (17). Dies zeigt, dass BNP einen hochsensiblen Marker in der Diagnostik der LV-Dysfunktion darstellt.

Neben der Erkennung einer linksventrikulären Dysfunktion dienen die natriuretischen Peptide auch als Index für den Schweregrad der Ischämie bei Patienten mit KHK (10). Patienten mit instabiler Angina pectoris weisen signifikant höhere BNP-Konzentrationen auf als Patienten mit stabiler Angina pectoris. BNP wird in der akuten Phase der Ischämie vermehrt ausgeschüttet (10).

Anders als die bisher benutzten biochemischen Marker wie Creatinkinase, MB-Fraktion von CK, Laktatdehydrogenase und das Troponin, werden die natriuretischen Peptide nicht nur von absterbenden Zellen, sondern von vitalem Myokard als Antwort auf eine Ischämie ausgeschüttet. Mehrere Studien zeigen, dass BNP in der Frühphase nach akutem Myokardinfarkt gemessen, geeignet ist, eine Vorhersage über die LV-Funktion bzw. über das Mortalitätsrisiko nach akutem Myokardinfarkt zu treffen. Es werden signifikante negative Korrelationen zwischen BNP-Konzentrationen und der LV-Funktion nach akutem Myokardinfarkt aufgezeigt. BNP-Messungen kommt ein hoher Wert bei der Aufdeckung einer LV-Dysfunktion nach akutem Myokardinfarkt (AMI) zu (16; 18; 19; 20). Ebenso scheinen Zusammenhänge zwischen BNP-Konzentrationen und der Mortalität nach AMI zu bestehen. Patienten, die starben, wiesen signifikant höhere BNP-Konzentrationen in der Frühphase nach AMI auf (21-24). Nagaya (25) untersuchte BNP in Zusammenhang mit progressivem Remodeling nach AMI. Besonders nach großen transmuralen Infarkten kann es zu einer disproportionalen ventrikulären Vergrößerung mit Dilatation und Ausdünnung im Infarktareal und einer Dilatation und Hypertrophie im Restmyokard kommen. Ein solches ventrikuläres Remodeling ist mit steigender Morbidität und höheren Todesraten bei Patienten mit Myokardinfarkt verbunden. Patienten ohne Remodeling zeigten signifikant niedrigere BNP-Konzentrationen nach AMI sowie einen signifikanten Abfall der BNP-Werte vom 2. bis zum 90. Tag. Bei Patienten mit einem solchen Remodeling wurden dagegen anhaltend hohe Werte bis zum 90. Tag und erst danach ein signifikanter Abfall gemessen.

1.3.2. Familie der Natriuretischen Peptide

Das brain natriuretic peptide, BNP, vorwiegend synthetisiert von den Myozyten des Herzventrikels (26), zählt zu der Familie der natriuretischen Peptide. Diese umfasst noch drei weitere strukturähnliche Peptide (27). Das ist zum einen das atriale natriuretische Peptid (ANP), welches vom Herzvorhof sezerniert wird, zum anderen das C-Typ natriuretische Peptid, welches hauptsächlich sowohl im zentralen Nervensystem als auch in den vaskulären Endothelzellen vorkommt. Als vierter Bestandteil der natriuretischen Peptide ist das DNP, dendroaspisches natriuretisches Peptid, zu nennen, welches im Gift der grünen Mamba und in nur sehr geringen Mengen im menschlichen Blutplasma und im Herzvorhof nachgewiesen werden konnte (28). Diese natriuretischen Peptide, insbesondere das ANP und BNP, spielen

eine wichtige Rolle in der Regulation der kardiovaskulären Balance im Hinblick auf den vaskulären Gefäßtonus, den Wasser- und Elektrolythaushalt sowie die kardiale Morphologie (29). Die Freisetzung des ANP und BNP aus dem Myokard erfolgt aufgrund verschiedener physikalischer, physiologischer, pathophysiologischer und chemischer Reize, wobei ein entscheidender Stimulus eine erhöhte ventrikuläre Wandspannung durch eine vermehrte Druck- und/oder Volumenbelastung darstellt (30). Aber auch andere Umstände, wie Ischämie und Hypoxie (31), sowie neurohumorale Faktoren, z.B. Glukokortikoide, Katecholamine, Angiotensin II und Endothelin führen nachweislich zu einer Ausschüttung der beiden natriuretischen Peptide. Während ANP und BNP im Blutkreislauf zirkulieren und diuretische sowie natriuretische und damit antihypertensive Effekte vermitteln, beschränkt sich die autokrine und parakrine Wirkung des CNP eher lokal auf die vaskulären Endothelzellen im Sinne einer Vasodilatation (32).

1.3.3. Zusammensetzung und Physiologie

Die Entdeckung eines diuretischen bzw. natriuretischen Faktors in atrialem Extrakt von Ratten sowie der physiologische Zusammenhang zwischen Herz und Niere wurde erstmalig von de Bold et al. 1981 beschrieben (33). Bald darauf erfolgte die Isolation des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) aus kardialem Gewebe (34). 1988 entdeckten Sudoh et al. ein dem ANP in seiner biologischen Wirkung ähnliches Peptid in Schweinehirnen, das als brain natriuretisches Peptid (BNP) bezeichnet wurde (35), wobei schnell klar war, dass der Hauptursprung des BNP in den Herzventrikeln liegen würde (36). Zwei Jahre später konnten Sudoh et al. ein weiteres strukturähnliches Peptid aus Schweinehirnen extrahieren, welches C-Typ natriuretisches Peptid (CNP) benannt wurde (37). Strukturell gemein ist den biologisch aktiven Formen der natriuretischen Peptide eine 17 Aminosäuren umfassende Ringstruktur mit einer Brückenbindung aus zwei Cysteinresten, ergänzt durch weitere Aminosäuresequenzen, die für die einzelnen Peptide spezifisch sind (30). Humanes BNP wird aus einem aus 132 Aminosäuren bestehenden Prä-Pro-Hormon gebildet, das intrazellulär durch eine Endoprotease zu einem aus 108 Aminosäuren bestehenden Vorläufer-Peptid (proBNP) und einem Signalpeptid (26 Aminosäuren) gespalten wird (27). Liegt eine erhöhte Wandspannung oder eine gesteigerte Druckbelastung des Ventrikels vor, wird das proBNP ins Blut freigesetzt. Hier wird es in die biologisch aktive Form, das BNP, zusammengesetzt aus 32

Aminosäuren mit einem Carboxyl-Ende, und in ein aus 76 Aminosäuren bestehendes N-terminales Fragment, das sogenannte NT-proBNP, umgesetzt (30). BNP und NT-proBNP unterscheiden sich darin, dass nur das BNP biologisch aktiv ist, jedoch eine wesentlich kürzere Halbwertszeit im Blut von circa 20 Minuten aufweist als das biologisch inaktive N-terminale Fragment des BNP (27). ProBNP wird sowohl vom Herzvorhof als auch von der Herzkammer sezerniert, wobei das Verhältnis der ventrikulären zur atrialen Prä-Pro-Hormon mRNA größer ist, so dass die Ventrikel den Hauptbildungsort darstellen (30). Hauptreiz für die Ausschüttung des brain natriuretischen Peptids ist die vermehrte Dehnung der Myozyten. Daneben spielen aber auch endogene vasoaktive Faktoren, Neurotransmitter und proinflammatorische Zytokine eine wichtige Rolle (27).

1.3.4. Wirkungsweise

Die biologische Wirkung der natriuretischen Peptide wird über die Bindung an spezifische Guanylatzyklase-Rezeptoren mit den Subtypen GC-A, GC-B und GC-C vermittelt, auch bekannt als Natriuretische-Peptid-Rezeptoren, kurz NPR-A, NPR-B, NPR-C (29). Diese Natriuretischen-Peptid-Rezeptoren sind in verschiedenen Organen und Geweben ausgeprägt, so zum Beispiel in den glatten Gefäßmuskelzellen, in Endothelzellen, in der Nebenniere, Niere, Lunge, Leber, Magen-Darm-Trakt und im kardiovaskulären System (27). Der NP-Rezeptor-A ist hauptsächlich im kardiovaskulären System repräsentiert und bindet sowohl ANP, als auch BNP, wohingegen der NPR-B selektiv für CNP ist. Der NPR-C kann durch alle natriuretischen Peptide stimuliert werden (30). Hat der Ligand an den Guanylatzyklase-Rezeptor gebunden, wird intrazellulär eine durch cGMP- vermittelte Signalkaskade in Gang gesetzt, die schließlich zu verschiedenen physiologischen Effekten in den unterschiedlichen Geweben führt (32). Die Wirkungen von dem brain natriuretischem Peptid sind vielfältig. So regt BNP sowohl die Diurese als auch die Natriurese an, indem die glomeruläre Filtrationsrate durch eine Vasodilatation der afferenten und eine Vasokonstriktion der efferenten Nierenarteriolen erhöht wird (38). Weiterhin kommt es zu Hemmungen des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, von Endothelin, Zytokinen und Vasopressin sowie bei der Ausschüttung von Katecholaminen an den autonomen Nervenendigungen (39-41). Dies und eine Vasodilatation der arteriellen und venösen Gefäße führt zu einer Abnahme des

intravaskulären Volumens (27) und damit zu einer Reduktion der Vor- und Nachlast des Herzens.

1.4. Das Problem der chronischen Herzinsuffizienz

Das Problem der chronischen Herzinsuffizienz besteht darin, dass sich mit Fortschreiten der Erkrankung nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Belastbarkeit und Lebenserwartung des Patienten dramatisch verschlechtert. So ist der herzinsuffiziente Patient mit einem hohen Risiko belastet, an einem plötzlichen Herztod durch maligne Arrhythmien oder an einem myokardialen Pumpversagen zu versterben. Im Verlauf der Herzschwäche kommt es über die Aktivierung neurohumoraler Systeme unter anderem zu einer Erhöhung der BNP-Konzentration im Blutplasma als Zeichen eines Kompensationsversuchs. Natriuretische Peptide stellen einen etablierten biochemischen Marker in der Diagnostik einer Herzinsuffizienz dar. Durch den Einsatz des biventrikulären Schrittmachers soll die Synchronität der Ventrikel wiederhergestellt werden, um die Herzleistung und somit die hämodynamische Situation zu verbessern. So soll mit dieser Arbeit folgende Fragestellung beantwortet werden.

1.5. Fragestellung

1. Kann das NT-proBNP als prognostischer Marker in der biventrikulären Schrittmachertherapie eingesetzt werden?
2. Kann anhand der Bestimmung des NT-proBNP eine klinische und hämodynamische Verbesserung durch eine biventrikuläre Schrittmachertherapie objektiviert werden?
3. Kann eine Vorhersage des Erfolges einer CRT-Behandlung anhand der BNP Werte vor der Implantation gemacht werden?
4. Korreliert eine klinische Verbesserung mit einer Abnahme der NT-proBNP Konzentration, so dass das NT-proBNP als Indikator hinsichtlich einer verbesserten oder verschlechterten Herzleistung eingesetzt werden kann?
5. Welche Patienten profitieren klinisch von einer biventrikulären Schrittmachertherapie und zeichnet sich das im Verlauf der NT-proBNP-Konzentration ab? Welche Patienten profitieren nicht davon?
6. Wie verhält sich die NT-proBNP-Konzentration im Vergleich zwischen Koronarsinus und peripherem Blut?

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine prospektive klinische Studie, die sich über zwei Jahre erstreckte und in der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, durchgeführt wurde. In dieser Zeit wurden 42 Patienten in die Studie eingeschlossen und einer biventrikulären Schrittmachertherapie, Bestimmung des NT-proBNP-Blutplasmaspiegels in unterschiedlichen Zeitabständen sowie Befragungen zu ihrem Wohlbefinden und ihrer Belastbarkeit unterzogen. Die Einschlusskriterien richteten sich nach den gültigen Leitlinien und umfassten eine manifeste Herzinsuffizienz unter optimaler stadiengerechter medikamentöser Therapie mit einem Linksschenkelblock und Sinusrhythmus sowie einer eingeschränkten Ejektionsfraktion des linken Ventrikels. Je nachdem, wie die elektrophysiologische Untersuchung ausfiel, erhielten die Probanden bei auslösbaren ventrikulären Tachykardien einen biventrikulären Implantierbaren Cardioverter Defibrillator (ICD), ansonsten einen Dreikammerschrittmacher. Bei vorliegendem Linksschenkelblock mit Vorhofflimmern wurde vor der Schrittmacherimplantation eine elektrische Kardioversion in den Sinusrhythmus vorgenommen.

Mithilfe eines Fragebogens und der Patientenakte wurden bei Aufnahme die in Tabelle 2 dargestellten Patientendaten erhoben. Die Blutabnahme zur Bestimmung der NT-proBNP-Konzentration erfolgte zum einen vor der Schrittmacherimplantation aus der peripheren Vene sowie aus dem Koronarsinus, zum anderen 24 Stunden, 6 Monate, in der Zeit von 6-12 Monaten und mehr als 12 Monate nach der biventrikulären Schrittmacherimplantation. Bei den Nachkontrollen fand dann wiederum jedes Mal eine Befragung zum Wohlbefinden und der Belastbarkeit des Patienten statt, um eine Einordnung der klinischen Situation des Patienten im Sinne einer Verbesserung oder Verschlechterung anhand der NYHA Klassifikation vorzunehmen. Von den 42 Patienten konnte bei 35 Koronarsinusblut gewonnen werden. 24 Stunden nach der SM-Implantation erfolgte bei 32 Patienten eine NT-proBNP-Bestimmung. Bei den Nachkontrollen wurden innerhalb von 6 Monaten 34 Probanden und zwischen 6 und 12 Monaten sowie bei mehr als 12 Monaten nach der Implantation 26 Patienten nachuntersucht. Bei 10 von den 42 Patienten handelte

es sich um einen Schrittmacher- oder ICD- Wechsel auf ein biventrikuläres System und 32 Patienten erhielten erstmalig einen Pacer. Das Ausscheiden einiger Patienten aus der Studie ist durch unterschiedliche Ursachen begründet. Bei 3 Patienten kam es zu keiner ausreichenden transvenösen Stimulation der linksventrikulären Sonde, weitere 3 Patienten erhielten eine Herztransplantation aufgrund einer Verschlechterung ihrer kardialen und klinischen Situation trotz kardialer Resynchronisationstherapie, bei 4 Patienten erfolgten die weiteren Nachuntersuchungen primär nicht in der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums SH, Campus Kiel, und 1 Patient verstarb wenige Wochen nach der durchgeführten Implantation.

2.2. Laboranalysen

Die Blutabnahme zur Bestimmung der NT-proBNP- Blutplasmakonzentration erfolgte aus einer peripheren Vene vor der Schrittmacherimplantation, 24 Stunden danach sowie zu verschiedenen Zeitpunkten der Kontrolluntersuchungen und zwar innerhalb von 6 Monaten, zwischen 6 und 12 Monaten und nach mehr als 1 Jahr. Des Weiteren wurde intraoperativ vor der Schrittmacherimplantation Koronarsinusblut aspiriert und ebenfalls einer NT-proBNP- Analyse unterzogen. Die labortechnische NT-proBNP- Messung wurde im Zentrallabor des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, ohne inhaltliche Kenntnisse der Studie vorgenommen. Dazu wurde der NT-proBNP Immunoassays Elecsys 2010 Analyser (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland) verwendet.

2.3. Statistik

Die deskriptive Statistik umfasst die Darstellung der erhobenen Daten dieser klinischen Studie in Form von Tabellen, Boxplots und einer Grafik. Dabei wurden das 1. und 3. Quartil, Minimum, Maximum, Median sowie der Mittelwert ermittelt. Bei den dargestellten Werten handelt es sich um die Absolutzahlen sowie um die Differenz des ermittelten Wertes zum Zeitpunkt X nach der Schrittmacher- oder ICD- Implantation zum Ausgangswert des NT-proBNP vor der Implantation. Folgende statistische Tests wurden zur Auswertung der Ergebnisse angewendet. Zum einen sind das die nichtparametrischen Tests, Friedmann-Test und Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben, wobei der Wilcoxon-Test zum Zweistichprobenvergleich herangezogen wurde. Zum anderen wurde der Chi-Quadrat-Test für die Auswertung

der kategorialen Merkmale verwand. Alle vorhandenen Daten wurden in die statistische Analyse der Ergebnisse mit einbezogen. Eine statistisch signifikante Veränderung liegt bei Werten mit $p < 0.05$ vor.

2.4. Durchführung der biventrikulären Schrittmacher- oder ICD-Implantation

Zunächst erfolgten präoperativ Voruntersuchungen mit dem Ziel, den Schweregrad der Herzinsuffizienz zu objektivieren sowie die richtige Indikation für die Implantation eines biventrikulären Schrittmachersystems mit oder ohne Defibrillatorfunktion zu stellen. Dazu wurde ein EKG abgeleitet, eine Herzkatheteruntersuchung sowie eine Echokardiografie durchgeführt. Die biventrikuläre Schrittmacherimplantation fand im Herzkatheterlabor der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, unter Lokalanästhesie und Sedation statt. Nach Punktion der linken oder rechten Vena subclavia, wie häufig vorgenommen, wurden die rechte Vorhof- und Ventrikelsonde in Anlehnung an die üblichen interventionellen Standards positioniert. Mit Hilfe eines Ballonkatheters erfolgte dann die angiografische Darstellung des Koronarvenensystems. Die linksventrikuläre Sonde wurde mittels eines Führungskatheters zur Kanülierung des Koronarsinus transvenös implantiert. Die Platzierung der linken Stimulationselektrode erfolgte je nach Anatomie in die lateralen oder posterolateralen Venen des koronaren Venensystems. Das Herzschrittmacher-Aggregat wurde subpectoral eingesetzt. Das weitere postoperative Follow-up richtete sich nach dem Protokoll für biventrikuläre Schrittmachertherapie. So wurde den Patienten 24 Stunden Bettruhe sowie ein intravenöses Antibiotikum für 3 Tage verordnet. Am 1. postoperativen Tag wurden ein EKG sowie ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Folgende Schrittmachersysteme wurden verwendet: Guidant Contak Renewal 2 bei 13 Patienten, Guidant Contak Renewal 4 bei 11 Patienten, Guidant Contak Renewal 4 He bei 4 Probanden, jeweils bei 3 Patienten Medtronic INSYNC III Marquis 7279 und Medtronic INSYNC Sentry 7298, jeweils 2 mal Medtronic INSYNC III 8042 und Guidant Contak Renewal TR2 CRT-P und jeweils 1 mal Guidant Contak TR CHFD, Guidant Contak Renewal 4 AVT, Guidant Ventak PRIZM 2 VR AICD sowie Biotronik Kronos LV-T.

3. Ergebnisse

3.1. Erläuterung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Arbeit dargestellt. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über den komplikationslosen- bzw. reichen Verlauf während und nach der biventrikulären Schrittmacher- oder ICD-Implantation. So verlief der Eingriff bei 27 Patienten störungsfrei, während es bei 26 Patienten intraoperativ oder im postoperativen Verlauf zu Problemen kam. 15 von den 26 Patienten wurden in die Auswertungen mit einbezogen. So erfolgte bei 3 Patienten keine transvenöse Stimulation der linksventrikulären Sonde, 2 Patienten mussten sich einer Revision bei einer Nachblutung aus der ICD-Tasche unterziehen, bei 6 Patienten traten Episoden von Vorhofflimmern im Verlauf auf und drei Patienten erhielten nachfolgend eine Herztransplantation, um nur einige Beispiele zu nennen. Eine detaillierte Darstellung findet sich in Tabelle 1. In der Tabelle 2 sind die Patientencharakteristika der 42 eingeschlossenen Probanden, davon 33 Männer und 9 Frauen, aufgeführt. Das Durchschnittsalter beträgt 60 Jahre. Eine ischämische Kardiomyopathie liegt bei 28 und eine dilatative Kardiomyopathie bei 14 der 42 Teilnehmern vor. Des Weiteren bestehen Begleiterkrankungen, wie arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz. 83% der Patienten sind klinisch der NYHA Klassifikation III zugeordnet und 88% haben eine LVEF von < 30%. Von diesem Patientenkollektiv erhielten 37 Probanden einen biventrikulären ICD und 5 Probanden einen biventrikulären Schrittmacher.

Die biventrikuläre Schrittmachertherapie führt zu einer signifikanten Abnahme der NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) nach 6, 6-12 und mehr als 12 Monaten bei den Patienten, die keine Komplikationen aufweisen (Tab. 7, Abb. 5). Bei den Patienten mit Komplikationen während der kardialen Resynchronisationstherapie steigen die NT-proBNP-Werte nach 6 und 6-12 Monaten signifikant an (Tab. 8, Abb. 6). Die Tabellen 3-10 mit den dazugehörigen Abbildungen 1-8 geben einen Überblick. Zum einen sind die NT-proBNP-Konzentrationen beider Patientengruppen zusammengenommen in Absolut- und Prozentzahlen dargestellt, zum anderen sind die NT-proBNP-Konzentrationen der Patientengruppen ohne und mit Komplikationen separat aufgeführt. Der Anstieg der NT-proBNP-Konzentration 24 Stunden nach der Intervention tritt bei beiden Patientengruppen auf, ist jedoch nicht signifikant. Die NT-

proBNP-Konzentration im Koronarsinus liegt im Mittel mit 2.808 pg/ml über der NT-proBNP-Konzentration von durchschnittlich 2.344 pg/ml in der peripheren Vene (Tab. 11, Abb. 9). Die Abbildungen 11-13 veranschaulichen die signifikante Korrelation der Ab- oder Zunahme der NT-proBNP-Konzentration nach 6, 6-12 und mehr als 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie mit der entsprechenden klinischen Einstufung der Patienten nach der New York Heart Association Klassifikation (NYHA). Dabei korrelieren eine Abnahme der NT-proBNP-Konzentration mit einer Verbesserung des klinischen Zustandes des Patienten nach NYHA und eine Zunahme der NT-proBNP-Konzentration mit einer Verschlechterung. Während 35 Patienten (83%) vor der biventrikulären Schrittmacherimplantation dem NYHA Stadium III zugeordnet wurden, so waren es nach mehr als 12 Monaten kardialer Resynchronisationstherapie nur noch 8 Patienten (31%). 12 Patienten (46%) wurden nach NYHA II klassifiziert und bei 5 Patienten (19%) verbesserte sich der klinische Zustand auf NYHA I. Abbildung 14 verdeutlicht grafisch den Verlauf der NT-proBNP-Konzentration beim Auftreten von Komplikationen anhand von 5 Patientenbeispielen.

3.2. Auftreten und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (Komplikationen) nach der biventrikulären Schrittmacher- oder ICD-Implantation

Tab.1: Komplikationsloser- oder reicher Verlauf während und nach der biventrikulären Schrittmacher- oder ICD-Implantation

	Komplikationen				Pat. - Anzahl
intraoperativ	keine transvenöse Stimulation der linksventr. Sonde				3
	Perforation des Koronarsinus				1
	keine Konversion in SR				1
postoperativ	Nachblutung aus ICD-Tasche				2
	Explantation des biventr. SM wg. Infektion der SM-Tasche/ spätere Neuimplantation eines biventr. SM				1
	Exitus letalis nach Kammerflimmern				1
im Verlauf	auswärtige SM-Kontrollen				4
	Sondenrevision bei unzureichender Stimulation				1
	Ausschalten der linksventrikulären Sonde bei Fehllage				1
	Herztransplantation				3
	Episoden von Vorhofflimmern				6
	Ventrikuläre Tachykardien				1
	Kardiale Dekompensation				1
insgesamt					26
	Komplikationslos				27

Von den 26 Patienten mit Komplikationen wurden 15 Patienten in die Auswertungen mit einbezogen, um vergleichbare Werte zu analysieren. Das Auftreten von mehr als einer Komplikation bei einem Patienten ist nicht separat aufgeführt.

3.3. Tabellarische Darstellung der Patientencharakteristika

Tab. 2: Patientencharakteristika

Patientenzahl	42
Alter in Jahren	60 (21-76)
Geschlecht m/w	33 (78,6%) / 9 (21,4%)
BMI	28 (22-36)
Herzerkrankungen- familiäre Disposition	
positiv/ negativ	25 (59,5%) / 17 (40,5%)
Raucher u. Ex-Raucher	27 (64,3%)
Nichtraucher	15 (35,7%)
Kardiomyopathie	
dilatativ	14 (33,3%)
ischämisch	28 (66,7%)
Arterielle Hypertonie	34 (81,0%)
Hypercholesterinämie	33 (78,6%)
Diabetes mellitus	10 (23,8%)
Niereninsuffizienz	12 (28,6%)
kompensiert	11 (26,2%)
terminal	1 (2,4%)
COPD	7 (16,7%)
Herzrhythmusstörung	
LSB	42 (100%)
LSB mit SR	32 (76,2%)
LSB mit VHF	9 (21,4%)
VT	4 (9,5%)
bifaszikulärer Block mit AV-Block °III	1 (2,4%)
EKG-Zeiten	
PQ-Dauer (ms)	155 (152-340)
QRS-Dauer (ms)	158 (92-248)
NYHA-Klassifikation	
NYHA I	0
NYHA II	3 (7,1%)
NYHA III	35 (83,3%)
NYHA IV	4 (9,5%)
LVEF (%)	
EF < 30%	37 (88,1%)
EF 30-40%	4 (9,5%)
EF 40-50%	0
EF > 50%	1 (2,4%)
Schrittmachersystem	
biventrikulärer Schrittmacher	5 (11,9%)
biventrikulärer ICD	37 (88,1%)

3.4. NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) vor und während der biventrikulären Schrittmachertherapie bei Patienten mit und ohne Komplikationen (n=42)

Tab. 3: Verlauf der NT-proBNP-Konzentration beider Patientengruppen

	Prä-Implant	24 Stunden	6 Monate	6-12 Monate	>12 Monate
	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml
1.Quartil ●	850	1.119	551	644	506
Minimum —	156	365	185	105	86
Median —	1.550	1.890	1.577	1.296	1.000
Mittelwert —	2.344	3.182	2.416	1.915	1.567
Maximum —	11.090	14.193	10.253	10.415	6.226
3.Quartil ●	2.891	4.050	3.677	2.407	2.025

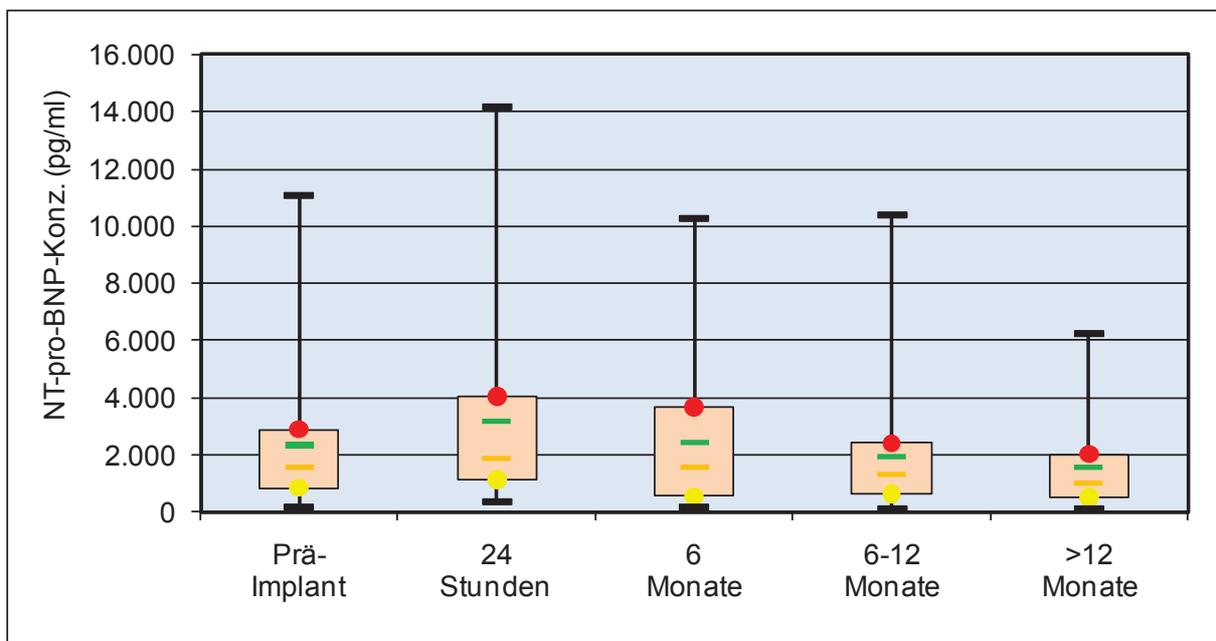


Abb. 1: Während die NT-proBNP-Konzentration vor der Schrittmacherimplantation bei Patienten mit und ohne Komplikationen im Mittel bei 2.344 pg/ml liegt, so steigt sie 24 Stunden nach der Implantation auf 3.182 pg/ml an, um nach mehr als 12 Monaten kardialer Resynchronisationstherapie durchschnittlich auf einen Wert von 1.567 pg/ml kontinuierlich abzusinken.

3.5. Differenz der NT-proBNP-Konzentration in % zwischen dem Ausgangswert vor der Schrittmacherimplantation und der NT-proBNP-Konzentration nach 24 Stunden, 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie bei Patienten mit und ohne Komplikationen (n=42)

Tab. 4: Differenz der NT-proBNP-Konzentration während der Schrittmachertherapie zum Ausgangswert in % beider Patientengruppen

	24 Stunden	6 Monate	6-12 Monate	>12 Monate
	Differenz %	Differenz %	Differenz %	Differenz %
1.Quartil ●	-15,5	-37,4	-56,4	-69,1
Minimum —	-64,6	-80,5	-91,3	-87,9
Median —	21,7	-11,4	-31,2	-38,8
Mittelwert —	42,0	14,6	-0,6	15,0
Maximum —	521,6	466,2	156,2	1.030,2
3.Quartil ●	72,8	28,7	35,3	5,2

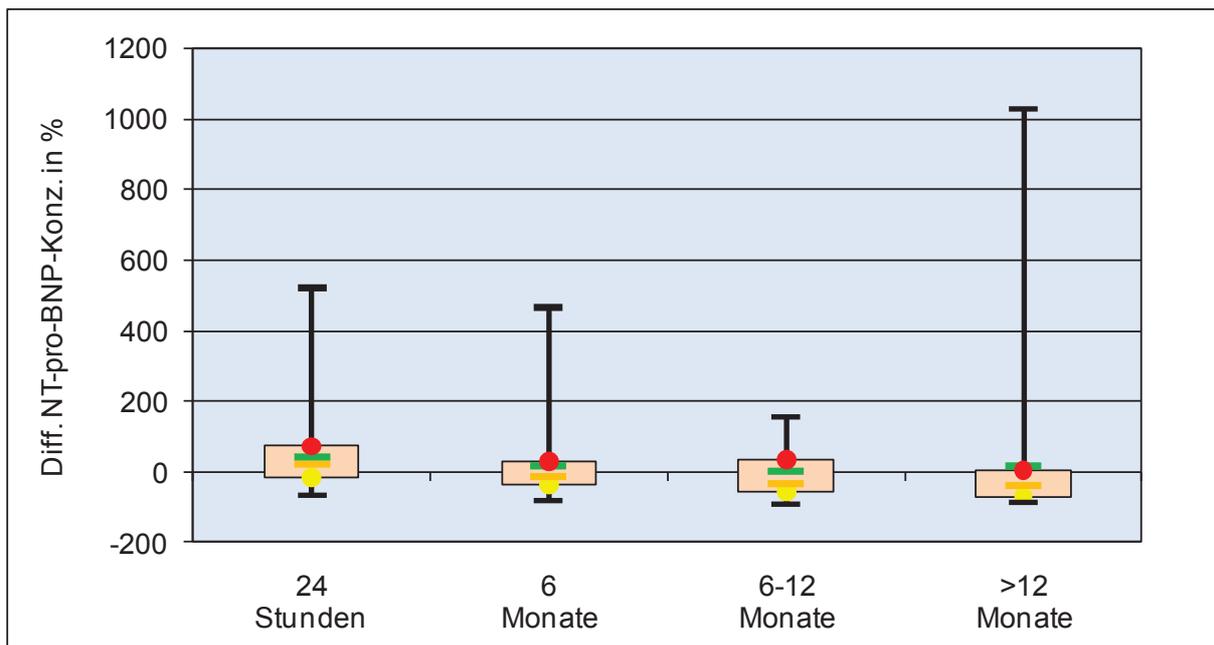


Abb. 2: Die Veränderung der NT-proBNP-Konzentration, dargestellt in %, während der biventrikulären Schrittmachertherapie nach 24 Stunden, 6 Monaten, 6-12 Monaten und mehr als 12 Monaten bei Patienten mit und ohne Komplikationen im Verlauf ist statistisch nicht signifikant.

3.6. NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) vor und während der biventrikulären Schrittmachertherapie bei Patienten ohne Komplikationen (n=27)

Tab. 5: Verlauf der NT-proBNP-Konzentration bei Patienten ohne Komplikationen

	Prä-Implant	24 Stunden	6 Monate	6-12 Monate	>12 Monate
	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml
1.Quartil ●	854	1.052	551	625	463
Minimum —	156	33	292	117	86
Median —	1.501	1.526	1.240	907	854
Mittelwert —	2.538	3.329	1.979	1.136	1.094
Maximum —	11.090	14.193	7.262	2.439	4.163
3.Quartil ●	2.793	4.134	2.790	1.617	1.421

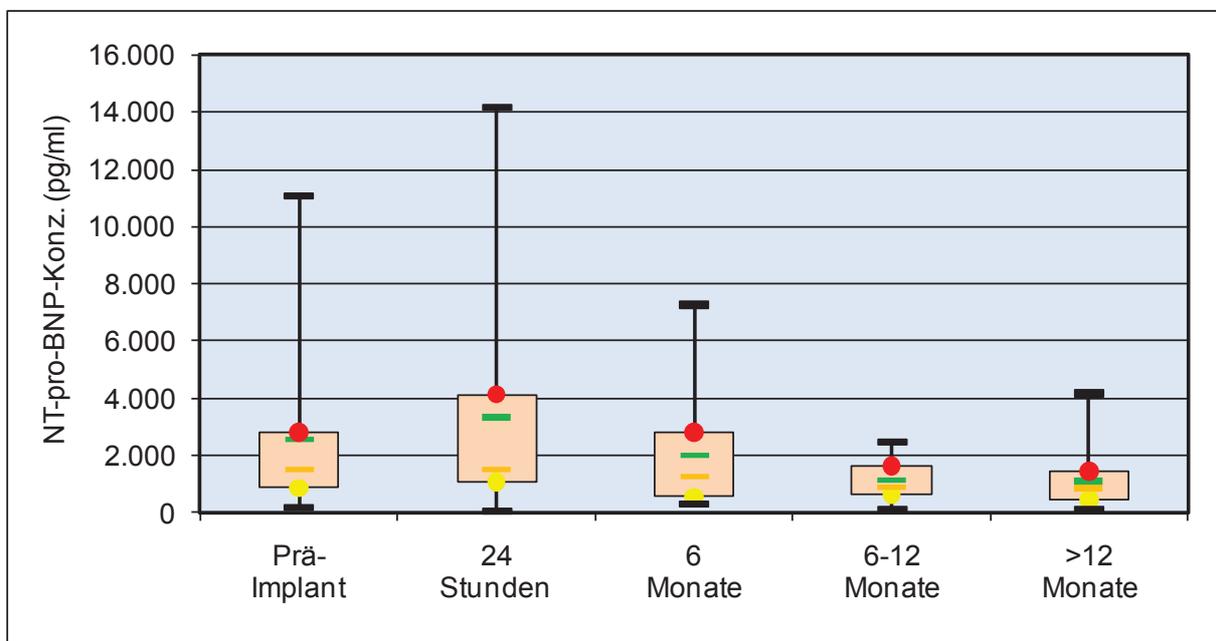


Abb. 3: Bei Patienten ohne Komplikationen im Verlauf der biventrikulären Schrittmachertherapie liegt die NT-proBNP-Konzentration vor der Implantation im Mittel bei 2.538 pg/ml, steigt dann postimplantativ auf 3.329 pg/ml an, um dann auf 1.094 pg/ml nach mehr als 12 Monaten CRT abzufallen.

3.7. NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) vor und während der biventrikulären Schrittmachertherapie bei Patienten mit Komplikationen (n=15)

Tab. 6: Verlauf der NT-proBNP-Konzentration bei Patienten mit Komplikationen

	Prä-Implant	24 Stunden	6 Monate	6-12 Monate	>12 Monate
	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml
1.Quartil ●	1.049	1.476	1.064	1.174	1.748
Minimum —	167	365	185	105	117
Median —	1.811	2.282	3.420	3.041	1.997
Mittelwert —	1.994	2.528	3.218	3.385	2.632
Maximum —	4.066	4.938	10.253	10.415	6.226
3.Quartil ●	2.863	3.642	3.976	3.589	3.270

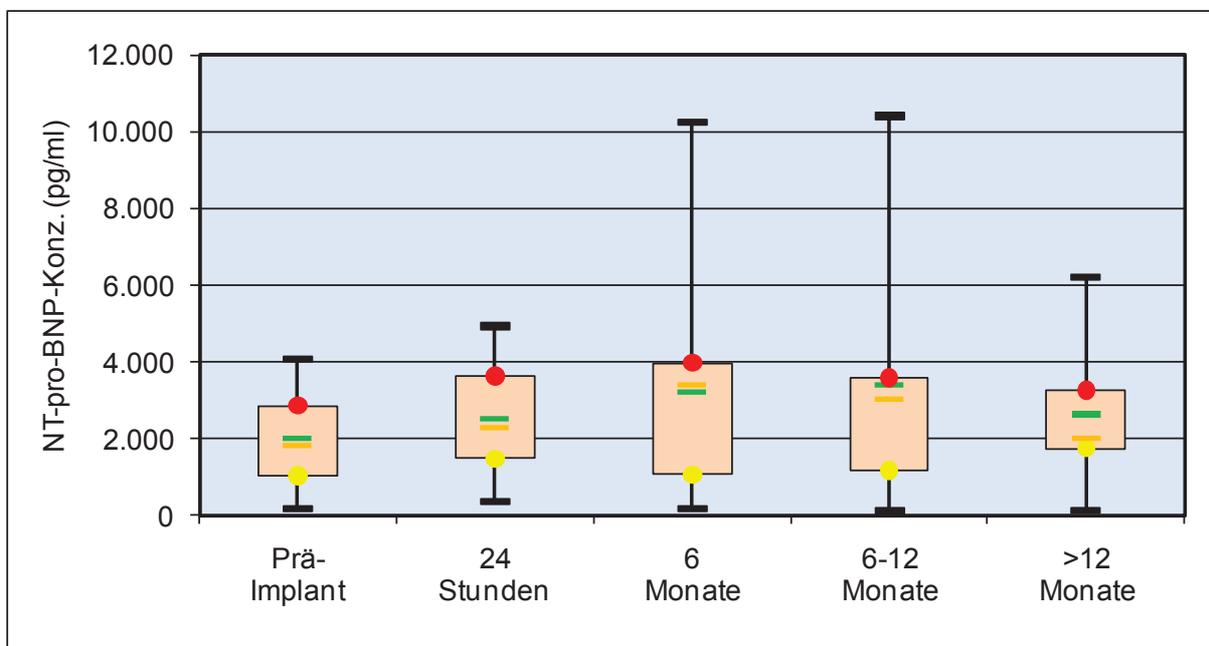


Abb. 4: Bei den 15 Patienten, die im Verlauf der CRT Komplikationen aufweisen, liegt die NT-proBNP-Konzentration mit 1.994 pg/ml vor der Schrittmacherimplantation deutlich unter dem Mittelwert von 2.537 pg/ml bei den 27 Patienten ohne Komplikationen. 24 Stunden nach dem interventionellen Eingriff kommt es auch bei dieser Patientengruppe zu einem Anstieg der NT-proBNP-Konzentration auf durchschnittlich 2.528 pg/ml. Während der biventrikulären Schrittmachertherapie steigt die NT-proBNP-Konzentration weiter auf im Mittel 3.218 pg/ml nach 6 Monaten, 3.385 pg/ml nach 6-12 Monaten und erreicht einen Durchschnittswert von 2.632 pg/ml nach mehr als 12 Monaten CRT.

3.8. Differenz der NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) zwischen dem Ausgangswert vor der Schrittmacherimplantation und der NT-proBNP-Konzentration nach 24 Stunden, 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie bei Patienten ohne Komplikationen (n=27)

Tab. 7: Differenz der NT-proBNP-Konzentration während der Schrittmachertherapie zum Ausgangswert bei Patienten ohne Komplikationen

	24 Stunden	6 Monate	6-12 Monate	>12 Monate
	Diff. (pg/ml)	Diff. (pg/ml)	Diff. (pg/ml)	Diff. (pg/ml)
1.Quartil ●	-244	-1.048	-1.369	-2.147
Minimum —	-4.559	-5.681	-8.780	-8.976
Median —	175	-581	-875	-836
Mittelwert —	522	-934	-1.464	-1.735
Maximum —	9.081	1.565	756	889
3.Quartil ●	738	-60	34	-116
p<0.05	0.277	0.005	0.007	0.002

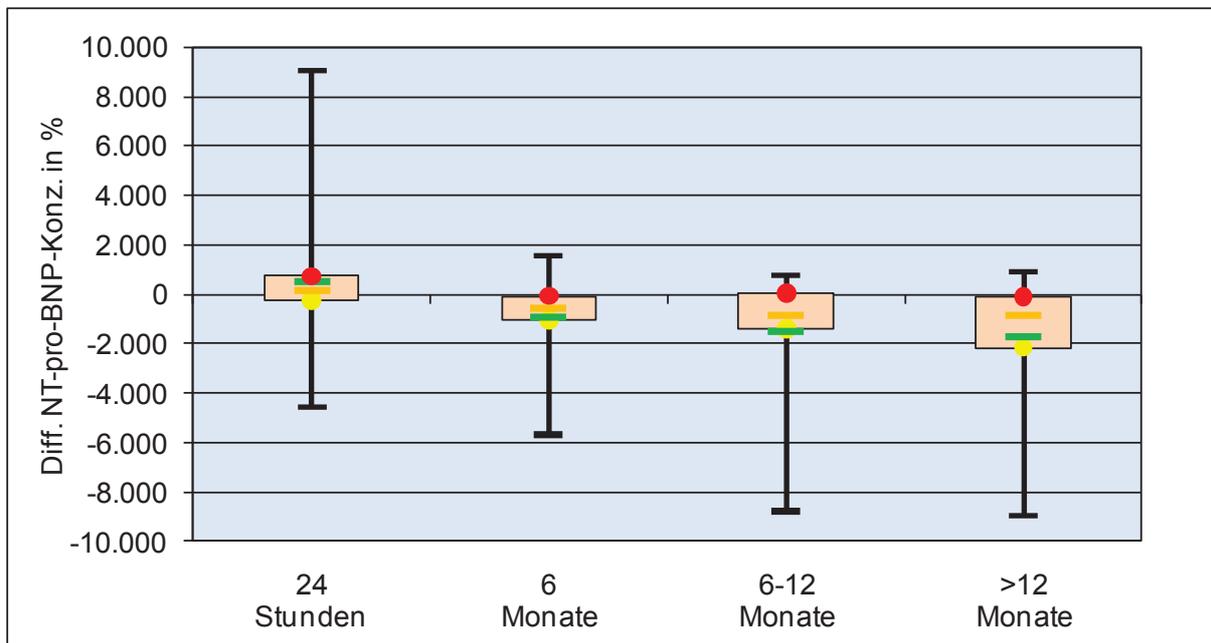


Abb. 5: Die dargestellten Veränderungen der NT-proBNP-Konzentration in pg/ml, hier die Abnahme der NT-proBNP-Konzentration während der biventrikulären Schrittmachertherapie nach 6, 6-12 und mehr als 12 Monaten, sind signifikant. 24 Stunden nach der Implantation kommt es zu einem mittleren Anstieg der NT-proBNP-Konzentration von 522 pg/ml. Dieser ist nicht signifikant.

3.9. Differenz der NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) zwischen dem Ausgangswert vor der Schrittmacherimplantation und der NT-proBNP-Konzentration nach 24 Stunden, 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie bei Patienten mit Komplikationen (n=15)

Tab. 8: Differenz der NT-proBNP-Konzentration während der Schrittmachertherapie zum Ausgangswert bei Patienten mit Komplikationen

	24 Stunden	6 Monate	6-12 Monate	>12 Monate
	Diff. (pg/ml)	Diff. (pg/ml)	Diff. (pg/ml)	Diff. (pg/ml)
1.Quartil ●	98	-6	4	-138
Minimum —	-2.075	-360	-637	225
Median —	878	1.189	989	225
Mittelwert —	798	1.422	1.535	1.059
Maximum —	2.886	8.442	6.349	5.675
3.Quartil ●	1.646	1.478	1.981	1.070
p<0.05	0.114	0.028	0.038	0.263

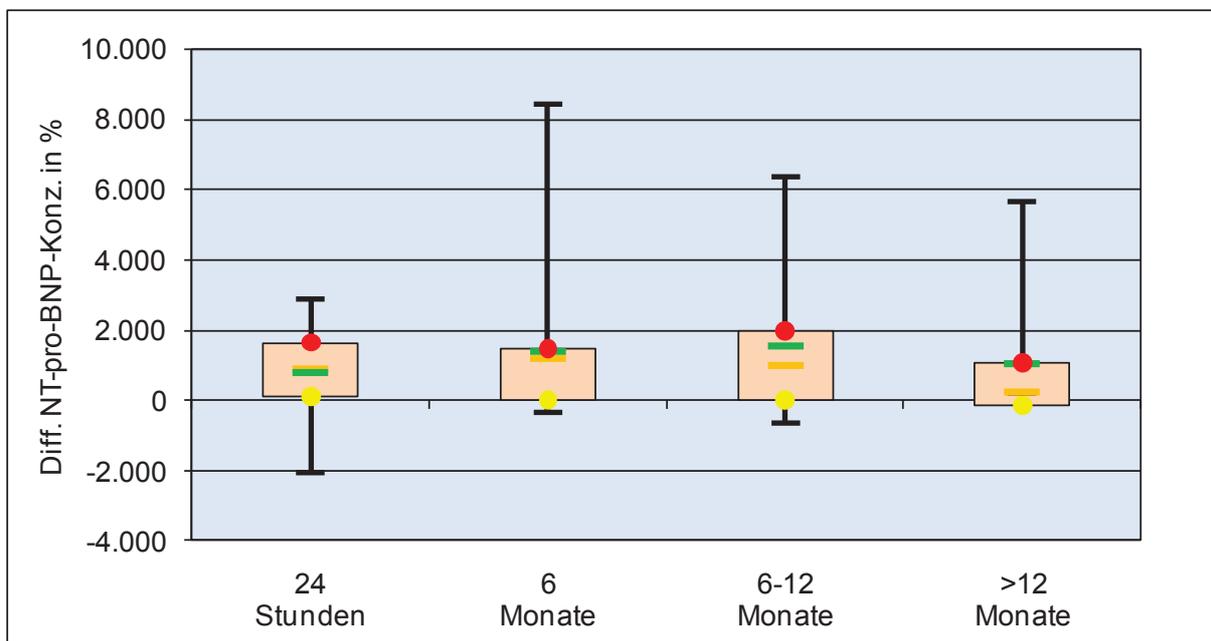


Abb. 6: Die Veränderung der NT-proBNP-Konzentration in pg/ml nach 6 und 6-12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie sind signifikant. Hier kommt es im Vergleich zum Ausgangswert zu einem mittleren Anstieg der NT-proBNP-Konzentration von 1.422 pg/ml nach 6 Monaten und von 1.535 pg/ml nach 6-12 Monaten. 24 Stunden nach der Implantation steigt der NT-proBNP-Blutplasmaspiegel

durchschnittlich um 798 pg/ml und nach mehr als 12 Monaten um 1.059 pg/ml. Diese Werte sind nicht signifikant.

3.10. Differenz der NT-proBNP-Konzentration in % zwischen dem Ausgangswert vor der Schrittmacherimplantation und der NT-proBNP-Konzentration nach 24 Stunden, 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie bei Patienten ohne Komplikationen (n=27)

Tab. 9: Differenz der NT-proBNP-Konzentration während der Schrittmachertherapie zum Ausgangswert in % bei Patienten ohne Komplikationen

	24 Stunden	6 Monate	6-12 Monate	> 12 Monate
	Differenz %	Differenz %	Differenz %	Differenz %
1.Quartil ●	-20,2	-45,4	-66,0	-77,8
Minimum —	-64,6	-80,5	-91,3	-87,9
Median —	12,0	-32,4	-45,9	-50,8
Mittelwert —	36,5	-23,0	-32,3	-42,4
Maximum —	521,6	93,4	87,8	105,1
3.Quartil ●	31,3	-6,5	3,9	-21,1

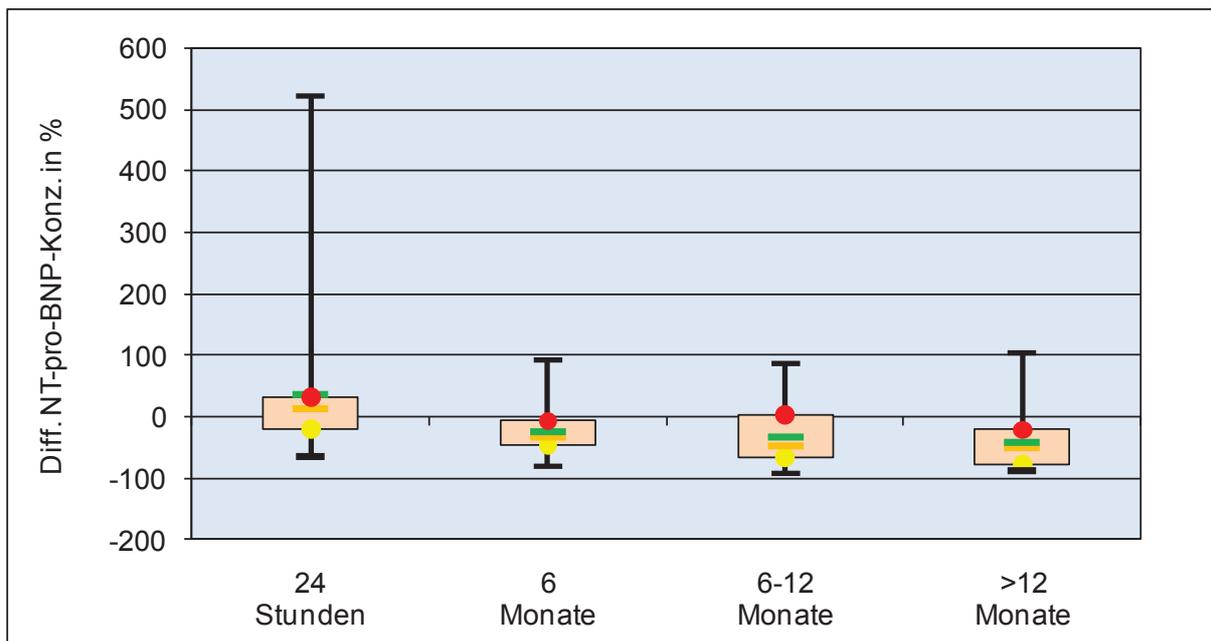


Abb. 7: Dargestellt sind die Veränderungen der NT-proBNP-Konzentration in % im Verlauf der CRT bei Patienten ohne Komplikationen. Prozentual kommt es nach 24 Stunden post-interventionell zu einem 36%-Anstieg der NT-proBNP-Konzentration im Vergleich zum Ausgangswert. Während der Schrittmachertherapie kommt es dann zu einem Abfall der NT-proBNP-Konzentration von im Mittel 23% nach 6 Monaten, 32% nach 6-12 Monaten und von ca. 42% nach mehr als 12 Monaten.

3.11. Differenz der NT-proBNP-Konzentration in % zwischen dem Ausgangswert vor der Schrittmacherimplantation und der NT-proBNP-Konzentration nach 24 Stunden, 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie bei Patienten mit Komplikationen (n=15)

Tab. 10: Differenz der NT-proBNP-Konzentration während der Schrittmachertherapie zum Ausgangswert in % bei Patienten mit Komplikationen

	24 Stunden	6 Monate	6-12 Monate	> 12 Monate
	Differenz %	Differenz %	Differenz %	Differenz %
1.Quartil ●	-1,2	6,0	-26,2	-26,5
Minimum —	-51,0	-14,3	-90,8	-96,1
Median —	67,0	41,4	35,6	-4,4
Mittelwert —	54,1	83,4	44,3	117,3
Maximum —	140,6	466,2	156,2	1.030,2
3.Quartil ●	91,0	96,9	127,9	39,3

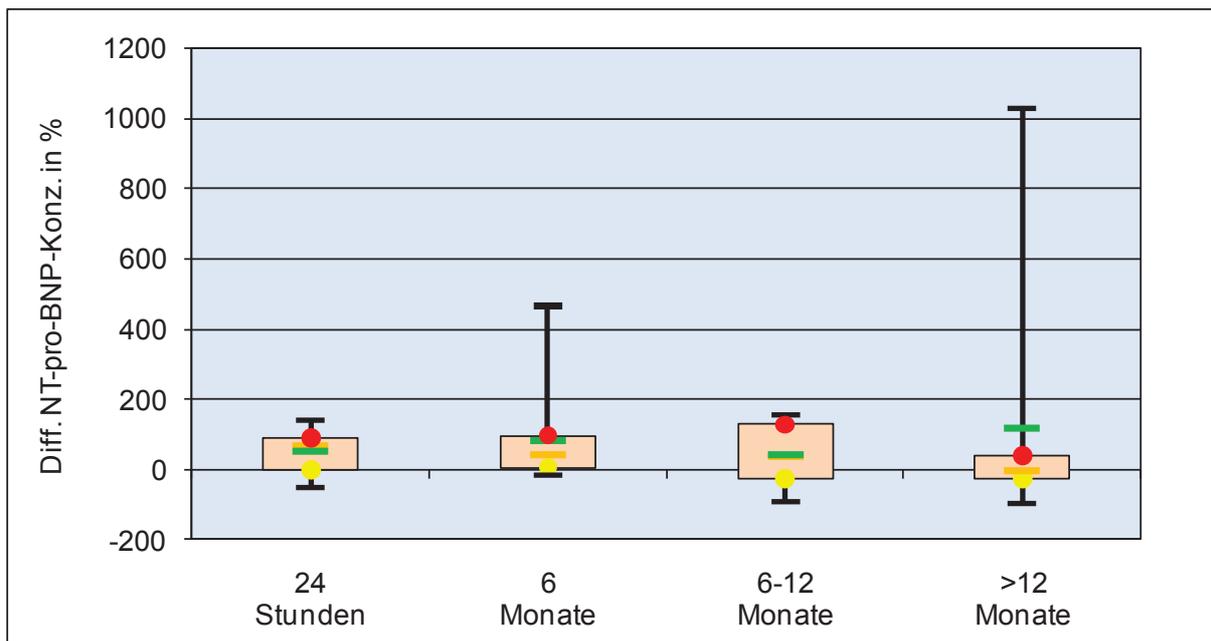


Abb. 8: Bei den 15 Patienten mit Komplikationen im Verlauf der CRT kommt es zu einer prozentualen Zunahme der NT-proBNP-Konzentration von 54% post-interventionell, 83% nach 6 Monaten, 44% nach 6-12 Monaten und von durchschnittlich 117% nach mehr als 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie.

3.12. Vergleich der NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) zwischen peripherer Vene und Koronarsinus

Tab. 11: NT-proBNP-Konzentration in der peripheren Vene und im Koronarsinus

		peripher	CS
		pg/ml	pg/ml
1.Quartil	●	850	884
Minimum	—	156	176
Median	—	1.550	2.037
Mittelwert	—	2.344	2.808
Maximum	—	11.090	12.482
3.Quartil	●	2.891	3.381

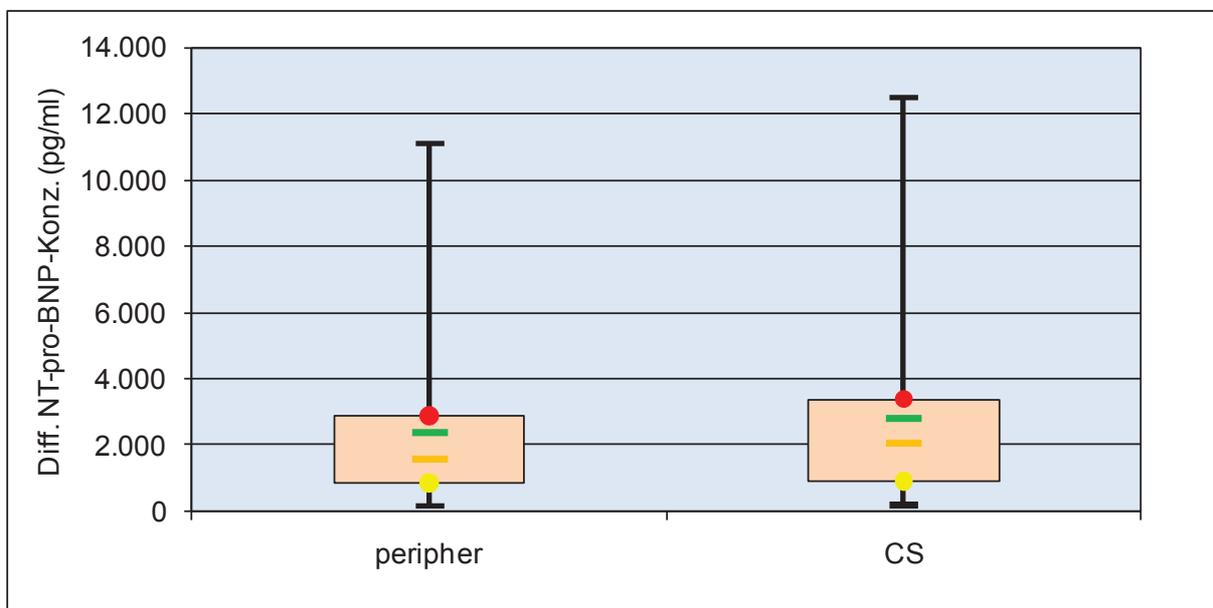


Abb. 9: Die NT-proBNP-Konzentration im Koronarsinus beträgt im Mittel 2.808 pg/ml im Gegensatz zu der NT-proBNP-Konzentration von durchschnittlich 2.344 pg/ml im Blutplasma der peripheren Vene.

3.13. Differenz der NT-proBNP-Konzentration in % zwischen peripherer Vene und Koronarsinus

Tab. 12: Differenz der NT-proBNP-Konzentration in % im Koronarsinus

	Koronarsinus
	Differenz in %
1.Quartil ●	11
Minimum —	3
Median —	20
Mittelwert —	27
Maximum —	116
3.Quartil ●	39

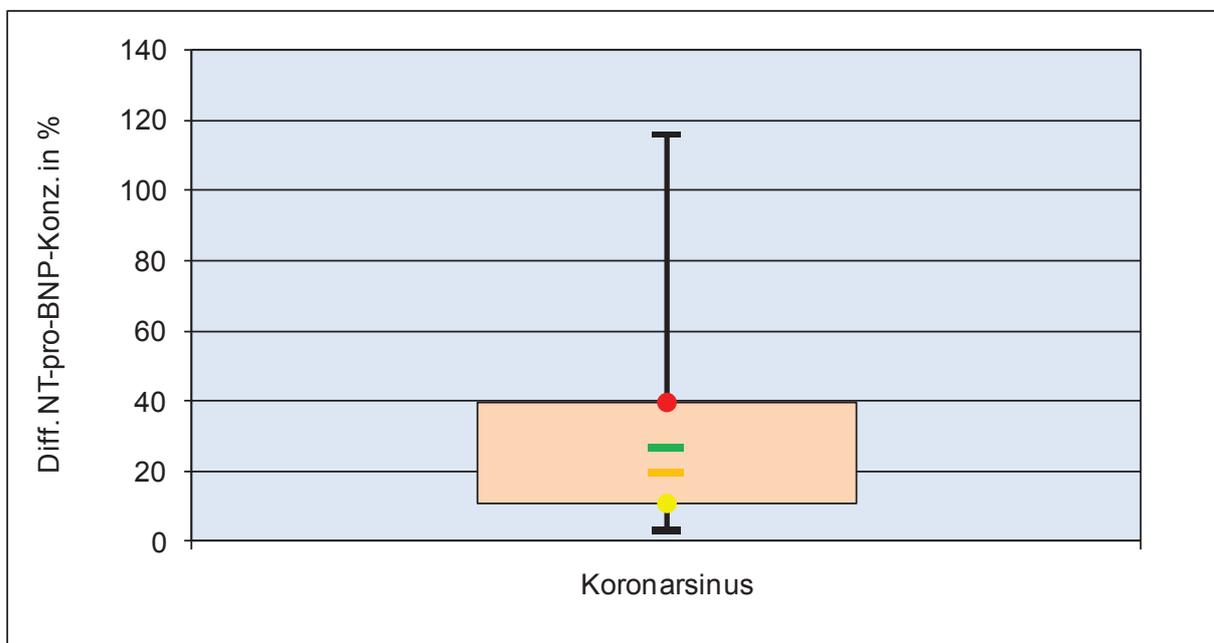


Abb. 10: Die NT-proBNP-Blutplasmakonzentration liegt im Mittel um 27 % über der NT-proBNP-Konzentration in der peripheren Vene.

3.14. Korrelation des klinischen Befindens nach NYHA mit der Ab- oder Zunahme der NT-proBNP-Konzentration

Hierbei wurde untersucht, ob eine klinische Veränderung im Sinne einer Verbesserung oder Verschlechterung der Klinik des Patienten im Verlauf der biventrikulären Schrittmachertherapie mit einer Ab- oder Zunahme der NT-proBNP-Blutplasmakonzentration korreliert. Dazu wurde eine Score entwickelt, die sich an der New York Heart Association Klassifikation (NYHA) orientiert. So bedeutet eine Score von 1 eine klinische Verbesserung nach der New York Heart Association um mindestens 1 Klasse. Bei einer Score von 0 kam es zu keiner Veränderung nach NYHA und bei einer Score von -1 verschlechterte sich der klinische Zustand des Patienten um mindestens eine NYHA Klasse. Diese Korrelation wurde zu verschiedenen Zeitpunkten der biventrikulären Schrittmachertherapie nach 6 Monaten, 6-12 Monaten sowie nach mehr als 12 Monaten durchgeführt.

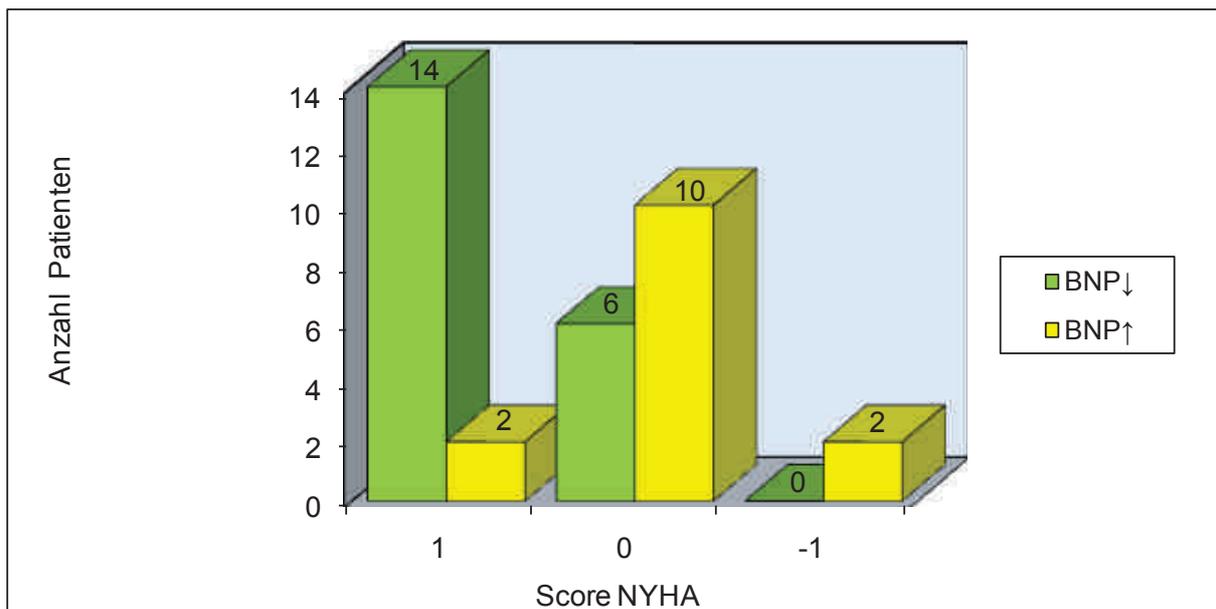


Abb. 11: Signifikante Korrelation ($p = 0.004$) der Klinik nach NYHA mit der Ab- oder Zunahme der NT-proBNP-Konzentration nach 6 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie

Es wurden 34 von 42 Patienten nach 6 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie untersucht. Hierbei korrelierte die Verbesserung oder Verschlechterung der Klinik des Patienten nach NYHA mit der Veränderung der NT-

proBNP-Konzentration signifikant mit $p = 0.004$. Während 14 Patienten eine klinische Verbesserung nach NYHA und gleichzeitig eine Abnahme der NT-proBNP-Konzentration unter den Ausgangswert vor der biventrikulären Schrittmachertherapie aufwiesen, kam es bei 2 Patienten bei klinischer Verbesserung zu einer Zunahme der NT-proBNP-Konzentration. Insgesamt 16 Patienten zeigten nach 6 Monaten CRT keine klinische Veränderung nach NYHA und bei 2 Patienten kam es sowohl zu einer klinischen Verschlechterung als auch zu einer Abnahme des NT-proBNP.

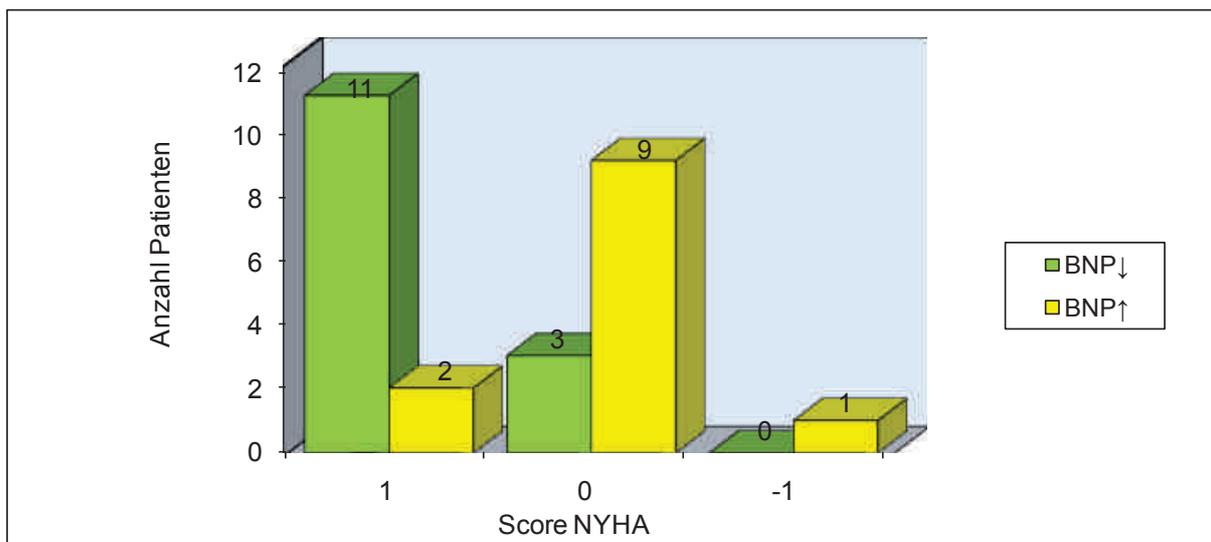


Abb. 12: Signifikante Korrelation ($p = 0.006$) der Klinik nach NYHA mit der Ab- oder Zunahme der NT-proBNP-Konzentration nach 6-12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie

Nach 6-12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie korreliert die Klinik nach NYHA ebenfalls signifikant mit der Veränderung der NT-proBNP-Konzentration ($p = 0.006$). Von 26 ausgewerteten Patientendaten kam es bei 11 Patienten zu einer NYHA Verbesserung und einer Abnahme des NT-proBNP, wohingegen bei 2 Probanden eine klinische Verbesserung mit einer Zunahme der NT-proBNP-Konzentration verbunden war. 12 Patienten zeigten keine klinische Veränderung und bei einem Patienten war die klinische Verschlechterung assoziiert mit einem Anstieg der NT-proBNP-Konzentration gegenüber dem Ausgangswert.

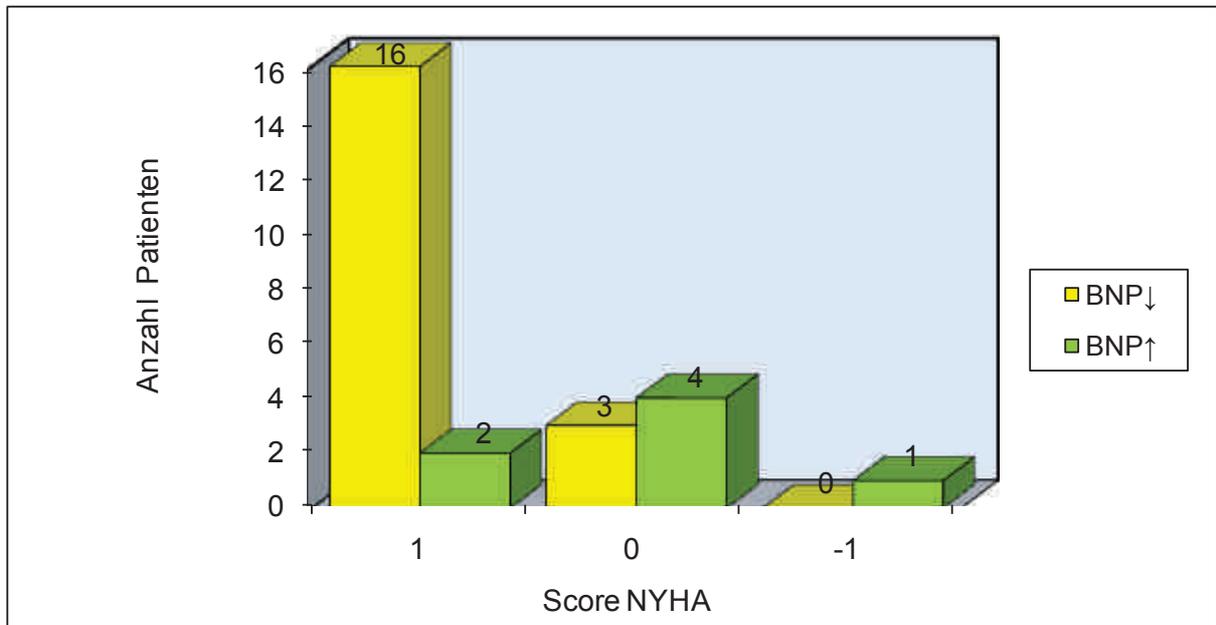


Abb. 13: Signifikante Korrelation ($p = 0.016$) der Klinik nach NYHA mit der Ab- oder Zunahme der NT-proBNP-Konzentration nach > 12 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie

Es konnten 26 von 42 Patientendaten ausgewertet werden und es kam zu einer signifikanten Korrelation der Klinik nach NYHA mit der Veränderung der NT-proBNP-Konzentration von $p = 0.016$. Während sich der klinische Zustand von 16 Patienten verbesserte und gleichzeitig die NT-proBNP-Blutplasmakonzentration sank, kam es bei 2 Patienten zu einem Anstieg des NT-proBNP. 7 Probanden zeigten keine klinische Veränderung und bei einem Patienten kam es bei klinischer Verschlechterung zu einer Zunahme der NT-proBNP-Konzentration im Blutplasma.

3.15. Einstufung der Patienten anhand der NYHA Klassifikation vor und während der biventrikulären Schrittmachertherapie nach 6 Monaten, 6-12 Monaten und > 12 Monaten

Tab. 13: Klassifikation der Patienten nach NYHA vor und während der CRT

NYHA	Prä-Implant	6 Monate	6-12 Monate	>12 Monate
	n = 42	n = 34	n = 26	n = 26
1	0	2 (5,88%)	3 (11,54%)	5 (19,23%)
2	3 (7,14%)	14 (41,18%)	10 (38,46%)	12 (46,15%)
3	35 (83,33%)	16 (47,06%)	12 (46,15%)	8 (30,77%)
4	4 (9,52%)	2 (5,88%)	1 (3,85%)	1 (3,85%)

3.16. Darstellung des Verlaufes der NT-proBNP-Konzentration (pg/ml) beim Auftreten von Komplikationen anhand von 5 Patientenbeispielen

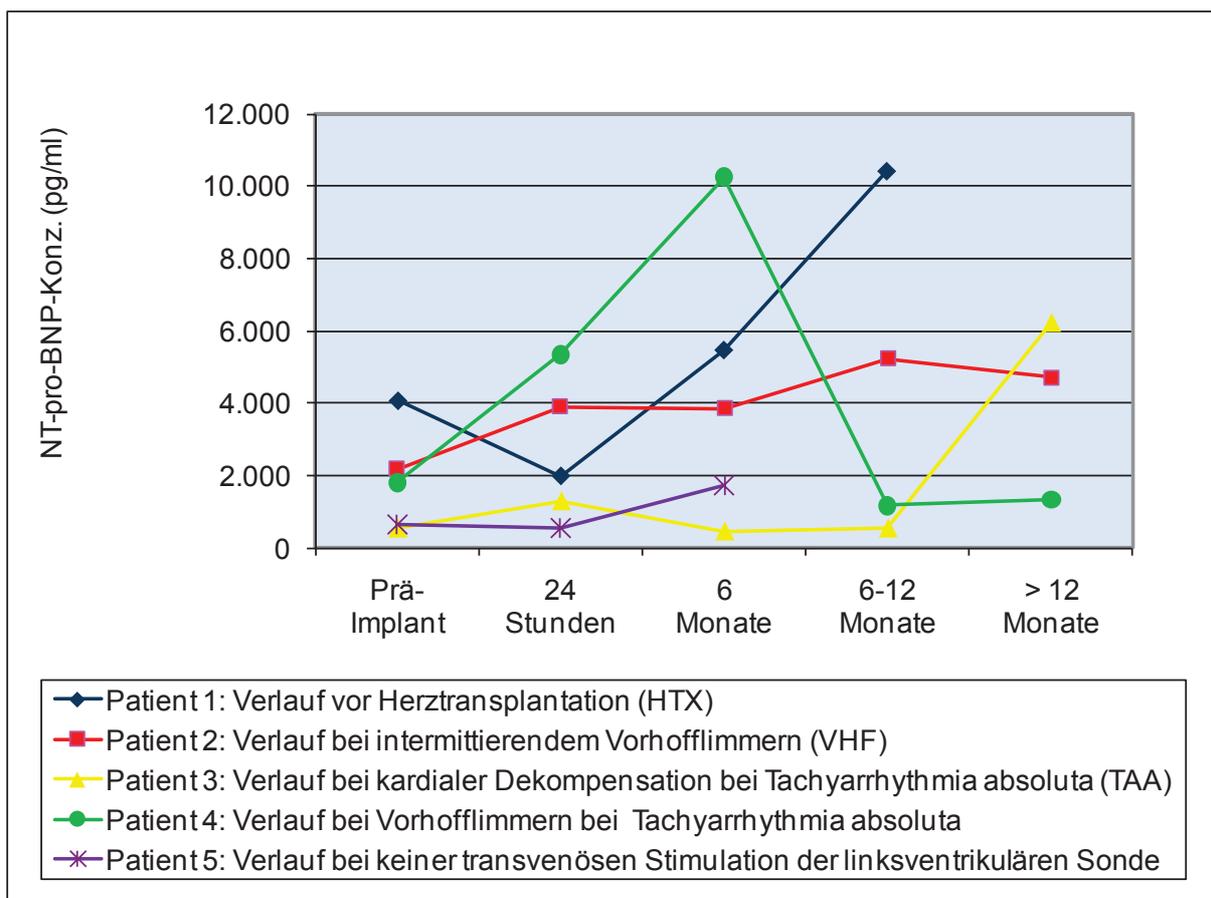


Abb. 14: Verlauf der NT-proBNP-Konzentration beim Auftreten von Komplikationen

4. Diskussion

4.1. Diskussion

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass eine biventrikuläre Schrittmachertherapie in der Behandlung herzinsuffizienter Patienten zu einer signifikanten Abnahme der NT-proBNP-Konzentration führt, wenn ein komplikationsloser Verlauf nach Schrittmacherimplantation zu beobachten war. Hingegen konnte festgestellt werden, dass Komplikationen nach der Schrittmachertherapie zu einer signifikanten Zunahme der NT-proBNP-Konzentration nach 6 sowie nach 6-12 Monaten führte. Ohne die vorgenommene Subgruppenanalyse, die getrennt einen komplikationslosen Verlauf einem komplikationsbehafteten Verlauf gegenüberstellte und analysierte, wäre keine signifikante Veränderung der NT-proBNP-Konzentration nachweisbar gewesen, da die beiden Gruppen gegensätzliche Verläufe der NT-proBNP-Konzentration aufwiesen und hierdurch eine statistische Nivellierung resultierte. Die vorliegende Arbeit konnte andere wissenschaftliche Untersuchungen bestätigen, dass 30-40% der Patienten, die eine kardiale Resynchronisationstherapie erhielten, nicht von dieser profitieren (42-44). Bei unserer Studie waren es 15 von 42 Probanden, was entspricht einem prozentualen Anteil von 36%, die Komplikationen aufwiesen und bei denen es im Verlauf zu einer Zunahme der NT-proBNP-Konzentration kam.

Die um 27% höhere NT-proBNP-Konzentration im Koronarsinus im Vergleich zu dem NT-proBNP-Blutplasmaspiegel in der peripheren Vene belegt die ursprüngliche Ausschüttung des proBNP aus dem Ventrikel sowie aus dem Atrium des Herzens, wobei die Herzkammern den Hauptbildungsort des natriuretischen Peptides darstellen (30). Der initiale Anstieg der NT-proBNP-Konzentration im Blut 24 Stunden nach der Schrittmacherimplantation bei beiden Patientengruppen ist als postinterventionelle Reaktion auf den operativen Eingriff zu werten.

Pitzalis et al. untersuchten die Rolle des brain natriuretic peptide (BNP) in Bezug auf die Vorhersagbarkeit der Progression einer Herzschwäche nach durchgeführter kardialer Resynchronisationstherapie (45). Dabei kamen sie zu der Schlussfolgerung, dass Patienten mit chronischer Herzschwäche, die nach 1 Monat biventrikulärer Schrittmachertherapie erhöhte BNP-Werte aufweisen, eine schlechtere Prognose im weiteren Verlauf haben und somit andere therapeutische Maßnahmen in Betracht gezogen werden sollten, im Gegensatz zu denen, die ein

erniedrigtes BNP zeigen, verbunden mit einer Prognoseverbesserung im Verlauf. Als Risikogruppe für eine Verschlechterung der kardialen Situation bezeichneten sie die Patienten mit einem BNP-Wert $> 91,5$ pg/ml nach 1 Monat Schrittmachertherapie. Außerdem stellten sie die These auf, dass, je höher die BNP-Konzentration ist, desto schlechter die Prognose. Bezug nehmend auf diese Aussagen zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass die NT-proBNP-Konzentrationen der Patienten großen Schwankungen unterliegen. Dies kommt in den gemessenen Minimal- und Maximalwerten der NT-proBNP-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten zum Ausdruck. So bedeutet ein hoher NT-proBNP-Wert nicht zwangsläufig ein Nichtansprechen auf die biventrikuläre Schrittmachertherapie sowie auf eine insgesamt schlechte Prognose. Entscheidend sind der Verlauf der gemessenen Parameter sowie das Auftreten von Ereignissen, wie zum Beispiel das Einsetzen von Vorhofflimmern oder eine kardiale Dekompensation. So veranschaulicht die Abbildung 14 anhand von 5 Patientenbeispielen die Korrelation der ansteigenden NT-proBNP-Konzentration mit dem Auftreten von kardialen Ereignissen.

Lellouche et al. fanden heraus, dass die präimplantative NT-proBNP-Konzentration ein unabhängiger Marker in der Vorhersagbarkeit eines Ansprechens der kardialen Resynchronisationstherapie ist (46). So kamen sie zu dem Schluss, dass ab einem präimplantativen BNP-Wert über 447 pg/ml die Spezifität bei 79% und die Sensitivität bei 62% in Bezug auf die Voraussage eines positiven Ansprechens auf die biventrikuläre Schrittmachertherapie liegen. Des Weiteren stellten sie heraus, dass die Präimplantations-BNP-Werte bei denen auf die CRT-ansprechenden Patienten signifikant höher waren als bei den Versagern. Die Frage ist jedoch, wie viel Bedeutung einem präimplantativen BNP-Wert im Hinblick auf die Prognose für den weiteren Verlauf zugesprochen werden kann. Wie die vorliegende Studie zeigen konnte, unterliegt der NT-proBNP-Wert einer großen Schwankungsbreite. So erstrecken sich die Minimal- und Maximalwerte der präimplantativen NT-pro-BNP-Konzentrationen von 156 pg/ml bis hin zu 11.090 pg/ml, wobei der Mittelwert bei 2.344 pg/ml liegt. Aus diesem Grunde ist es fraglich, ob anhand einer präimplantativen NT-proBNP-Konzentration eine prognostische Aussage über das Ansprechen einer kardialen Resynchronisationstherapie im Verlauf gemacht werden kann. Schließlich hängt der Erfolg dieser Therapie noch von weiteren Einflüssen ab. So zum Beispiel von der korrekten Lage der Elektroden, die zu einer einwandfreien

Stimulation notwendig ist, vom Auftreten von Vorhofflimmern oder diversen Herzrhythmusstörungen bis hin zur kardialen Dekompensation. Dies sind Faktoren, die unabhängig von der präimplantativen NT-proBNP-Konzentration auftreten können und die nicht vorhersagbar sind. So scheint es entscheidend zu sein, das Augenmerk auf den NT-proBNP-Konzentrationsverlauf des Einzelnen zu legen und daraus die Schlüsse für den weiteren Verlauf und die Prognose zu ziehen.

Kubanek et al. kamen zu dem Ergebnis, dass die prozentuale Veränderung des BNP-Wertes nach 3 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie aussagekräftiger Marker für den weiteren Verlauf der Resynchronisationstherapie sowie für die klinische Entwicklung des Patienten ist (47). So war eine signifikante Abnahme der NT-proBNP-Konzentration nach 3 Monaten Schrittmachertherapie assoziiert mit einer klinischen Verbesserung nach 12 und 24 Monaten. Die vorliegende Studie zeigt ebenfalls, dass eine klinische Verbesserung nach der NYHA Klassifikation bereits nach 6 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie ersichtlich ist. Während vor der Schrittmacherimplantation ungefähr 83% der Patienten NYHA III klassifiziert wurden, so lag der Prozentsatz ein halbes Jahr später nur noch bei 47%, um nach mehr als 12 Monaten Schrittmachertherapie auf 31% abzusinken. Dafür stieg der prozentuale Anteil von 7% der NYHA II eingeteilten Patienten auf 46% nach mehr als 1 Jahr CRT an. Dieses Ergebnis unterstützt die in Abbildung 11-13 dargestellten signifikanten Korrelationen der Ab- oder Zunahme der NT-proBNP-Konzentration mit der klinischen Einschätzung nach der NYHA Klassifikation.

Yu et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass eine Reduktion der NT-proBNP-Konzentration nach kardialer Resynchronisationstherapie mit dem Grad des reversen Remodeling, einem Gewinn der linksventrikulären Auswurfraction sowie einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit korreliert (48). Dabei stellten sie heraus, dass die Patienten mit einer Abnahme der NT-proBNP-Konzentration von mehr als 50% im Vergleich zum Ausgangswert nach 3 Monaten biventrikulärer Schrittmachertherapie am meisten mit einer Verbesserung des klinischen Status, eines reversen linksventrikulären Remodelings sowie eines verbesserten klinischen Langzeitergebnisses im Hinblick auf eine geringere Mortalität oder Hospitalisierung aufgrund von kardiovaskulären Problemen profitieren als diejenigen mit einer Reduktion der NT-proBNP-Konzentration von weniger als 50%. Somit kam diese Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass serienmäßige Messungen der NT-proBNP-

Konzentration nach erfolgter Schrittmachertherapie nützliche Informationen über die Voraussage eines Therapieansprechens liefern.

Auch Fruhwald und Kollegen fanden heraus, dass die kardiale Resynchronisationstherapie zu einer sowohl frühzeitigen als auch anhaltenden Senkung der NT-proBNP-Konzentration führt und eine Verbesserung der kardialen ventrikulären Funktion reflektiert (49). So bezeichneten auch sie die Messung der NT-proBNP-Konzentration als objektiven prognostischen Marker bei Patienten mit chronischer Herzschwäche sowie als nützlich in der Beurteilung der Effektivität der durchgeführten Therapie.

Mit der vorliegenden Arbeit konnte bestätigt werden, dass die kardiale Resynchronisationstherapie bei Ansprechen sowohl zu einer Abnahme der NT-proBNP-Konzentration als auch zur Verbesserung der klinischen Situation der Patienten führt. Dies ist ein Hinweis dafür, dass die durch die biventrikuläre Schrittmachertherapie wiederhergestellte Synchronität der Ventrikel eine hämodynamische Stabilisierung einhergehend mit einer verbesserten klinischen Symptomatik erzielt. Weiterhin stellt die Studie heraus, dass es beim Eintritt von Komplikationen, sei es Vorhofflimmern oder eine kardiale Dekompensation, veranschaulicht in Abbildung 14 anhand von 5 Patientenbeispielen, simultan zum Anstieg der NT-proBNP-Konzentration kommt. Somit ist das NT-proBNP sowohl als prognostischer Marker als auch Indikator für den weiteren Verlauf einer biventrikulären Schrittmachertherapie einsetzbar. Als Blutparameter gibt er objektiv Auskunft über die hämodynamische Situation, so dass ein Anstieg dieses Laborwertes auf eine Verschlechterung der kardialen Funktion hinweist.

So kann der NT-proBNP-Wert auch in der Praxis als zusätzlicher diagnostischer Marker zur Beurteilung der Effektivität der kardialen Resynchronisationstherapie herzinsuffizienter Patienten bzw. zur Beurteilung der Therapie Herzinsuffizienter herangezogen werden. So stellt der NT-proBNP-Wert neben der Echokardiografie einen weiteren klinischen Parameter dar, der den Verlauf einer Herzinsuffizienz objektiviert. Wichtig ist ebenfalls, den NT-proBNP-Wert im Zusammenhang zu sehen und nicht als einzelnen isolierten Parameter.

Mit dieser Studie konnte bestätigt werden, dass die biventrikuläre Schrittmachertherapie zu einer Verbesserung der klinischen Situation herzinsuffizienter Patienten führt sowie zu einer Abnahme der NT-proBNP-

Konzentration als Zeichen einer verbesserten Hämodynamik des Herzens. Des Weiteren kann der NT-proBNP-Wert als diagnostischer nicht invasiver Marker in der Beurteilung der Entwicklung einer Herzinsuffizienz verwendet werden.

4.2. Limitation und Ausblick der Studie

Limitiert wird diese Studie zum einen dadurch, dass das Patientenkollektiv aufgrund des monozentrischen Studiendesigns nur 42 Probanden umfasste und zum anderen, dass nicht alle Patienten im Verlauf nachkontrolliert werden konnten.

5. Zusammenfassung

Die biventrikuläre Schrittmacher- oder Resynchronisationstherapie soll Patienten, die an einer chronischen Herzinsuffizienz leiden, eine verbesserte Lebensqualität sowie eine erhöhte Lebenserwartung ermöglichen. Patienten mit einer chronischen Herzschwäche haben ein hohes Risiko an einem plötzlichen Herztod oder an einem kardialen Pumpversagen zu versterben. NT-proBNP, ein biochemischer Marker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz, steigt in seiner Blutplasmakonzentration bei einer Verschlechterung der Herzleistung an und hat sich dadurch als sinnvoller kardialer Marker, insbesondere in der Diagnostik und Verlaufsbeobachtung der Herzinsuffizienz etabliert. Ziel der biventrikulären Schrittmachertherapie bzw. Resynchronisationstherapie ist eine verbesserte Lebensqualität sowie eine erhöhte Lebenserwartung der Patienten durch eine Wiederherstellung der Synchronität der elektrischen Erregung und der nachfolgenden Kontraktion der beiden Ventrikel des Herzens und folglich eine Verbesserung der hämodynamischen Situation des Patienten. In der vorliegenden Untersuchung sollte objektiviert werden, ob die Implantation des biventrikulären Schrittmachers bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz zu einer objektivierbaren und signifikanten Verbesserung der Lebensqualität führt und ob eine gleichsinnige Veränderung NT-proBNP-Konzentration im Blutplasma eintritt und hiermit korreliert.

Es wurden 42 Probanden, die wegen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz einer biventrikulären Schrittmacher- oder Defibrillatorimplantation unterzogen wurden, in die Untersuchung eingeschlossen und die NT-proBNP-Konzentration zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmt. Außerdem wurde eine Befragung der Patienten zu ihrer Belastbarkeit und ihres Wohlbefindens anhand von standardisierten Fragebögen vorgenommen.

Es konnte festgestellt werden, dass die biventrikuläre Schrittmachertherapie die klinische Situation der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbessert und die NT-proBNP-Konzentration als prognostischer und diagnostischer Marker in der kardialen Resynchronisationstherapie eingesetzt werden kann. Damit ist das NT-proBNP ein weiterer objektivierbarer Parameter in der Diagnostik der Herzinsuffizienz, der es zulässt, die Progredienz der Herzschwäche zu beurteilen und somit dem Patienten die adäquate Therapie zukommen zu lassen.

6. Literaturverzeichnis

- 1 McMurray JJ, Stewart S (2000) Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 83: 596-602
- 2 Hunt HA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldmanmd AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell Ro, Smith SC (2001) Jr. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *Circulation* 104: 2996-3007
- 3 Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG (1996) Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 53 (2): 163-170
- 4 Stellbrink C, Auricchio A, Diem B, Breithardt OA, Kloss M, Schondube FA, Klein H, Messmer BJ, Hanrath P (1999) Potential benefit of biventricular pacing in patients with congestive heart failure and ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol* 83 (5B): 143D-150D
- 5 Farwell D, Patel NR, Hall A, Ralph S, Sulke AN (2000) How many people with heart failure are appropriate for biventricular resynchronization? *Eur Heart J* 21 (15): 1246-1250
- 6 Askenazi J, Alexander JH, Koenigsberg DI, Belic N, Lesch M (1984) Alteration of left ventricular performance by left bundle branch block simulated with atrioventricular sequential pacing. *Am J Cardiol* 53: 99-104
- 7 Xiao HB, Lee CH, Gibson DG (1991) Effect of left bundle branch block on diastolic function in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 66: 443-447
- 8 Mann DL (1999) Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation* 100: 999-1008
- 9 Wieckhorst A, Tiroke A, Costard Jäckle A, Lins M, Herrmann G, Krüger D, Simon R (2002) Biventrikuläre Schrittmacherstimulation: Ein neues Therapieprinzip bei Patienten mit Herzinsuffizienz. *SHAE* 04: 65-67
- 10 Stein BC, Levin RI (1998) Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 135: 914-923

- 11 Riegger GA, Muders F, Luchner A (1996) Neurohumoral regulation in heart failure. *Z.Kardiol.* 85 Suppl 6:205-210
- 12 Haug C, Metzeler A, Kochs M, Hombach V, Grunert A (1993) Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 16: 553-557
- 13 Ationu A, Singer DR, Smith A, Elliott M, Burch M, Carter ND (1993) Studies of cardiopulmonary bypass in children: implications for the regulation of brain natriuretic peptide. *Cardiovasc Res* 27: 1538-1541
- 14 Ationu A, Burch M, Elliott M, Carter N (1993) Brain natriuretic peptide and fluid volume homeostasis-studies during cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Auton Res* 3: 275-280
- 15 Mair P, Mair J, Bleier J, Hormann C, Balogh D, Puschendorf B (1997) Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 261: 57-68
- 16 Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, Sabatton L, Forini F, Manfredi C, Donato L (1998) Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest* 21: 170-179
- 17 McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ (1998) Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 351: 9-13
- 18 Mukoyama M, Nakao K, Obata K, Jougasaki M, Yoshimura M, Morita E, Hosoda K, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, Imura H (1991) Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 180: 431-436
- 19 Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K (1993) Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 88: 82-91
- 20 Choy AM, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NS, Struthers AD (1994) Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic and neurohormonal methods. *Br Heart J* 72: 16-22

- 21 Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K (1996) Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 93: 1963-1969
- 22 Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y, McNeill GP, Pringle TH, Struthers AD (1996) Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 78: 284-287
- 23 Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Ikram H, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Frampton C, Crozier IG, Smyth DW (1999) Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 81:114-120
- 24 Motwani J., McAlpine H, Kennedy NS, Struthers AD (1993) Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 341: 1109-1113
- 25 Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I, Daikoku S, Matsumoto T, Miyazaki S, Matsuoka H, Takishita S, Kangawa K, Matsuo H, Nonogi H (1998) Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 135: 21-28
- 26 de Bold AJ, Ma KK, Zhang Y, de Bold ML, Bensimon M, Khoshbaten A (2004) The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart. *Can J Physiol Pharmacol* 79: 705-714
- 27 Suttner SW, Boldt J Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. ©2004 Lippincott Williams & Wilkins 1070-5295
- 28 Schweitz H, Vigne P, Moinier D, Frelin C, Lazdunski M (1992) A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *J Biol Chem* 267: 13928-13932
- 29 Ahluwalia A, MacAllister RJ, Hobbs AJ (2004) Vascular actions of natriuretic peptides: Cyclic GMP-dependent and -independent mechanisms. *Basic Res Cardiol* 99: 83-89

- 30 Baxter GF (2004) The natriuretic peptides: An introduction. *Basic Res Cardiol* 99: 71-75
- 31 Baxter GF (2004) Natriuretic peptides and myocardial ischemia. *Basic Res Cardiol* (in press)
- 32 Kuhn M (2004) Molecular physiology of natriuretic peptide signalling. *Basic Res Cardiol* 99: 76-82
- 33 de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28: 89-94
- 34 Kangawa K, Matsuo H (1984) Purification and complete amino acid sequence of alpha-human atrial natriuretic polypeptide (alpha-hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 118: 131-139
- 35 Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H (1988) A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332: 78-81
- 36 Minamino N, Aburaya M, Ueda S, Kangawa K, Matsuo H (1988) The presence of brain natriuretic peptide of 12,000 daltons in porcine heart. *Biochem Biophys Res Commun* 155: 740-746
- 37 Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H (1990) C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 168: 863-870
- 38 Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M (1986) Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 324: 473-476
- 39 Baughman KL (2002) B-type natriuretic peptide - a window to the heart. *N Engl J Med* 347: 158-159
- 40 Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998) Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339: 321-328
- 41 Stein BC, Levin RI (1998) Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 135: 14-23
- 42 Reuter S, Garrigue S, Barold SS, Jais P, Hocini M, Haissaguerre M, Clementy J (2002) Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 89: 346-50

- 43 Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Massari F, Rizzon B, Luzzi G, Guida P, Andriani A, Mastropasqua F, Rizzon P (2002) Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 40: 1615-22
- 44 Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, Anaclerio M, Forleo C, Rizzon P (2005) Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 45: 65-9
- 45 Pitzalis MV, Iacoviello M, Di Serio F, Romito R, Guida P, De Tommasi E, Luzzi G, Anaclerio M, Varraso L, Forleo C, Nicola P (2006) Prognostic value of brain natriuretic peptide in the management of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *European Journal of Heart Failure* 8: 509-514
- 46 Lellouche N, De Diego C, MD, Cesario DA, Vaseghi M, Natterson Horowitz B, Mahajan A, Wiener I, Boyle NG, Fonarow GC, Shivkumar K (2007) Usefulness of Preimplantation B-Type Natriuretic Peptide Level for Predicting Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol* 99: 242-246
- 47 Kubanek M, Malek I, Bytesnik J, Fridl P, Riedlbauchova L, Karasova L, Lanska V, Kautzner J (2006) Decrease in plasma B-type natriuretic peptide early after initiation of cardiac resynchronization therapy predicts clinical improvement at 12 months. *European Journal of Heart Failure* 8: 832-840
- 48 Cheuk-Man Yu, MD, FRCP, Jeffrey Wing-Hong Fung, MRCP, FHKAM, Qing Zhang, BM, MM, Chi-Kin Chan, MRCP, FHKAM, Iris Chan, PhD, Yat-Sun Chan, MRCP, FHKAM, Shun-Ling Kong, BN, MN, John E. Sanderson, MD, FRCP, Christopher Wai-Kei Lam, PhD, FACB (2005) Improvement of Serum NT-ProBNP predicts Improvement in Cardiac Function and Favorable Prognosis After Cardiac Resynchronization Therapy for Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* Vol. 11 No. 5
- 49 Fruhwald FM, Fahrleitner-Pammer A, Berger R, Leyva F, Freemantle N, Erdmann E, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L, Daubert J-C, Cleland JGF (2007) Early and sustained effects of cardiac resynchronization therapy on N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with moderate to severe heart failure and cardiac dyssynchrony. *European Heart Journal* 28: 1592-1597

7. Ethikvotum

**MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL**



ETHIK-KOMMISSION

24105 KIEL,
Absender:

14. Nov. 1995

Frau
Priv.-Doz. Dr. Herrmann
Klinik für Kardiologie
Schittenhelmstraße 12

Universitäts-Kinderklinik
Schwanenweg 20
24105 Kiel

24105 Kiel

AZ: A 22/95

Versuchsplan:

Untersuchung zur Freisetzungskinetik von myofibrillären und endothelialen Proteinen sowie Zytokinen und aktivierten Leukozyten nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) und direktonaler koronarer Atherektomie (DCA) im Ramus interventricularis anterior (RIVA) - eine Koronarstudie -

Antragstellerin:

Frau Prov.-Doz. Dr. med. G. Herrmann
Klinik für Kardiologie

Datum des

Erstantrages: 30. Juni 1995

Datum des

überarb. Antrages: 24. Oktober 1995

B e s t ä t i g u n g

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft.

Die Kommission stimmt darin überein, daß gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

J. Schaub

Prof. Dr. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

8. Danksagung

Danken möchte ich zum einen Herrn Prof. Dr. med. R. Simon dafür, dass ich an der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, die Doktorarbeit beginnen und zum anderen Herrn Prof. Dr. med. N. Frey, dass ich die Dissertation unter seiner Leitung beenden konnte. Ein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. N. E. El Mokhtari, der mich über die Zeit der Fertigstellung meiner Doktorarbeit begleitet hat und mir mit Rat und Tat zur Seite stand. Nicht zu vergessen natürlich auch das ärztliche und pflegerische Team der kardiologischen Station und der Ambulanz, die mich im Rekrutieren meiner Daten unterstützt haben. Meinen Eltern möchte ich dafür danken, dass sie mich stets ermutigt haben, meine Doktorarbeit fertigzustellen.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Berenice Witt
Wohnort: Kleeweg 34
49545 Tecklenburg
Geburtsdatum: 02.07.1978 in Ibbenbüren
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch

Schulbildung

1985 - 1989 Bruder-Klaus-Grundschule in Brochterbeck
1989 - 1998 Goethe-Gymnasium in Ibbenbüren / Abitur

Berufsausbildung

28.09.98 - 01.10.99 Ausbildung zur Rettungsassistentin an der Alten Michaelschule in Rheine
01.11.99 - 13.10.00 Anerkennungsjahr zur Rettungsassistentin an der Rettungswache des ASB in Osnabrück

Studium

15.10.00 - 07.12.06 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität in Kiel
17.10.05 - 05.02.06 1. PJ - Terial / Chirurgie am Westküstenklinikum in Heide
06.02.06 - 28.05.06 2. PJ - Terial / Innere Medizin am Westküstenklinikum in Heide
29.05.06 - 17.09.06 3. PJ - Terial / Gynäkologie an der Universitäts-Frauenklinik in Kiel

Ärztliche Tätigkeit

01.08.07 – heute Assistenzärztin in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Franziskus-Hospital-Harderberg in Georgsmarienhütte