

**Aus der Universitätsklinik
für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. G. Ziemer**

**Langzeitverlauf von BNP (brain natriuretic
peptide) bei Patienten nach koronarer
Bypassoperation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
NICOLE KRAFT, geb. KOLODZIEJ
aus
Fulda**

2003

Dekan:

Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter:

Professor Dr. G. Ziemer

2. Berichterstatter:

Professor Dr. H. Liebich

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	7
1.1.	Die natriuretischen Peptide.....	8
1.2.	Die chemische Struktur der natriuretischen Peptide	8
1.3.	Bildungsorte.....	10
1.4.	Synthese von ANP und BNP	10
1.5.	Auslöser für Synthese und Sekretion von ANP und BNP	11
1.6.	Clearance	14
1.7.	Allgemeine Wirkung.....	14
1.8.	Wirkung am Herzen.....	16
1.9.	Klinische Bedeutung.....	17
1.10.	Therapeutisches Potential der natriuretischen Peptide.....	19
1.11.	BNP bei kardiochirurgischen Eingriffen.....	20
1.12.	Fragestellung	23
II.	Material und Methodik.....	24
2.1.	Klinische Charakteristika	24
2.2.	Assaymethode.....	26
2.2.1.	Testprinzip	26
2.2.2.	Vorbehandlung und Lagerung der Proben.....	26
2.2.3.	Testverfahren.....	27
2.3.	Echokardiographie.....	28
III.	Ergebnisse.....	30
3.1.	Änderungen der Plasma-BNP-Konzentrationen	30
3.2.	NYHA-Klassifikation.....	30
3.3.	Medikamente und BNP-Konzentrationen.....	32
3.4.	Infarkte.....	33
3.5.	Echokardiographie.....	33
IV.	Diskussion	36
4.1.	Änderungen der Plasma-BNP-Konzentrationen	36
4.2.	Vergleich mit Studien nach Myokardinfarkt.....	39
4.3.	Medikamente	41

4.4. Echokardiographie:.....	44
V. Zusammenfassung.....	48
VI. Anhang	50
Anhang I: Abbildungen und Tabellen.....	50
NS 60	
Anhang II: Abkürzungsverzeichnis.....	66
Anhang III: Literaturverzeichnis	68
Anhang IV: Lebenslauf	77

I. Einleitung

Das Herz als endokrines Organ synthetisiert und sezerniert 3 natriuretische Peptide, atrial natriuretic peptide (ANP), brain natriuretic peptide (BNP) und das c-type natriuretic peptide (CNP) (1;2). Aufgrund ihrer natriuretischen, diuretischen und vasodilatatorischen Effekte und durch die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) spielen sie eine wichtige Rolle bei der kardiopulmonalen Homöostase (2-7). Plasma-BNP (p-BNP) gilt zudem als nicht-invasiver, hochsensitiver und hochspezifischer Marker bei der Erkennung linksventrikulärer Dysfunktion (LV-Dysfunktion) und ist proportional zur Schwere der Funktionseinschränkung erhöht (2;3;5;7-10). Mehrere Studien zeigen auch einen Zusammenhang zwischen erhöhten Plasma-BNP-Spiegeln und einer erhöhten Mortalität nach Myokardinfarkt (MI) (11-14).

Bisher haben sich nur wenige Arbeitsgruppen mit dem BNP-Verlauf bei kardiologischen Eingriffen beschäftigt. Über den Langzeitverlauf des BNP nach kardiopulmonalen Bypassoperationen gibt es bisher wenig Erkenntnisse. Die vorliegende Studie betrachtet den Langzeitverlauf von BNP im Plasma bei 37 Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), die durchschnittlich 9,8 Monate nach einer Bypassoperation untersucht wurden. Weiter soll die Studie klären, ob es Zusammenhänge zwischen BNP-Spiegeln und anderen klinischen Parametern gibt. Kann anhand präoperativer BNP-Konzentrationen eine Vorhersage über den postoperativen Verlauf nach kardiopulmonaler Bypassoperation getroffen werden b.z.w. läßt sich eine Aussage über das postoperative Remodeling nach Bypassoperation treffen?

1.1. Die natriuretischen Peptide

1956 wiesen zwei Untersuchungen auf eine endokrine Funktion des Herzens hin. Kisch entdeckte unter dem Elektronenmikroskop granuläre Strukturen im linken Vorhof. Henry und Pearce erreichten durch eine balloninduzierte Dehnung des linken Vorhofs eine Erhöhung der Urinausscheidung. 1981 isolierte Alfonso J. de Bold das atriale natriuretische Peptid (ANP). Eine intravenöse Injektion von ANP führte zu einer vermehrten Natriumausscheidung und zu erhöhtem Urinfluss. Somit war gezeigt, dass das Herz endokrine Funktion hat und ANP, das im Herzen gebildet wird und an einem entfernten Ort seine Wirkung entfaltet, ein Hormon ist. Die genaue Struktur von ANP wurde 1984 identifiziert (1;15;16).

1988 folgte die Entdeckung eines weiteren Polypeptids mit sehr ähnlicher Struktur und ebenfalls natriuretischer und diuretischer Wirkung. Da dieses Hormon zunächst aus Schweinehirn isoliert wurde, bekam es den Namen brain natriuretic peptide (BNP). Sehr schnell fand man heraus, dass der Hauptbildungsort nicht im Gehirn, sondern im linken Ventrikel des Herzens liegt und BNP ebenfalls ein kardiales Hormon ist (1;17;18).

1990 wurde wiederum aus Schweinehirn ein weiteres Polypeptid mit ähnlicher Wirkung isoliert, das C-type natriuretic peptide (CNP) (1;2;19).

1.2. Die chemische Struktur der natriuretischen Peptide

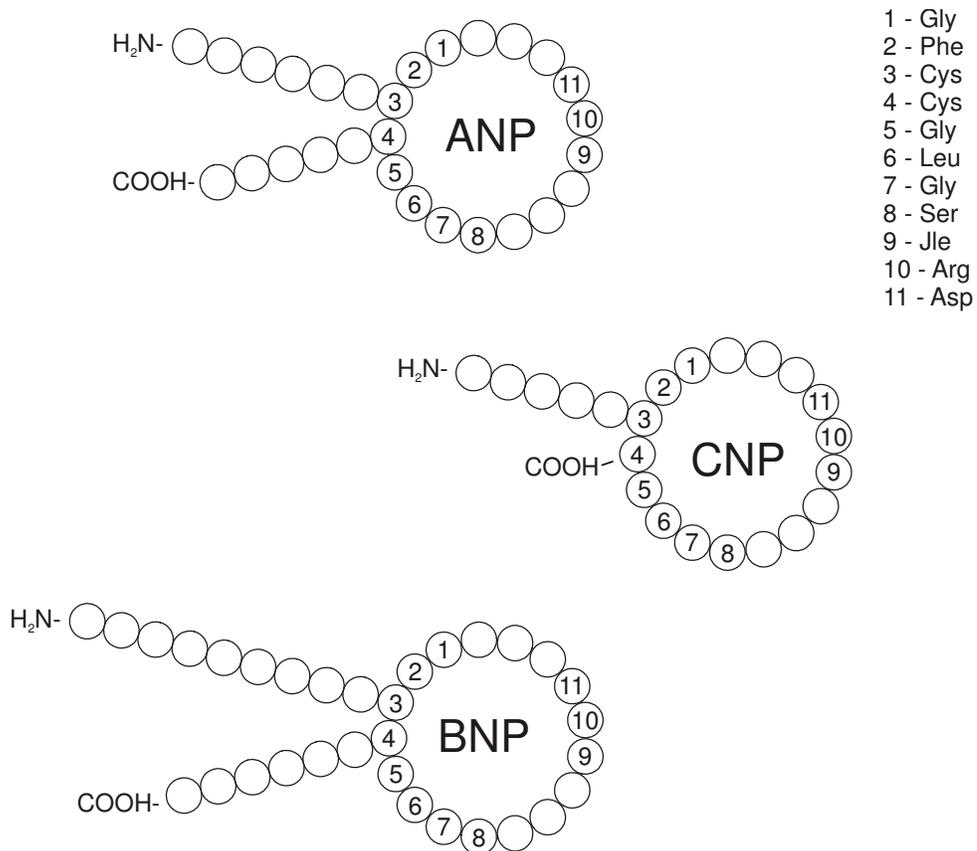
Allen natriuretischen Peptiden ist ein Aminosäurering aus 17 Aminosäuren (AS) gemeinsam, wobei 11 dieser 17 AS bei allen drei Polypeptiden homolog sind. ANP ist ein Polypeptid bestehend aus 28 AS. Es beinhaltet einen AS-Ring aus 17 AS, der über eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinresten geschlossen ist.

BNP besteht aus 32 AS und beinhaltet ebenfalls den 17-AS-Ring.

CNP kommt in zwei Formen vor, CNP-53 und CNP-22 mit 53 bzw. 22 AS. Die Struktur von CNP unterscheidet sich von den anderen beiden natriureti-

schen Peptide dadurch, dass beiden Formen von CNP ein AS-Schwanz am carboxyterminalen Ende fehlt (1;3;19).

Abbildung 1: Strukturen der natriuretischen Peptide. Aufgelistete Aminosäuren sind allen drei Hormonen gemeinsam



1.3. Bildungsorte

ANP und BNP werden von Myozyten des Herzmuskels gebildet.

Die höchste ANP-Genexpression wird im Vorhof gemessen (4;5;7;8;17). ANP-mRNA findet sich auch im Ventrikel, jedoch nur in Konzentrationen von 1% der Vorhofkonzentrationen. Außerhalb des Herzens wird ANP im Gehirn, dem Hypophysenvorderlappen, der Lunge und der Niere gebildet (1).

Der Hauptanteil der Synthese von BNP findet im linken Ventrikel statt. Geringe Anteile werden in Gehirn, Niere und Lunge gebildet (1;4;5;7;17).

Die höchste Konzentration der CNP-Transkription wurde im vaskulären Endothel gefunden, außerdem in Gehirn und Niere. Immunhistologische Färbungen lokalisierten CNP in der glatten Muskulatur der epikardialen Koronararterien und im Endothel der Koronararteriolen (1).

1.4. Synthese von ANP und BNP

Bei der ANP-Bildung wird zunächst eine Vorstufe, das Pro-ANP mit 126 AS gebildet. Diese wird in atrialen Granula gespeichert. Bei Bedarf kommt es zur Spaltung und Sezernierung von ANP (1;7).

Auch BNP wird als pro-BNP, bestehend aus 108 AS, synthetisiert (7;20). Der Ort der Spaltung von pro-BNP in BNP 32 (AS 77-108) und NT-pro-BNP (AS 1-76) ist unbekannt.

Hunt et al. (20) untersuchten den Abbau von pro-BNP in Gesamtblut, Plasma und Serum. Die Inkubation von humanem pro-BNP bei 37°C führte lediglich im Serum zu einer deutlichen Abnahme des pro-BNPs. Innerhalb der ersten Inkubationsstunde fand eine rasche Spaltung von pro-BNP in BNP 32 und NT-pro-BNP statt. Nach der ersten Stunde fiel der pro-BNP-peak nur noch um ca.15% ab. Im Gesamtblut und Plasma wurde nur eine minimale Umwandlung von pro-BNP beobachtet, was vermuten lässt, dass die Spaltung im Blut physiologisch

unwahrscheinlich ist und die Zirkulation keine große Rolle bei der Entstehung von BNP 32 spielt. Während ANP hauptsächlich in der reifen Form im Blut zirkuliert, werden bei BNP die Formen, pro-BNP, BNP 32 und NT-pro-BNP in der Zirkulation gefunden.

Gespeichert wird BNP im myokardialen Gewebe vor allem als BNP 32. Das Vorläuferpeptid pro-BNP wird nur in geringer Menge gespeichert (20).

Die Genexpression von BNP unterscheidet sich von der des ANP. Bei Hypertrophie des Myokards kommt es zu einem schnelleren mRNA Umsatz von BNP und zu einer rascheren Sekretion als bei ANP (1).

Hama et al (21) zeigten, dass es bei akutem Myokardinfarkt (MI) bei Ratten sehr früh zu einem Anstieg der BNP-Genexpression kommt, dem erst einige Stunden später eine Erhöhung der ANP-Genexpression folgt (1).

1.5. Auslöser für Synthese und Sekretion von ANP und BNP

ANP und BNP werden kontinuierlich vom Herzen freigesetzt (17;22). Unter physiologischen Bedingungen werden höhere ANP- als BNP-Spiegel im Plasma gemessen (4). Die BNP-Plasmakonzentrationen beim Gesunden werden zwischen $4,5 \pm 0,69$ pg/ml und $3,12 \pm 0,24$ pg/ml (mittels RIA gemessen) angegeben (23;24). Neuere Studien geben Normalwerte von $8,6 \pm 8,2$ pg/ml (mittels IRMA gemessen) an (9).

Bei Gesunden führt eine Natriumbelastung zu erhöhten BNP-Werten (3). Mechanische und neuroendokrine Stimuli erhöhen ebenfalls die Freisetzungsrates. Dies geschieht mit Erhöhung der Syntheserate oder ohne eine solche, indem die NP-Pools entleert werden (22). Die meisten Untersuchungen weisen darauf hin, dass eine erhöhte Dehnung des Myokards mit einem Anstieg der NP-Synthese und -Freisetzung einhergeht (4;25). BNP wird sowohl bei Gesunden als auch bei Patienten mit LV-Dysfunktion hauptsächlich vom linken Ventrikel sezerniert. ANP wird dagegen beim Gesunden vor allem vom Vorhof freigesetzt. Bei LV-Dysfunktion findet zusätzlich eine ventrikuläre Sezernierung von

ANP statt. So kommt es entsprechend der Hauptsyntheseorte der NPs nach Vorhofdehnung zu vermehrter ANP-Sekretion, während eine erhöhte Wandspannung im Ventrikel mit einem BNP-Anstieg beantwortet wird (4;25).

Edwards et al. (26) fanden heraus, dass eine volumenbelastete Dehnung der atrialen Muskelzellen und nicht ansteigender Druck im Vorhof zu einem Sekretionsanstieg von ANP führt (3;8). Messungen bei Patienten mit Mitralstenosen zeigten einen ANP-Anstieg, jedoch kaum eine Zunahme der Plasma-BNP-Konzentration (27).

Die BNP-Expression wird durch ventrikuläre Überbelastung und Hypertrophie des Myokards induziert (17). Linksventrikuläre Dysfunktion führt zu einem stärkeren BNP- als ANP-Anstieg (3;4;28). Bei hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie (HOCM) ist BNP deutlich erhöht, wohingegen ANP-Konzentrationen nur einen milden Anstieg zeigen (17). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz steigen anfangs ANP- und BNP-Konzentrationen proportional zur Schwere der Erkrankung. In schweren Fällen ist der BNP-Anstieg wesentlich drastischer (100-1000fach) als die Erhöhung des ANP-Spiegels (10-100fach). Die BNP-Konzentration übersteigt dann die ANP-Konzentration (17;24;25). Gegenüber physiologischen Bedingungen liegt ein umgekehrtes ANP/BNP-Verhältnis vor (4;5;29).

Bei Neugeborenen finden sich stark erhöhte Plasmakonzentrationen der natriuretischen Peptide (NPs), die bis zum Alter von 3 Monaten abfallen und dann das Erwachseneniveau erreichen. BNP ist hier stärker erhöht als ANP. Die BNP/ANP-ratio bei Neugeborenen ist vergleichbar mit der BNP/ANP-ratio bei schwerer Herzinsuffizienz. Die Erhöhung der BNP-Werte kann in der perinatalen Zirkulationsänderung vom Fetus zum Neugeborenen seine Ursache haben. Es kommt zu einem abrupten Anstieg der linksventrikulären Volumen- und Druckbelastung und dadurch zur Stimulation von BNP (17).

Bei Ischämie und Untergang von Herzmuskelgewebe kommt es ebenfalls zu einer Erhöhung der NPs. ANP und BNP sind bei Patienten mit koronarer Herz-

krankheit (KHK) erhöht (4;11;24;25). Die BNP-Werte sind bei Patienten mit instabiler Angina pectoris (A.p.) signifikant höher als bei Patienten mit stabiler A.p.. Bei der Messung von ANP wurden kaum Unterschiede zwischen stabiler und instabiler A.p. gefunden (1).

Beim akuten Myokardinfarkt (AMI) ist BNP deutlich stärker erhöht als ANP (1;3;4;8;17;29;30). BNP hat hier die Funktion eines Notfall-Herzhormons zum Schutz der ventrikulären Funktion. Morita et al. (30) beschrieben eine frühe Freisetzung der natriuretischen Peptide bei AMI. Die BNP-Konzentrationen im Plasma steigen rapide an. Sie erreichen mit bis zu 60-facher Konzentration einen Peak ca. 20 Stunden nach Beginn der Symptome. Es findet sich eine signifikante negative Korrelation mit dem Cardiac-Index (CI). ANP steigt nur langsam und erreicht mit 3facher Konzentration einen Peak am zweiten bis dritten Tag (17).

Bei chronischer Belastung, z.B. nach MI oder bei dilatativer Kardiomyopathie (DCM), zeigen ANP- und BNP-Konzentrationen einen gleichmäßigen Anstieg (17). Die NP-Sekretion steigt proportional zur Schwere der Herzinsuffizienz an (3;5;17;24;25). Bei starkem Anstieg wird ANP auch vom Ventrikel synthetisiert und sezerniert (4;5;24;25).

1.6. Clearance

Die natriuretischen Peptide werden über zwei verschiedene Mechanismen inaktiviert, über die Bindung an Clearancerezeptoren (NPC-R) und enzymatisch über die neutrale Endopeptidase-24.11 (NEP) (31).

ANP und BNP werden an C-Typ Rezeptoren (NPC-R) gebunden. BNP weist eine geringere Bindungsaffinität zu diesen Rezeptoren auf als ANP (3;4;6;28;32). Mukoyama et al. (24) fanden eine 14-fach geringere Bindungsfähigkeit von BNP an den Clearancerezeptoren im Vergleich zu ANP.

Neben den Affinitätsunterschieden zu den Clearancerezeptoren wird ANP auch beim enzymatischen Abbau durch die NEP eher eliminiert.

Daher kommt vermutlich die längere Halbwertszeit des BNP gegenüber ANP.

BNP weist eine geringere Abbaurrate auf (6;24;32;33). Die Halbwertszeit von BNP ist mit ca. 21 Minuten deutlich höher als die von ANP mit ca. 13 Minuten (4;6;32).

Erdös et.al (34) zeigten, dass die NEP-Aktivität hauptsächlich im Bürstensaum des proximalen Tubulus der Niere konzentriert ist.

1.7. Allgemeine Wirkung

ANP und BNP bewirken eine Natriuresis (2-7) durch Inhibition des Natriumtransports in den Sammelrohren der Niere (1), eine Diuresis (2-7) und eine Vasodilatation (2-7) durch Erhöhung des intrazellulären cGMPs (6;33).

c-GMP wirkt als second messenger auf glatte vaskuläre Muskelzellen und führt zu Vasodilatation. ANP bzw. BNP werden an einen GC-A Rezeptor gebunden, ein membrangebundenes Protein mit Guanylatcyclaseaktivität. Durch die NP-Bindung an die extrazelluläre Domäne des Rezeptors wird die intrazelluläre Guanylylcyclasedomäne aktiviert. Die aktivierte partikuläre Guanylatcyclase katalysiert die Bildung von c-GMP aus GTP. Der Anstieg intrazellulären c-GMPs führt dann zur Vasodilatation.

Eine weitere Wirkung von ANP und BNP ist die Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (2;5;7). Bei Senkung des Plasmavolumens und des Blutdrucks kommt es zu einer Freisetzung von Renin aus den Granulazellen des juxtaglomerulären Apparates ins Blut. Renin spaltet Angiotensinogen in Angiotensin I, welches durch das sogenannte Converting Enzym in das hochaktive Angiotensin II (AG II) gespalten wird. AG II ist die stärkste vasokonstriktorische Substanz des Organismus und wirkt direkt an den Arteriolen. Eine Erhöhung des Blutdrucks ist die Folge. Außerdem löst es den Durstmechanismus aus und fördert den NaCl-Appetit, was zu erhöhter Flüssigkeits- und Salzzufuhr und dadurch ebenfalls zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt. In der Niere bewirkt die Vasokonstriktion durch AG II eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate und des renalen Blutflusses und in der Nebennierenrinde wird die direkte Freisetzung von Aldosteron stimuliert. Beides hat eine verminderte Salz- und Wasserausscheidung zur Folge und führt zu einer Erhöhung von Blutvolumen und Blutdruck (35;35).

ANP und BNP bewirken eine Abnahme der Reninfreisetzung aus der Makula Densa, eine Inhibition der Aldosteronsekretion aus der Zona Glomerulosa und schwächen den stimulierenden Effekt von AG II auf die Aldosteronfreisetzung ab (1). Insgesamt kommt es zu einer Reduktion des Blutvolumens und des Blutdrucks (7).

ANP und BNP haben außerdem hemmende Wirkung auf das sympathische Nervensystem und hemmen das Wachstum der vaskulären glatten Muskel- und Endothelzellen (1).

CNP zeigt eine bevorzugt venöse Vasodilatation und geringere natriuretische und diuretische Effekte (1). Auch durch CNP kommt es zur Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (2) und zu einem unterdrückten vaskulären Zellwachstum als Antwort auf Mitogene (1).

1.8. Wirkung am Herzen

ANP und BNP reduzieren über Natriurese, Diurese und Vasodilatation die Vor- und Nachlast des Herzens (6;8;28). Die hohe Dichte an NP-Rezeptoren im Herzen, besonders in den Koronargefäßen, weist darauf hin, dass BNP direkte koronare vasodilatative Effekte ausübt (6). Durch die Vasodilatation der Koronargefäße kommt es zu einer erhöhten Koronardurchblutung (2) und somit zu einer Verbesserung der Myokardischämie und einer antanginösen Wirkung (2;8;28;30).

Ein Anstieg des koronaren Ruhetonus durch Gabe von NP-Antagonisten HS-142-1 läßt vermuten, dass NPs nicht erst bei Ischämie, sondern auch bei basalem koronarem Blutfluss und Gefäßtonus eine regulierende Rolle spielen (6;36).

Bei akutem Myokardinfarkt spielen die natriuretischen Peptide eine wichtige Rolle. Es kommt vor allem zu einer raschen Erhöhung des BNP im Plasma (1;8;29;30). Die neurohormonale Aktivierung beim akuten MI führt zu einer Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des Sympathikus, zu einer erhöhten Sekretion von Katecholaminen, sowie zu Salz- und Wasserretention. Die NPs übernehmen hier eine gegenregulatorische Aufgabe (1).

Die Aktivierung neurohormonaler Systeme spielt auch bei der chronischen Herzinsuffizienz eine Schlüsselrolle und trägt wesentlich zur Progression bei. Eine Stimulation des sympathischen Systems, des RAA-Systems, von Vasopressin und Endothelin, sowie eine Verminderung der endothelialen Bildung von NO führen zu Vasokonstriktion und Retention von Wasser und Natrium und damit zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. In der Frühphase sind die natriuretischen und vasodilatatorischen Faktoren von aktiviertem ANP und BNP sowie von Prostaglandinen, Dopamin und Bradykinin in der Lage, die vaso-konstriktorischen Faktoren zu blockieren und ungünstige Effekte auf die linksventrikuläre Funktion zu verhindern (1;2). Der BNP und ANP-Anstieg spielen bei der Herzinsuffizienz eine kompensatorische Rolle, in schweren Fällen hat BNP den größeren Anteil an diesen Mechanismen (17). Bei schwerer Herzinsuffizienz führen endogenes ANP und BNP zu einer Hemmung des

suffizienz führen endogenes ANP und BNP zu einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems und der Sympathikusaktivität, aber nicht zu einer signifikanten Änderung der cGMP-vermittelten Vasodilatation (33).

ANP und BNP haben darüberhinaus günstige Effekte auf linksventrikuläre Hypertrophie und auf myokardiale Fibrose (2). Sie hemmen die DNA-Synthese in Kardiofibroblasten, regulieren das Fibroblastenwachstum und spielen so eine wichtige Rolle beim Remodeling des Herzens (4).

Die natriuretischen Peptide verbessern über die Senkung der myokardialen Vor- und Nachlast die LV-Funktion (8;28;30).

1.9. Klinische Bedeutung

Die natriuretischen Peptide können als nichtinvasive und hochsensible Marker zur Erkennung einer linksventrikulären Dysfunktion herangezogen werden (1-3;5;7-9). 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 NPs kann bereits bei asymptomatischen Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion gemessen werden (2). 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 (10). 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 (1). Patienten mit instabiler Ap. weisen signifikant höhere BNP-Konzentrationen auf als Patienten mit stabiler Ap.. Gemessen wurden die BNP-Konzentrationen innerhalb von 24 Stunden nach aufgetretenem Thoraxschmerz. BNP wird in der akuten Phase der Ischämie vermehrt ausgeschüttet.

Anders als die bisher benutzten biochemischen Marker wie Creatinkinase, MB-Fraktion von CK, Laktatdehydrogenase und das Troponin, werden NPs nicht nur von absterbenden Zellen, sondern von vitalem Myokard als Antwort auf eine Ischämie ausgeschüttet (1).

Mehrere Studien zeigen, dass BNP in der Frühphase nach AMI gemessen geeignet ist, eine Vorhersage über die LV-Funktion bzw. über das Mortalitätsrisiko nach AMI zu treffen.

Es werden signifikante negative Korrelationen zwischen BNP-Konzentrationen und der LV-Funktion nach AMI aufgezeigt. BNP-Messungen kommt ein hoher Wert bei der Aufdeckung einer LV-Dysfunktion nach AMI zu (13;29;30;37).

Ebenso scheinen Zusammenhänge zwischen BNP-Konzentrationen und der Mortalität nach AMI zu bestehen. Patienten, die starben, wiesen signifikante höhere BNP-Konzentrationen in der Frühphase nach AMI auf (11-14).

Nagaya (38) 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 verbunden mit steigender Morbidität und höheren Todesraten bei Patienten mit MI. Patienten ohne Remodeling zeigten signifikante 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.

1.10. Therapeutisches Potential der natriuretischen Peptide

Zahlreiche Studien haben die renalen, endokrinen und hämodynamischen Effekte nach intravenöser Gabe von humanem BNP (h-BNP) untersucht. Die Natriumausscheidung wird erhöht, das Plasmavolumen erniedrigt und es kommt zu einer Inhibition des RAA-Systems. Die Aldosteronkonzentration sinkt, AG II und Reninaktivität nehmen ab. Der systolische Blutdruck sinkt leicht ab, beim diastolischen Blutdruck und arteriellen Mitteldruck werden keine Änderungen beschrieben (32;39;40).

Bei höheren Dosen von BNP erhält man neben dem natriuretischen auch einen diuretischen Effekt und eine Senkung des Blutdruckes, vor allem über den Mechanismus der Vasodilatation. Gleichzeitig steigen ANP und Noradrenalin im Plasma an (28).

Über eine Senkung des mittleren arteriellen Drucks (MAP), des systemischen Gefäßwiderstandes (SVR), des pulmonalkapillaren Verschlussdruckes (PCWP), sowie des rechtsatrialen Druckes (RAP) kommt es zu einer Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens und damit zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion (1;7;17;28;41).

I.v.-Gabe von synthetischem h-BNP hat direkte vasodilatatorische Effekte auf Koronararterien. Es kommt zu einer Verminderung des koronaren Widerstandes und damit zu einer verbesserten myokardialen Perfusion in ischämischen Bezirken. Dies führt zu einer Unterdrückung des Thoraxschmerzes bei Patienten mit Angina pectoris und zur Besserung von anginösen Beschwerden (1;6).

1.11. BNP bei kardiochirurgischen Eingriffen

Über den perioperativen Verlauf von BNP bei kardiochirurgischen Eingriffen gibt es bisher nur wenige Studien. Ationu et al. (5) legten 1993 eine Untersuchung über den ANP- und BNP-Verlauf während Operationen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) bei neun Kindern mit komplexen Herzfehlern vor. Bei allen neun Patienten waren die präoperativen BNP-Werte stark erhöht und fielen während der EKZ signifikant ab. Postoperativ kam es zu einem kontinuierlichen BNP-Anstieg bis zu einem Maximum 12 Stunden postoperativ. Die von Ationu gemessenen postoperativen Werte blieben allerdings deutlich unter den präoperativen BNP-Werten. Hämodynamische Parameter wurden nicht gemessen.

Bis 1997 gab es keinerlei weitere Studien mehr, die sich mit dem perioperativen BNP-Verlauf oder möglichen Korrelationen von BNP mit hämodynamischen oder anderen klinischen Parametern während kardiochirurgischen Eingriffen befassten. 1997 beschrieben Mair et al. (8) den Verlauf des BNP während der Reperusionsphase nach kardioplegischem Herzstillstand. Untersucht wurden damals 19 erwachsene Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die sich einer Bypassoperation unterziehen mussten. BNP wurde vor EKZ und bis 20 Minuten nach EKZ-Ende gemessen. Nach einem leichten Abfall während der EKZ kam es nach Öffnen der Aortenklammer zu einem kontinuierlichen BNP-Anstieg in den ersten 5 Minuten der Reperusionsphase. Danach sank der BNP-Spiegel wieder und erreichte 20 Minuten nach EKZ-Ende niedrigere Werte als präoperativ. Mair vermutete eine erhöhte BNP-Freisetzung als Antwort auf die globale myokardiale Ischämie nach kardioplegischem Herzstillstand.

Morimoto et al. (42;43) legten 1997 und 1998 erstmals Untersuchungen über die perioperative Freisetzung von BNP bei Operationen unter Einsatz der EKZ und über die Beziehungen von BNP zu anderen klinischen Parametern vor. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich bis drei Wochen postoperativ. In seiner Studie untersuchte Morimoto 30 Patienten mit verschiedenen kardialen Erkrankungen. Die präoperativen BNP-Konzentrationen waren proportional zur

Schwere der Herzerkrankung erhöht. Je schlechter die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) war, desto höher waren die BNP-Konzentrationen. Nach Beendigung der EKZ kam es zu einem kontinuierlichen BNP-Anstieg mit einem Peak 24 Stunden postoperativ. Danach fielen die Werte wieder ab und hatten drei Wochen postoperativ das präoperative Niveau wieder erreicht. Weiter konnte Morimoto signifikant negative Korrelationen mit dem Cardiac Index (CI) und dem Schlagvolumenindex (SVI), sowie positive Korrelationen mit der Aortenabklemmzeit (AKZ) und der Injektionsrate von Dopamin aufzeigen.

Morimoto zog aus diesen Ergebnissen die Schlussfolgerung, dass die markant erhöhten BNP-Spiegel in der akuten Phase nach Operationen mit EKZ die eingeschränkte linksventrikuläre Funktion zu diesem Zeitpunkt widerspiegeln. Er vermutete, dass die myokardiale Schädigung aufgrund der Ischämie am Mechanismus von Synthese und Sekretion von BNP beteiligt ist. Aufgrund der Korrelation der präoperativen BNP-Werte mit dem BNP-Peak 24 Stunden postoperativ lässt sich seiner Meinung nach eine Risikoabschätzung über die Schwere der Herzinsuffizienz entsprechend dem Verlauf nach Herzoperationen treffen.

Nachdem sich die ersten Studien mit dem perioperativen Verlauf des BNP-Spiegels bei kardiochirurgischen Operationen befassten, liegen mit den erst im Jahre 2001 veröffentlichten Untersuchungen von M.Chello et al. (44) erste Ergebnisse über den Langzeitverlauf von BNP nach koronaren Bypassoperationen bei Patienten mit KHK vor. Ziel der Studie war herauszufinden, ob BNP-Messungen sinnvoll bei der Langzeitkontrolle der LV-Funktion bei Patienten nach koronarer Bypassoperation sein können und welche Vorhersagekraft BNP für die Verbesserung der LV-Funktion haben. Untersucht wurden 31 Patienten mit schlechter LV-Funktion ($LVEF < 35\%$) und kontraktiven Reserven, die durch eine Dobutamin-Stress-Echokardiographie präoperativ eruiert wurden. Präoperativ waren die BNP-Werte bei allen Patienten gegenüber Gesunden stark erhöht. Chello konnte eine signifikante negative Korrelation von BNP mit der LVEF feststellen.

Chello schlussfolgerte aus seinen Ergebnissen, dass anhand der Messung von BNP im Plasma eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion nach koronarer Bypassoperation erkannt und die BNP-Konzentration in der klinischen Routine zur Unterstützung echokardiographischer Untersuchungsergebnisse im Langzeitverlauf herangezogen werden kann.

1.12 Fragestellung

Die hier vorliegende Arbeit möchte den Langzeitverlauf von BNP bei Patienten mit KHK und koronarer Bypassoperation aufzeigen. Es stellt sich die Frage, welche Aussagekraft die BNP-Konzentration in der Nachsorge von bypassoperierten Patienten besitzt.

- Gibt es Abhängigkeiten zwischen den BNP-Konzentrationen und der LVEF präoperativ und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung?
- Können über präoperative BNP-Werte Vorhersagen über eine Verbesserung der LV-Funktion postoperativ getroffen werden?
- Kann die Bestimmung der BNP-Konzentration in der klinischen Routine die Echokardiographie unterstützen bei der Evaluierung der LV-Funktion nach Herzoperationen?
- Gibt es Zusammenhänge zwischen dem NYHA-Stadium präoperativ und postoperativ und den BNP-Plasmakonzentrationen?
- Sind Abhängigkeiten zwischen bestimmten Medikamenten und BNP-Werten zu erkennen und kann man dadurch unter Umständen die Therapie bei Patienten nach koronarer Bypassoperation optimieren?

II. Material und Methodik

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 37 Patienten zusammen, die im Mittel 9,8 Monate (296 Tage) (range 5 - 12 Monate oder 152 - 362 Tage) nach koronarer Bypassoperation untersucht worden waren. Bei allen Patienten wurde Blut über eine periphere Vene zur BNP- und Elektrolytbestimmung entnommen. Die Anamnese wurde anhand eines Fragebogens (siehe Tabelle 12) erhoben. Das aktuelle Gewicht wurde festgestellt und eine körperliche Untersuchung (siehe Tabelle 12) durchgeführt. Die Patienten wurden nach ihren aktuellen NYHA-Stadien eingeteilt und die Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung dokumentiert. Darüberhinaus wurden alle Patienten echokardiographisch untersucht.

2.1. Klinische Charakteristika

Von 37 Patienten waren 6 Frauen und 31 Männer, das mittlere Alter betrug 64,4 \pm 9,5 Jahre (range 38 – 80 Jahre). Präoperativ wiesen die Patienten ein mittleres Gewicht von 79,1 \pm 10,0 kg (range 60 – 100 kg) bei einer mittleren Größe von 172,5 \pm 8,0 cm (range 153 – 191 cm) auf. 15 Patienten hatten präoperativ einen Infarkt erlitten.

Bei der Einteilung nach der New York Heart Association (NYHA) hatten präoperativ 16 Patienten NYHA-Stadium II, 18 Patienten NYHA-Stadium III und 3 Patienten NYHA-Stadium IV.

14 Patienten hatten einen Diabetes mellitus, 24 Patienten litten an einer arteriellen Hypertonie, 18 Patienten waren adipös mit einem BMI $>$ 24 kg/m², bei 22 Patienten lag ein Nikotinabusus vor und bei einem Patienten ein 15 Jahre zurückliegender Alkoholabusus.

Präoperativ hatten 33 Patienten einen β -Blocker, 11 Patienten einen ACE-Hemmer erhalten, 11 Patienten erhielten präoperativ Diuretika, 11 Patienten Calciumantagonisten, 21 Patienten Nitrate und 2 Patienten Digitalispräparate. Bei Entlassung nahmen von 37 Patienten 25 β -Blocker, 9 ACE-Hemmer, 3 Diuretika, 2 Calciumantagonisten und 2 Patienten Digitalispräparate.

Die Patienten wurden mit 2-5 Bypasses (mittlere Bypasszahl 3,6) versorgt. Bei 36 Patienten war einer dieser Bypasses ein linksseitiger Arteria mammaria-in-situ-Bypass. Die mittlere Op-Dauer betrug $233,1 \pm 62,5$ Minuten (range 170 – 520 Minuten), die mittlere Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) $100,6 \pm 36,4$ Minuten (range 49 – 270 Minuten) und die mittlere Aortenabklemmzeit (AKZ) $55,3 \pm 18,2$ Minuten (range 27 – 117 Minuten). Perioperative Infarkte kamen nicht vor.

Präoperativ wiesen die Patienten eine mittlere LVEF von $64,3 \pm 13,3\%$ (range 29 – 84%) auf. Diese Werte wurden präoperativ mittels Linksherzkatheteruntersuchung ermittelt.

Im Rahmen einer vorher durchgeführten Studie wurden die oben genannten Parameter dokumentiert, sowie perioperative Blutabnahmen zur Bestimmung der BNP-Konzentrationen vorgenommen. Präoperativ, bei EKZ-Beginn, EKZ-Ende, 6h, 24h, 48h, 3 Tage, 4 Tage und 6 Tage postoperativ wurde BNP bestimmt. Die aus dieser vorhergehenden Studie gewonnenen Werte wurden in der vorliegenden Arbeit mit einbezogen.

2.2 Assaymethode

Zur Messung der BNP-Proben wurde ein immunradiometrischer Assay (IRMA) zur direkten quantitativen Bestimmung des natriuretischen Peptids vom B-Typ in humanem Plasma verwendet, SHIONORIA BNP® der Firma SHIONOGI & CO., LTD. Osaka – Japan.

2.2.1. Testprinzip

Bei dem IRMA handelt es sich um einen Festphasen-immunradiometrischen Assay. Die zu messenden BNP-Moleküle werden sandwichartig zwischen zwei Antikörper gebunden, über den ersten Antikörper an die beschichteten Kugeln (coated bead), die zweite Bindungsstelle wird von J-markierten Antikörpern besetzt, die als Tracer dienen. Die ungebundenen Tracermoleküle werden nach Komplexbildung ausgewaschen. Die in den Röhrchen gebundene Radioaktivität ist proportional der BNP-Konzentration in der Probe.

2.2.2. Vorbehandlung und Lagerung der Proben

Bei der Blutabnahme müssen EDTA Plastikröhrchen verwendet werden, in Glasröhrchen ist BNP nicht stabil. BNP ist im Vollblut bei Raumtemperatur (<25°C) bis zu 24 Stunden stabil. Bei höheren Temperaturen ist die Zugabe von 50 KIU/ml Aprotinin erforderlich. Durch Aprotininzugabe verlängert sich die Stabilität bei Raumtemperatur auf 72 Stunden.

Nach Blutentnahme werden die Proben zentrifugiert, das Plasma in Eppendorfpipetten pipettiert und bei –20°C bis zur BNP-Bestimmung gelagert. Sollten BNP-Konzentrationen über dem höchsten angegebenen Standardwert erwartet werden, müssen diese Proben in Polystyrolröhrchen mit dem im Kit enthaltenen Diluent verdünnt werden.

2.2.3. Testverfahren

Alle Reagenzien werden 30 Minuten vor Beginn auf Raumtemperatur gebracht. 15 Minuten vor Gebrauch werden die Standards rekonstituiert. Verwendet werden die Standards So (Nullstandard zur Bestimmung der nichtspezifischen Bindungen), sowie Sa-g zur Erstellung einer Standardkurve, in der später die Probenwerte direkt abgelesen werden können. Das Röhrchen T dient der Bestimmung der Totalaktivität. Die Teströhrchen werden nach folgendem Pipettierschema bei Raumtemperatur gefüllt:

Röhrchen	Sandart oder Probe µl	¹²⁵ J Anti- BNP µl	Coated Bead		
T		200			
Standards	100	200	1	Mischen 18-22 Std bei 2-8°C inkubieren 2x mit je 2ml Waschlösung waschen	Messen
Proben	100	200	1		

Die Lösungen werden dann vorsichtig mit dem Vortex-Mischer gemischt, die Röhrchen mit Paraffin abgedeckt und 18 bis 22 Stunden bei 2 bis 8°C inkubiert. Nach der Inkubationszeit wird der Röhrcheninhalt abgesaugt, zweimal mit je 2ml Waschlösung gewaschen und wieder gut abgesaugt. Die in den Röhrchen gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe des Gammacounters gemessen.

2.3. Echokardiographie

Alle 37 Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung eine transthorakale Echokardiographie von einem erfahrenen Untersucher, der die präoperative linksventrikuläre Funktion der Patienten nicht kannte. Durch die Echokardiographie sollte die aktuelle linksventrikuläre Funktion nichtinvasiv abgeschätzt werden.

Es wurde eine echokardiographische Standarduntersuchung mit zweidimensionaler Echokardiographie in der apikalen Vier- und Zweikammer Längsachsenebene und in der linksparasternalen Längsachsen- und Querachsenebene mit M-Mode-, sowie Farbdopplerechotechnik durchgeführt. Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD), linksventrikuläre endsystolische Durchmesser (LVESD), die Septumdicke, sowie die Hinterwanddicke wurden nach den Richtlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie gemessen (45).

Aus anatomischen Gründen konnten nicht bei allen Patienten sämtliche Herzstrukturen in gleicher Qualität aufgezeichnet werden. Der diagnostische Aussagewert der Untersuchungsergebnisse wurde mit der vorliegenden Fragestellung sowie mit den erhobenen klinischen/anamnestischen Ergebnissen in Beziehung gesetzt.

Regionale Wandbewegungsstörungen (WBS) wurden erfasst und dann mit ja/nein kategorisiert.

Die prozentuale systolische Durchmesserverkürzung (Fractional shortening = FS) konnte bei allen Patienten berechnet werden. Sie ermöglicht eine Abschätzung der systolischen Funktion des linken Ventrikels. Sie berechnet sich folgendermaßen: $FS (\%) = (LVEDD - LVESD) / LVEDD$. Auf eine systolische LV-Funktionsstörung kann bei Werten unter 28% und auf eine bedeutsame systolische LV-Funktionsstörung kann bei Werten unter 22% geschlossen werden. Die Einteilung wurde von uns folgendermaßen, entsprechend Luchner et al. 2000 (46),

vorgenommen: g = gute linksventrikuläre Funktion; s = systolische linksventrikuläre Funktionsstörung; ss = schwere systolische Funktionsstörung (47).

Gleichzeitig wurde die LVEF nach Teichholz aus den gemessenen Diametern berechnet, wohlwissend, dass diese Berechnungen Ungenauigkeiten beinhalten. Unter Berücksichtigung der oben genannten Einschränkungen wurden trotzdem zum Teil Berechnungen mit den erhobenen Werten durchgeführt.

Außerdem wurde bei allen Patienten der V_E/V_A -Quotient bestimmt. Dabei wird die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit (V_E) durch den Wert der Einstromgeschwindigkeit nach der Vorhofkontraktion (V_A) dividiert. Der Parameter spiegelt das Füllungsverhalten des linken Ventrikels während der Diastole wider. Eine diastolische Relaxationsstörung liegt vor, wenn V_E einen höheren Wert als V_A hat. Dies wurde wieder mit ja/nein kategorisiert. Ein abnormales V_E/V_A -Verhältnis liegt vor, wenn $E/A < 0,6$ oder $> 1,7$ ist (47;48). Hinweise auf eine verminderte diastolische Relaxation liegen vor, wenn das V_E/V_A -Verhältnis $< 1,0$ ist (48).

III. Ergebnisse

3.1. Änderungen der Plasma-BNP-Konzentrationen

Die in einer Vorstudie gemessene mittlere präoperative BNP-Plasmakonzentration betrug $96,3 \pm 111,2$ pg/ml. Die angiographisch ermittelte präoperative durchschnittliche LVEF lag bei $64,3 \pm 13,3\%$. Es zeigte sich eine signifikante negative Korrelation zwischen der LVEF und der Plasmakonzentration von BNP ($r = -0,56$, $p = 0,0003$).

In der frühen postoperativen Phase, 24 Stunden postoperativ, kam es zu einem Anstieg der BNP-Konzentrationen mit durchschnittlichen Maximalwerten von $508,9 \pm 283,8$ pg/ml. Diese Höchstwerte betragen ca. das Fünffache der präoperativen Ausgangswerte ($p < 0,001$). Vom 1. bis zum 6. postoperativen Tag sanken die BNP-Plasmaspiegel kontinuierlich ab und erreichten durchschnittliche Werte von $233,7 \pm 200,9$ pg/ml ($p < 0,001$). Bei unserer Nachuntersuchung im Mittel 9,8 Monate oder 296 ± 54 Tage postoperativ (range 5 – 12 Monate, 152 - 362 Tage) wurden BNP-Konzentrationen von $78,3 \pm 63,8$ pg/ml gemessen (siehe Abbildung 2). Die Differenz Δ -BNP vom 6. postoperativen Tag bis zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung (Δ -BNP 6d - LZ) war hochsignifikant ($p < 0,001$). Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied bei der Differenz Δ -BNP von präoperativ zur Langzeitmessung (Δ BNP A-LZ).

3.2. NYHA-Klassifikation

Bei der Einteilung der Patienten in die aktuellen NYHA-Stadien hatten sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 30 Patienten (81,1%) verbessert. Die Anzahl der Patienten mit NYHA-Stadium III und IV lag präoperativ bei 56,7%. Diese beiden Stadien waren bei der Nachuntersuchung nicht mehr vertreten. NYHA-Stadium II zeigten präoperativ 16 Patienten (43,2%), jetzt 15 Patienten (40,5%). In das NYHA-Stadium I konnte präoperativ kein Patient eingestuft werden, bei

der Nachuntersuchung ergab sich bei 22 Patienten ein NYHA-Stadium I (59,5%) (siehe Tabelle 2).

Zwischen den NYHA-Stadien und BNP-Werten konnte weder präoperativ noch zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung eine signifikante Korrelation festgestellt werden.

Die 7 Patienten, die sich im NYHA-Stadium nicht verbessern konnten, zeigten mit $611,6 \pm 391,6$ pg/ml deutlich höhere 24h BNP-Konzentrationen als die Patienten mit verbessertem NYHA-Stadium ($485,0 \pm 255,2$ pg/ml), die Differenz war jedoch statistisch nicht signifikant.

Das Δ BNP (24h-LZ) der Patienten, die sich im NYHA-Stadium verbessert hatten ($n = 7$), verglichen mit den Patienten, die sich nicht verbessert hatten, war ebenfalls nicht signifikant (siehe Tabelle 3).

Die 15 Patienten, die bei der Nachuntersuchung in NYHA-Stadium II eingeteilt wurden, hatten 24h postoperativ signifikante höhere BNP-Konzentrationen als die 22 Patienten mit NYHA-Stadium I ($p < 0.01$) (siehe Tabelle 4).

6 von 37 untersuchten Patienten klagten über pektanginöse Beschwerden. Bei 5 dieser Patienten wurde bei der Nachuntersuchung eine niedrigere LVEF als präoperativ ermittelt. Ein Patient zeigte dagegen eine Verbesserung um 13%. 2 Patienten hatten präoperativ und bei der Nachuntersuchung NYHA-Stadium II, 4 Patienten aber gaben ein besseres NYHA-Stadium an (siehe Tabelle 5).

3.3. Medikamente und BNP-Konzentrationen

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nahmen 28 Patienten einen β -Blocker ein. Bei den 8 Patienten, die keine β -Blocker einnahmen, wurden signifikante höhere BNP-Langzeitwerte ($127,0 \pm 78,1$ vs. $67,2 \pm 55,1$ pg/ml) gemessen ($p = 0.01$) (siehe Tabelle 6). Bei der Einteilung der Patienten in vier Gruppen (Gruppe I: keine β -Blocker; Gruppe II: < 50 mg/d; Gruppe III: 50 bis < 100 mg/d; Gruppe IV: > 100 mg/d) zeigten die Patienten der Gruppe II die niedrigsten BNP-Konzentrationen, gefolgt von Gruppe IV und Gruppe III. Die Patienten der Gruppe I ohne β -Blocker hatten die höchsten BNP-Konzentrationen (siehe Tabelle 7).

ACE-Hemmer bekamen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 15 Patienten. Eine Kombination aus ACE-Hemmer und β -Blocker nahmen 12 Patienten postoperativ ein. Sowohl bei den ACE-Hemmern, als auch bei der Kombination von β -Blockern und ACE-Hemmern waren die Unterschiede der BNP-Langzeitwerte zwischen Patienten, die diese Medikamente einnahmen, und den Patienten ohne diese Medikation nicht signifikant.

Auch bei Diuretika, Nitraten und Digitalispräparaten konnte kein Einfluss auf die BNP-Langzeitwerte festgestellt werden (siehe Tabelle 6).

3.4. Infarkte

Bei den 15 Patienten, die in ihrer präoperativen Anamnese einen Infarkt aufwiesen, wurde eine signifikante niedrigere präoperative LVEF ($58,6 \pm 3,2\%$) ermittelt als bei den 22 Patienten ohne stattgehabten Infarkt (LVEF präoperativ: $68,1 \pm 2,6\%$) ($p = 0.03$). Die echokardiographisch gemessene LVEF zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung war bei den erstgenannten Patienten ebenfalls niedriger. Die Differenz war jedoch nicht signifikant.

Auch bei den präoperativen BNP-Konzentrationen gab es einen signifikanten Unterschied. Die BNP-Konzentrationen der Infarktpatienten lagen signifikant höher ($141,4 \pm 27,4$ vs. $65,5 \pm 22,6$ pg/ml) ($p = 0.04$). Bei der Betrachtung der Patienten mit und ohne präoperativen Infarkt und den BNP-LZ-Werten ergab sich dagegen keine Signifikanz (siehe Tabelle 8).

3.5. Echokardiographie

Die mittlere postoperative echokardiographisch gemessene LVEF aller 37 Patienten betrug $60,6 \pm 8,8\%$ und war statistisch nicht signifikant verschieden zur präoperativen angiographisch gemessenen LVEF ($64,3 \pm 13,3\%$).

Die LVEF und die FS verglichen mit BNP-LZ ergab keine statistisch signifikante Beziehung. Die echokardiographisch gemessene LVEF und FS waren aber signifikant negativ mit den präoperativen BNP-Werten korreliert (LVEF-BNP: $r = -0,5$; $p = 0.0023$; FS-BNP: $r = -0,42$; $p = 0.008$). Keine Korrelation ergab sich zwischen Δ BNP (A-LZ) und Δ LVEF (A-LZ). Signifikant negative Korrelationen ergaben sich zwischen Δ BNP (24h-LZ) und der postoperativen LVEF ($r = -0,48$; $p = 0.0024$) und der FS ($r = -0,43$; $p = 0.007$), sowie zwischen dem 24h-BNP-Wert und der LVEF bzw. FS, sowie zwischen Δ BNP (A-LZ) und LVEF bzw. FS (siehe Tabelle 9).

Bei der Einteilung in gute linksventrikuläre Funktion (g), systolische linksventrikuläre Funktionsstörung (s) und schwere systolische linksventrikuläre Funktionsstörung (ss) zeigte sich folgendes:

26 Patienten hatten eine gute LVF (g) (FS: $35,6 \pm 5,3\%$), 10 Patienten eine systolische LV Funktionsstörung (s) (FS: $26,9 \pm 1,2\%$) und ein Patient eine schwere systolische LV Funktionsstörung (ss) (FS: = 19%) (siehe Tabelle 10). Wir konnten hervorragende Übereinstimmungen zwischen FS und regionalen WBS feststellen ($p < 0.0001$) (siehe Tabelle 11).

Auch die postoperative echokardiographische LVEF mit der Einteilung der LV-Funktionsstörung (g/s/ss) war entsprechend übereinstimmend (g = $64,5 \pm 6,4\%$; s = $54,9 \pm 2,6\%$; ss = 35%) (siehe Tabelle 10). Die mittleren Differenzen (Δ BNP) zwischen den präoperativen BNP-Werten und 24 Stunden postoperativ (A-24h) waren signifikant verschieden innerhalb dieser Gruppen ($p < 0.05$). Δ BNP (A-LZ) zeigte allerdings keine Signifikanz im Vergleich innerhalb dieser Einteilung (siehe Tabelle 10).

14 der 37 Patienten hatten eine Verbesserung der LVEF $> 5\%$ gegenüber präoperativ.

Die echokardiographische LVEF war zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung bei Patienten mit NYHA-Stadium II signifikant niedriger als bei Patienten mit NYHA-Stadium I ($p = 0.001$).

Beim Vergleich von regionalen WBS bei Patienten, die präoperativ einen Infarkt hatten, mit der echokardiographisch gemessenen LVEF zeigte sich eine signifikante höhere LVEF bei Patienten ohne WBS ($p < 0.001$). Patienten ohne präoperativen Infarkt wiesen zwar ebenfalls eine höhere LVEF auf, die Differenz war jedoch nicht signifikant. 14 Patienten hatten regionale WBS, die BNP-LZ-Werte waren deutlich höher als bei den Patienten ohne regionale WBS ($87,5 \pm 72,3$ vs. $66,5 \pm 47,6$ pg/ml), wenngleich sich statistisch keine Signifikanz nachweisen ließ (siehe Tabelle 11).

Der V_E/V_A -Quotient ließ sich bei 34 Patienten erheben. Bei 15 von 34 untersuchten Patienten lag eine diastolische Relaxationsstörung des LV vor.

Weder die BNP-LZ-Werte, noch die Δ BNP (A-LZ) bzw. Δ BNP (24h-LZ) unterschieden sich signifikant bei Patienten mit und ohne diastolischer Relaxationsstörung.

IV. Diskussion

Die vorliegende Studie beschreibt die BNP-Konzentrationsänderungen bei Patienten mit KHK, die sich einer koronaren Bypassoperation unterziehen mussten. Obwohl BNP als Marker bei linksventrikulären Dysfunktionen (LVD) vielfach untersucht und bestätigt wurde, gibt es kaum Studien über den BNP-Verlauf nach Herzoperationen.

Mehrere internationale Studien beschäftigten sich mit der Rolle des BNP im Zusammenhang mit ischämischen Ereignissen am Myokard und der Frage, ob die Konzentrationsverläufe dieses Hormons zur Einschätzung der kardialen Funktion herangezogen werden können (43;44). Unsere Studie zeigt, dass die koronare Bypasschirurgie mit Einsatz der EKZ deutliche Auswirkungen auf das BNP-System hat. Es sollte geklärt werden, inwieweit BNP-Messungen im Rahmen der Nachsorge bypassoperierter Patienten hilfreich sein können in der Einschätzung der postoperativen LV-Funktion und dem Remodeling des Herzens. Weiter interessierte die Frage, ob über präoperative BNP-Konzentrationen eine Vorhersage des postoperativen Verlaufs möglich ist.

4.1. Änderungen der Plasma-BNP-Konzentrationen

Der Vergleich der Plasma-BNP-Konzentrationen im Langzeitverlauf nach Herzoperationen mit anderen Studien fällt schwer, da es bislang nur wenige Studien gibt, die sich mit den Veränderungen von BNP nach Herzoperationen befasst haben. Morimoto et al. (43) untersuchte bei 30 Patienten die BNP-Änderungen perioperativ bis 3 Wochen nach einer koronaren Bypassoperation. Wie Morimoto konnten wir zeigen, dass es nach einer Operation unter Einsatz der EKZ zu einem kontinuierlichen Anstieg der BNP-Konzentration bis zu einem Maximum 24 Stunden postoperativ kommt. Danach fällt der BNP-Plasmaspiegel wieder kontinuierlich ab.

Bei der letzten Messung, bereits 3 Wochen postoperativ, waren in der Studie von Morimoto die BNP-Konzentrationen fast auf das präoperative Niveau abge-

fallen und lagen mit $63,1 \pm 23,3$ pg/ml nur leicht über den durchschnittlichen Ausgangswerten von $54,1 \pm 32,3$ pg/ml.

In unserer Studie fand die Nachuntersuchung zu einem wesentlich späteren Zeitpunkt, im Mittel nach 9,8 Monaten (range 5-12 Monate) statt. Gemessen wurden zu diesem Zeitpunkt mittlere BNP-Plasmakonzentrationen von $78,3 \pm 63,7$ pg/ml gegenüber präoperativen Werten von $96,3 \pm 115,5$ pg/ml. Die BNP-Plasmakonzentrationen waren damit niedriger als die präoperativen Werte, die Differenz Δ BNP (präoperativ/postoperativ) war jedoch nicht signifikant ($p = 0.95$).

Chello et al. (44) beschrieben in der bisher einzigen vorliegenden Langzeitstudie den BNP-Verlauf nach koronarer Bypassoperation. Chello untersuchte 31 Patienten im Mittel 13 Monate (range 10 – 20 Monate) nach koronarer Bypassoperation. Er konnte signifikante niedrigere BNP-Konzentrationen zum Zeitpunkt seiner Untersuchungen gegenüber den präoperativen BNP-Werten aufzeigen (BNP-LZ: $77,5 \pm 33,8$ pg/ml vs. präoperativ: $135,6 \pm 60,6$ pg/ml, $p = 0.0003$). Die Ergebnisse von Morimoto, Chello und unserer eigenen Studie zeigen, dass es nach koronarer Bypassoperation zunächst zu einem Anstieg der BNP-Plasmakonzentrationen mit einem Maximum 24 h postoperativ kommt, gefolgt von einem raschen BNP-Abfall in der ersten postoperativen Phase, dem sich in den folgenden Monaten ein kontinuierlicher, langsamer Rückgang des BNP-Plasmaspiegels als Zeichen der postoperativen Verbesserung der LV-Funktion anschließt.

Ob es jedoch auch in unserer Studie, ähnlich wie bei den Patienten von Morimoto, bereits in den ersten drei Wochen zu einem ähnlich raschen postoperativen Abfall des BNP-Spiegels gekommen ist, dem später ein weiterer langsamer Rückgang der BNP-Konzentrationen gefolgt ist, konnte aufgrund fehlender BNP-Messungen nach dem 6. postoperativen Tag bis zur Nachuntersuchung nicht geklärt werden. Die nur einmalig nach im Mittel 9,8 Monaten gemessenen BNP-Konzentrationen bei unseren Patienten können so nur einen ersten Hinweis auf den Langzeitverlauf von BNP nach koronarer Bypassoperation geben. Um den kontinuierlichen Verlauf der BNP-Konzentrationen beurteilen zu kön-

nen, müssten weitere Studien mit fortlaufenden BNP-Messungen in kürzer definierten Zeitabständen über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden.

Chello fand zwischen 10 bis 20 Monaten (im Mittel 12 Monate) postoperativ signifikante niedrigere BNP-Konzentrationen als präoperativ. Denkbar wäre auch bei unseren Patienten ein weiterer Rückgang der BNP-Werte und ein Erreichen signifikant niedrigerer Werte zu einem späteren Zeitpunkt.

Möglich wäre jedoch auch ein Zusammenhang zwischen der präoperativen LV-Funktion der Patienten und der Veränderung der BNP-Konzentrationen im Langzeitverlauf. Chello untersuchte Patienten mit wesentlich schlechterer präoperativer LV-Funktion. Die LVEF lag bei allen Patienten unter 35% gegenüber einer mittleren LVEF von $64,3 \pm 13,3\%$ bei unseren Patienten. Die BNP-Ausgangskonzentrationen bei Morimotos Patienten waren im Mittel sehr viel höher, da die BNP-Konzentrationen proportional zur Schwere der Funktionseinschränkung erhöht sind. Die koronare Bypassoperation führte bei den Patienten von Chello zu deutlichen Verbesserungen der LV-Funktion und somit auch zu einem entsprechend signifikanten Rückgang der BNP-Konzentrationen.

In unserer Studie wurde nur bei drei Patienten eine präoperative LVEF von $< 40\%$ ermittelt. Diese Patienten bestätigten die Ergebnisse von Chello und zeigten ähnliche BNP-Verläufe wie die von Chello beschriebenen. Die präoperativ deutlich höheren BNP-Konzentrationen bei diesen Patienten zeigten im Langzeitverlauf einen signifikanten Rückgang unter die präoperativen Werte. Möglicherweise zeigen Patienten mit schlechterer präoperativer LV-Funktion deutlichere Verbesserungen nach koronarer Bypasschirurgie.

4.2. Vergleich mit Studien nach Myokardinfarkt

Es stellt sich die Frage, ob ähnlich wie nach akutem Myokardinfarkt die BNP-Konzentrationen zu bestimmten Zeitpunkten nach kardiopulmonaler Bypassoperation zur Einschätzung der postoperativen LV-Funktion herangezogen werden können.

Viele Studien prüften den diagnostischen Wert von BNP-Konzentrationen nach akutem Myokardinfarkt (AMI). Darbar und Choy (12;37) untersuchten verschiedene Methoden zur Identifikation von Patienten mit LV-Dysfunktion nach AMI und fanden, dass neben der echokardiographischen Untersuchung mit einer Sensitivität von 82%, die BNP-Konzentrationen mit einer Sensitivität von 84% als Marker für eine LV-Dysfunktion eingesetzt werden können. Die Sensitivität entspricht dem der PSA-Messung bei Prostata-Carcinom (49).

Auch Mukoyama und Morita (29;30) fanden eine signifikante negative Korrelation zwischen der BNP-Konzentration und der LVEF nach AMI. Richards (13) konnte zeigen, dass BNP-Konzentrationen, in den ersten 4 Tagen nach AMI gemessen, geeignet sind, eine gute unabhängige Vorhersage über die LV-Funktion zu treffen. Er fand eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen der LVEF und BNP-Konzentrationen ($r = -0,63$, $p < 0.0001$). Bei BNP-Werten über 114 pg/ml lag die Sensitivität zur Aufdeckung einer LV-Dysfunktion (LVEF < 40%) bei 84%.

Unsere Patienten zeigten signifikante negative Korrelationen zwischen dem 24h Peak der BNP-Konzentration und der LVEF zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ($r = -0,47$, $p = 0.003$).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der postoperative BNP-Anstieg, ähnlich wie beim Anstieg der BNP-Konzentrationen nach AMI, zur Einschätzung der LV-Funktion herangezogen werden kann. Allerdings scheint es nach koronarer Bypassoperation zu einem wesentlich drastischeren BNP-Anstieg zu kommen als nach AMI. Richards führte die BNP-Messungen bei 220 Patienten am 1. bis 4. Tag nach AMI durch und gab mittlere BNP-Konzentrationen von $110,7 \pm 72,7$ pg/ml an. Unsere Patienten zeigten dagegen 24h postoperativ durchschnittliche Werte von $510,9 \pm 280,8$ pg/ml, ohne dass ein perioperatives

Infarkt ereignis vorgelegen hätte. Bis zum 4. postoperativen Tag fielen diese Werte auf $361,4 \pm 331,5$ pg/ml ab und lagen damit noch auf mehr als 3,5-fach höherem Niveau als nach AMI.

Weitere Studien zeigten Zusammenhänge zwischen BNP-Konzentrationen und der Mortalität nach AMI auf. Arakawa et al. (50) untersuchten 70 Patienten nach AMI. Gemessen wurden die BNP-Konzentrationen bei Aufnahme (im Mittel 6h nach Beginn der Symptome) und 2 Tage nach AMI. Patienten mit Werten über dem Mittelwert (> 59 pg/ml) zeigten signifikante höhere Mortalitätsraten ($p = 0.01$ bei Aufnahme, $p = 0.05$ zwei Tage nach AMI). Die Patienten, die starben, zeigten signifikante höhere BNP-Spiegel als die Überlebenden. Auch die Studien von Omland, Motwani, Richards und Darbar (11-14) zeigten, dass BNP eine gute Vorhersagekraft über die Mortalität nach AMI besitzt. Eine solche Risikoabschätzung wäre auch nach koronarer Bypassoperation vorteilhaft. Ob es ähnliche Zusammenhänge zwischen BNP-Konzentrationen und der Mortalität nach Herzoperationen gibt, müssten weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und einem längeren Untersuchungszeitraum klären.

4.3. Medikamente

In der hier vorliegenden Studie wurde die Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung dokumentiert und in Beziehung zu BNP-Konzentrationen gesetzt. Wir konnten lediglich eine Beziehung zwischen β -Blockern und BNP aufzeigen, bei allen anderen Medikamenten ergab sich keine signifikante Beziehung.

Luchner et al. (51) fanden eine signifikante Erhöhung der Plasma-BNP-Konzentrationen durch β -Blocker-Einnahme. Untersucht wurden 672 Patienten, von denen aber nur 80 Patienten β -Blocker bekamen. Diese 80 Patienten wiesen 89% höhere BNP-Konzentrationen auf als die Patienten ohne β -Blocker. In Untergruppen zeigte Luchner ferner, dass es sowohl bei normalem Blutdruck, als auch bei Hypertonie und unabhängig vom Vorliegen oder Fehlen einer LV-Hypertrophie oder LV-Dysfunktion zu einer Erhöhung des BNP-Plasmaspiegels durch β -Blocker kommt. Der höchste Anstieg wurde bei Patienten mit LV-Hypertrophie mit +121% beobachtet. Einen ähnlichen Zusammenhang konnte Luchner zwischen ANP-Plasmakonzentrationen und der Behandlung mit β -Blockern feststellen. Der Anstieg der BNP-Plasmakonzentration war jedoch deutlicher ausgeprägt als die Erhöhung der p-ANP-Konzentration. Luchner schlussfolgerte daraus, dass es möglicherweise eine Beteiligung des natriuretischen Peptidsystems am therapeutischen Spektrum der β -Rezeptorenblocker gibt.

Auch Langenbach (52) weist auf einen möglichen Zusammenhang zwischen β -Blockern und einer Erhöhung der ANP-Konzentration hin.

Diese Ergebnisse konnten wir in unserer Studie nicht bestätigen. 28 von 37 Patienten hatten postoperativ β -Blocker eingenommen. Alle diese Patienten bekamen β_1 -selektive Rezeptorenblocker, 8 Patienten Bisoprolol, 21 Patienten Präparate vom Metoprololtyp. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten, die β -Blocker bekommen hatten, signifikante niedrigere BNP-Werte ($p = 0.01$) aufwiesen als Patienten ohne β -Blocker im postoperativen Verlauf.

Auch präoperativ zeigten jene 32 Patienten unserer Studie, die β -Blocker bekamen, im Unterschied zu Luchners Studie niedrigere BNP-Konzentrationen als die Patienten ohne β -Blocker; die Differenz war jedoch nicht signifikant.

Die Ergebnisse von Luchner müssen kritisch betrachtet werden. Luchner untersuchte 672 Personen, von denen nur 80 Personen β -Blocker einnahmen! In seiner Studie wurden weder Angaben über die Begleiterkrankungen der Patienten, die mit β -Blockern therapiert wurden, noch über den Gesundheitszustand der restlichen 592 Probanden gemacht. Ausgehend davon, dass β -Blocker bei Hypertonie, KHK und als Prophylaxe nach Infarkten eingesetzt werden, muss man bei den mit β -Blockern behandelten Patienten schon aufgrund ihrer Grunderkrankung mit erhöhten BNP-Konzentrationen rechnen. Um eine Aussage über den Einfluß der β -Blocker auf die Höhe der BNP-Konzentration machen zu können, müsste man wissen, wieviele der Probanden ohne β -Blocker-Einnahme eine Erkrankung aufwiesen, die mit erhöhten BNP-Konzentrationen einhergeht. Wenn relativ viele Probanden ohne eine solche Grunderkrankung in die Statistik mit eingegangen sind, ist es fraglich, ob die erhöhten BNP-Konzentrationen überhaupt mit der Medikation zusammenhängen, oder ob nicht die Grunderkrankung selbst die Ursache war.

In unserer Studie wurden hingegen Patienten mit sehr ähnlichen Voraussetzungen untersucht. Alle Patienten hatten präoperativ erhöhte BNP-Konzentrationen und wurden aufgrund einer KHK bypassoperiert. Somit kann hier ein direkter Einfluß durch β -Blocker beobachtet werden. Die von uns gemessenen niedrigeren BNP-Konzentrationen unter Einfluss von β -Blockern erscheinen durchaus logisch, wenn man die Wirkung von β -Blockern betrachtet. β -Blocker senken die Kontraktilität, die Herzfrequenz sinkt und langfristig sinkt der Blutdruck. Ein niedriger oder normaler Blutdruck ist normalerweise kein Reiz für eine vermehrte BNP-Ausschüttung.

Mehrere Studien (1-3;5;8;9;53) beschrieben einen Zusammenhang zwischen BNP-Konzentrationen und der LV-Funktion. Je besser die LV-Funktion, desto niedriger waren die BNP-Werte. Die signifikant niedrigeren BNP-Konzentrationen unter postoperativer Medikation mit β -Blockern in unserer Studie könnten ein Hinweis auf einen günstigen Einfluß dieser Medikamente auf die

Verbesserung der LV-Funktion nach kardiopulmonaler Bypassoperation sein. Die vorliegenden Studien über BNP-Verläufe nach koronarer Bypasschirurgie befassen sich nicht mit Zusammenhängen zwischen BNP-Konzentrationen und der postoperativen Medikation, so dass ein direkter Vergleich nicht möglich ist. Ward et al. 2001 (54) beschrieben die positiven Auswirkungen von β -Blockern bei Patienten mit LV-Dysfunktion. β -Blocker bewirkten eine Verbesserung der LV-Funktion, einen Rückgang der Herzinsuffizienzsymptome und eine Reduktion der Mortalitätsrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die CIBIS-II Studie (55) konnte eine Senkung der Gesamtmortalität um 34% durch Bisoprolol gegenüber Placebo bei 2647 Patienten mit NYHA-Stadium II-IV aufzeigen. Die MERIT-HF Studie (56) kam zu ähnlichen Ergebnissen. Untersucht wurden 3991 Patienten mit NYHA-Stadium III und IV. Metoprolol bewirkte gegenüber Placebo ebenfalls eine Senkung der Mortalitätsrate um 34%. Bristow et al. (57) zeigten Zusammenhänge zwischen der Dosierung des β -Blockers und einer Verbesserung der LV Funktion sowie der Senkung der Mortalitätsrate bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Sie beschrieben einen signifikanten Rückgang der Mortalitätsrate von 15,5% mit Placebo, auf 6% mit niedrig dosiertem Carvediol und auf 1,1% mit hoch dosiertem Carvediol bei herzinsuffizienten Patienten. In unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Dosierung der β -Blocker-Medikation und der LV Verbesserung gefunden werden. Eine ansteigende Dosierung führte nicht zu einem stärkeren Rückgang der BNP-Konzentrationen, wie man vielleicht vermuten könnte (siehe Tabelle 7). Die geringe Patientenzahl in unserer Studie muss als limitierender Faktor gesehen werden. Auch lässt sich durch den relativ kurzen Untersuchungszeitraum keinerlei Aussage über die Auswirkungen von β -Blockern auf die Mortalität nach koronarer Bypasschirurgie treffen.

4.4. Echokardiographie:

Obwohl die postoperative LVEF wie auch die BNP-Werte zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung annähernd den präoperativen Werten entsprachen, ergab sich keine Korrelation, ebensowenig wie mit der FS, wie man sie eigentlich erwartet hätte.

Bei Chello et al. (44) war es zu einer Verbesserung der LVEF gegenüber präoperativ und zum Rückgang der BNP-Werte, niedriger als die präoperativen BNP-Werte, gekommen. Allerdings hatten die Patienten von Chello eine deutlich eingeschränkte LVEF mit im Mittel nur 35%. Nur 3 Patienten von 37 hatten bei unserer Studie eine präoperative LVEF < 40%. Diese Patienten hatten extrem höhere präoperative BNP-Werte, 24 h-Peaks und einen signifikanten Rückgang des BNP im Langzeitverlauf mit gleichzeitiger Verbesserung der LVEF (Daten nicht gezeigt; bei 3 Patienten sind statistische Berechnungen nicht sinnvoll). Im Gegensatz zu Chello war der Zeitpunkt unserer Nachuntersuchung deutlich früher (nach 10 vs. 13 Monaten; range 5-12 Monate vs. 12-20 Monate).

Eine weitere Erholung des LV mit Rückgang der BNP-Konzentrationen und verbesserter LVEF ist durchaus im längeren postoperativen Verlauf denkbar, insbesondere bei präoperativ deutlich eingeschränkter LVEF.

Konsequenterweise stellt sich die Frage, ob die echokardiographisch gemessene LVEF bei unseren Patienten ungenau war oder ob tatsächlich keine Verbesserung der LVEF eingetreten ist. Möglicherweise muss die echokardiographisch gemessene LVEF/FS als so ungenau und falsch eingeschätzt werden, dass sich daraus keinerlei statistische Zusammenhänge ergeben. Gegen eine allzu große Ungenauigkeit spricht allerdings die signifikante negative Korrelation der echokardiographischen LVEF und FS mit den präoperativen BNP-Werten, entsprechend den Korrelationen mit der angiographisch gemessenen LVEF (die postoperative LVEF war nicht signifikant verändert zu präoperativ, ebenso die BNP-Werte; siehe Kapitel III 3.5). Die gute Übereinstimmung der FS mit der LVEF, sowie der FS mit regionalen WBS bzw. mit stattgehabten Infarkten ver-

ringert die Möglichkeit der extrem ungenauen echokardiographischen LVEF-Berechnung. Auch die Übereinstimmung von NYHA-Stadium mit der LVEF unterstreicht die Qualität der echokardiographischen Messungen.

Auffällig war die Korrelation der postoperativen LVEF bzw. FS mit Δ BNP (A-LZ und 24h-LZ). Je höher die BNP-Differenz ist, desto schlechter scheint die LVEF/FS im postoperativen Verlauf zu bleiben. Das bedeutet, je höher der BNP-Peak 24h postoperativ ansteigt, desto schlechter bleibt die linksventrikuläre Funktion.

Chello et al fand postoperativ im Langzeitverlauf signifikante negative Korrelationen mit der Δ BNP und der Δ LVEF. Über die Korrelation von BNP und der LVEF postoperativ wird in der Studie nichts ausgesagt. Es wird nur ein prozentualer Vergleich der BNP- und LVEF-Werte dargestellt sowie die Signifikanz der Differenzen. Chello beschreibt eine Zunahme der LVEF um 9% bei 21 der Patienten. Absolutwerte der LVEF postoperativ sind bei Chello nicht dargestellt. Übereinstimmend mit den Studien von Chello fanden wir deutlich niedrigere, aber statistisch nicht signifikante BNP-LZ-Werte bei Patienten (n = 14) mit verbesserter postoperativer LVEF.

Die echokardiographischen Untersuchungen wurden bei Chello et al. nicht zum selben Zeitpunkt wie die BNP-LZ-Untersuchung durchgeführt. Dies stellt die Ergebnisse von Chello erheblich in Frage. Wie die LVEF bei Chello berechnet wurde ist nicht beschrieben. Die signifikanten Ergebnisse dieser Studie zwischen der LVEF und BNP im Langzeitverlauf sind kritisch zu bewerten. Ein Vergleich zwischen BNP-Werten und echokardiographischer Herzfunktion zu verschiedenen Zeitpunkten erscheint uns extrem fragwürdig. Chello selbst sieht die echokardiographische Bestimmung der LVEF mittels Dobutamin-Echokardiographie kritisch.

In vielen Studien sind deutlich erhöhte BNP-Werte bei einer vorliegenden pathologischen E/A-Ratio bzw. einer diastolischen Relaxationsstörung des LV beschrieben worden. Allerdings sind Vergleiche mit Patienten nach Koronarre-

vaskularisation nur eingeschränkt möglich. In den Studien handelt es sich meistens um Patienten mit verschiedensten kardialen Erkrankungen, wie LV-Hypertrophie bei Hypertonus, isolierte diastolische LVD oder um Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (48;58-60). Zur Frage der diastolischen LV-Störung, einer pathologischen E/A-Ratio und BNP liegen bei Patienten nach Koronarrevaskularisation bislang keine Studien vor. Luchner et al. fand bei Patienten mit pathologischer E/A-Ratio im Langzeitverlauf bei Patienten mit systolischer LVD und LV-Hypertrophie keine Veränderung des BNP und keinen statistischen Zusammenhang (46). Bei unseren Patienten konnten wir in Übereinstimmung mit anderen, allerdings nicht kardiochirurgischen Studien (60;61), keine signifikante Beziehung zwischen BNP-LZ-Werten und einer pathologischen E/A-Ratio finden.

Die fehlenden präoperativen echokardiographischen Ergebnisse bei unseren Patienten sind als Schwachpunkt unserer Untersuchungsergebnisse zu werten. Nur damit wäre ein unmittelbarer Vergleich möglich, insbesondere hinsichtlich der E/A-Ratio.

In der Zusammenfassung unserer Daten und der von Chello, lässt sich eindeutig zeigen, dass BNP postoperativ kontinuierlich abfällt und eine Verbesserung der LVEF bzw. des NYHA-Stadiums eintritt.

Möglicherweise gibt es zu bestimmten Zeitpunkten postoperativ nach Myokardrevaskularisation während des Remodelings des linken Ventrikels keinen statistisch berechenbaren Zusammenhang zwischen BNP und der LVEF. Denkbar aber ist ein weiterer BNP-Rückgang und eine Verbesserung der LV-Funktion nach einem noch längeren postoperativen Zeitraum.

Nur weitere Studien, in denen größere Patientenzahlen in genau festgelegten Abständen nachuntersucht werden, mit gleichzeitiger BNP-Bestimmung, können Aufschluss über den genauen Verlauf des BNPs nach Myokardrevaskularisation geben.

Die echokardiographische LVEF-Bestimmung wird allerdings dabei immer etwas unpräzise bleiben. Durch eine echokardiographische Bestimmung der LVEF über einen längeren postoperativen Zeitraum zusammen mit der gleichzeitigen BNP-Bestimmung könnte BNP als Screeningparameter genutzt werden. Die echokardiographischen Daten könnten gemeinsam mit der BNP-Bestimmung als gute nichtinvasive postoperative Untersuchungsmethode genutzt werden. Die LVEF alleine reflektiert nicht den Nutzen einer Myokardrevaskularisation, genausowenig wie die NYHA-Klassifizierung der Patienten. Neben dem subjektiven Empfinden der Symptome kann ein gewisser Placeboeffekt der Myokardrevaskularisation den klinischen Status des Patienten beeinflussen.

Viele Studien aber haben bereits gezeigt, daß BNP auch bei asymptomatischer, systolischer LV-Dysfunktion erhöht ist (10). Ein konstanter BNP-Wert würde die gleichbleibende LV-Funktion aufzeigen, ein weiterer Rückgang der BNP-Werte eine weitere Verbesserung der LV-Funktion und einem erneuten Anstieg der BNP-Werte müsste sorgfältig nachgegangen werden.

Unsere Daten bestätigen die Ergebnisse von Chello, dass sich anhand von peri- und postoperativen BNP-Konzentrationen eine gute Prognose über die postoperative linksventrikuläre Erholung machen läßt. Die präoperativen BNP-Werte und insbesondere der 24h-Stunden-Peak sind unserer Ansicht nach weitere wichtige Eckdaten zur Evaluierung des postoperativen Verlaufes.

Da in unserer Studie ein eher noch kürzerer postoperativer Zeitraum als bei Chello dargestellt wurde, kann weder eine Aussage zum Langzeitverlauf über mehrere Jahre hinweg, noch über den Aussagewert von BNP und Mortalität im Langzeitverlauf gemacht werden. Limitierend war darüberhinaus bei uns die geringe Patientenzahl, sowie eine fehlende präoperative Echokardiographie als Vergleichsparameter.

V. Zusammenfassung

Durch seine natriuretischen, diuretischen und vasodilatativen Effekte hat BNP großen Einfluss auf die kardiopulmonale Homöostase. BNP kann als nichtinvasiver, hochempfindlicher und hochspezifischer Marker zur Erkennung linksventrikulärer Dysfunktionen eingesetzt werden und ist proportional zur Schwere der Funktionseinschränkung erhöht. Ziel dieser Studie war es, die Änderungen von BNP nach koronarer Bypassoperation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Langzeitverlauf aufzuzeigen. Weiter sollte geklärt werden, ob die perioperativ gemessenen BNP-Konzentrationen eine Vorhersage über die Entwicklung der postoperativen LV-Funktion erlauben.

Methode: 37 Patienten (mittleres Alter $64,4 \pm 9,5$ Jahre, mittlere präoperative LVEF $64,3 \pm 13,3\%$) wurden nach koronarer Bypassoperation untersucht. Gemessen wurde BNP präoperativ, 24h postoperativ und im Mittel 9,8 Monate (range 5-12 Monate) postoperativ. Die aktuelle kardiale Medikation, sowie das NYHA-Stadium wurden dokumentiert und die LVEF echokardiographisch bestimmt.

Ergebnisse: Die BNP-Konzentrationen zeigten einen signifikanten Anstieg bis zu einem Maximum nach 24 Stunden ($p < 0.001$). Die Werte zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung (LZ-BNP) waren niedriger als die präoperativen Konzentrationen, die Differenz war jedoch nicht signifikant ($78,3 \pm 63,8$ vs. $96,3 \pm 111,2$ pg/ml). 30 Patienten hatten ein verbessertes NYHA-Stadium. Patienten mit postoperativen NYHA I hatten signifikant niedrige BNP Werte 24 h postoperativ ($p = 0.01$). Die postoperative LVEF betrug $60,6 \pm 8,8\%$ und war statistisch nicht signifikant verschieden zur präoperativen angiographisch ermittelten LVEF. Die LVEF zum Zeitpunkt der Langzeituntersuchung korrelierte signifikant negativ mit BNP präoperativ ($r = -0,48$, $p = 0.0023$), jedoch nicht mit der LZ-BNP-Konzentration. Patienten, die mit β -Blockern behandelt wurden, hatten signifikant niedrigere LZ-BNP-Werte ($p = 0.01$). Die Medikation mit ACE-Hemmern, Diuretika, Nitraten oder Digitalispräparaten hatte keinen Einfluss auf die BNP-Konzentrationen.

Schlußfolgerung: 10 Monate nach koronarer Bypassoperation werden niedrigere BNP-Werte als präoperativ gemessen. Die LV-Funktion war unverändert, Verbesserungen im NYHA-Stadium und niedrigere BNP-Werte könnten aber ein Hinweis auf Verbesserung der LV-Funktion sein. Diese Studie weist auf einen positiven Einfluss durch β -Blocker hin. Routinemäßige BNP-Messungen in der Nachsorge bypassoperierter Patienten erscheinen sinnvoll. Die Rolle von BNP im Langzeitverlauf nach koronarer Bypassoperation sollte durch weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und längerer Laufzeit genauer untersucht werden.

VI. Anhang

Anhang I: Abbildungen und Tabellen

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Patienten präoperativ

Charakteristika	N = 37	
mittleres Alter [Jahre]	64,4	± 9,5
Männer / Frauen	31 / 6	
mittlere Größe [cm]	172,5	± 8,0
mittleres Gewicht [kg]	79,1	± 10,0
frühere Infarkte	15	= [40,5%]
NYHA-Stadien		
NYHA I	0	
NYHA II	16	= [43,2%]
NYHA III	18	= [48,6%]
NYHA IV	3	= [8,1%]
LVEF präop [%]	64,3	± 13,3
Risikofaktoren		
Diabetes	14	
Hypertonie	24	
Adipositas	18	
Nikotinabusus	22	
Alkoholabusus	1	
Medikation präop		
β-Blocker	32	
ACE-Hemmer	11	
Diuretika	11	
Ca-Antagonisten	11	
Nitrate	21	
Digitalis	2	

Tabelle 2: Tabelle: NYHA-Stadien präoperativ und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

	I	II	III	IV
präoperativ	0	16	18	3
postoperativ	22	15	0	0

Tabelle 3: NYHA-Stadium verbessert ja/nein und BNP-Konzentrationen [pg/ml]

	N	BNP-A	BNP 24h	BNP-LZ	ΔBNP (24h-LZ)
ja	30	81,0 ± 86,0	485,0 ± 255,2	70,6 ± 61,8	414,4 ± 259,7
nein	7	161,8 ± 178,5	611,6 ± 391,6	118,0 ± 64,0	493,5 ± 398,9

Tabelle 4: NYHA-Stadien postoperativ und BNP-Konzentrationen

BNP [pg/ml]	NYHA-I (n = 22)	NYHA II (n = 15)	p
BNP-24h	416,3 ± 185,2	644,7 ± 349,9	0.01
BNP-LZ	76,1 ± 65,1	84,7 ± 64,6	N.S.

Tabelle 5: Veränderungen von LVEF [%] und NYHA-Stadien bei Patienten mit persistierenden pektanginösen Beschwerden

Patientenr.	LVEF präop [%]	LVEF postop [%]	NYHA präop	NYHA postop
7	37	50	II	II
17	75	70	III	II
24	80	71	II	I
25	69	64	II	I
27	75	70	II	II
34	58	53	III	II

Tabelle 6 : Medikation und BNP-Langzeitkonzentrationen

Medikament	ja nein	N	BNP-Langzeitwert [pg/ml]	p
β-Blocker	j	28	67,2 ± 55,1	0.01
	n	8	127,0 ± 78,1	
ACE-Hemmer	j	15	89,8 ± 60,4	NS
	n	21	73,8 ± 68,4	
ACE-Hemmer + β-Blocker	j	12	96,9 ± 65,6	NS
	n	24	75,5 ± 64,8	
Diuretika	j	13	94,2 ± 54,9	NS
	n	23	72,7 ± 70,6	
Nitrate	j	0	-	NS
	n	37	79,2 ± 65,3	
Digitalis	j	4	131,7 ± 61,6	NS
	n	33	73,2 ± 62,4	

Tabelle 7: β -Blocker postoperativ eingeteilt nach Dosierungen und BNP-Konzentrationen postoperativ,
LVEF präoperativ und postoperativ

	I (n=8) 0 mg	II (n=10) < 50 mg/d	III (n=7) 50 bis < 100 mg/d	IV (n=11) >100 mg/d
BNP [pg/ml]	127,0 \pm 21,5	49,1 \pm 19,2	95,4 \pm 24,8	72,0 \pm 18,3
LVEF präoperativ [%]	68,7 \pm 15,0	58,9 \pm 11,4	63,4 \pm 17,0	66,4 \pm 6,1
LVEF postoperativ [%]	63,1 \pm 8,7	62,1 \pm 7,6	58,7 \pm 13,6	57,8 \pm 6,1

Tabelle 8: LVEF- und BNP-Änderungen bei Patienten mit und ohne präoperativen Infarkt

	Infarkte präoperativ		
	ja (n = 15)	nein (n = 22)	p
LVEF präoperativ [%]	58,6 ± 3,2	68,1 ± 2,7	0.03
LVEF LZ [%]	57,5 ± 2,2	62,7 ± 1,8	NS
BNP präoperativ [pg/ml]	141,4 ± 27,4	65,5 ± 22,6	0.04
BNP LZ [pg/ml]	68,7 ± 16,6	86,9 ± 13,7	NS

Tabelle 9: Korrelationen der LVEF postoperativ / FS postoperativ mit BNP-Konzentrationen

LVEF – BNP- Konz. [pg/ml]	r	p	FS – BNP-Konz. [pg/ml]	r	p
LVEF – BNP A	- 0.48	0.0023	FS – BNP A	- 0.42	0.008
LVEF – BNP LZ	0.07	NS	FS – BNP LZ	0.1	NS
LVEF – ΔBNP (A - LZ)	- 0.5	0.0015	FS – ΔBNP (A - LZ)	- 0.45	0.004
LVEF – ΔBNP (24h - LZ)	- 0.48	0.0024	FS – ΔBNP (24 - LZ)	- 0.43	0.007
LVEF – BNP (24h)	- 0.46	0.003	FS – BNP(24h)	- 0.41	0.01
ΔLVEF – ΔBNP (A - LZ)	0.17	NS			
ΔLVEF (A - LZ)	0.06	NS			

Tabelle 10: Vergleiche FS/LVEF postoperativ mit BNP-Konzentrationen

	n	FS [%]	LVEF [%]	BNP-A [pg/ml]	BNP-LZ [pg/ml]	Δ BNP (A-LZ) [pg/ml]	P	Δ BNP (24h-LZ) [pg/ml]	P
g	26	35,6 \pm 5,3	64,5 \pm 6,4	71,7 \pm 61,4	86,3 \pm 69,3	-12,4 \pm 77,1	NS	349,5 \pm 40,7	0.001
s	10	26,9 \pm 1,2	54,9 \pm 2,6	140,4 \pm 168,6	53,0 \pm 36,3	91,3 \pm 148,2	NS	559,9 \pm 161,9	0.0004
ss	1	19	35	430,5	169,5	261,0	/	1202,2	/

(g = gute LV-Funktion; s = systolische LV-Funktionsstörung; ss = schwere systolische LV-Funktionsstörung)

Tabelle 11 BNP (LZ) im Vergleich mit echokardiographischer WBS/FS und diastolischen Relaxationsstörungen

	j/n	Wert (ja)	Wert (nein)	p
BNP-LZ- WBS [pg/ml]	14/23	66,5 ± 47,6	87,4 ± 72,3	NS
BNP-LZ – Infarkte [pg/ml]	15/22	68,7 ± 45,3	86,9 ± 74,4	NS
LVEF – WBS [%]	14/23	52,8 ± 6,3	65,2 ± 6,4	0.0001
LVEF – Infarkte [%]	15/22	57,5 ± 8,4	62,7 ± 8,5	NS
FS – WBS [%]	14/23	27,3 ± 3,1	36,2 ± 5,3	0.0001
FS – Infarkte [%]	15/22	30,7 ± 5,3	34,3 ± 6,7	NS
E/A-Ratio path. – BNP-LZ [pg/ml]	15/19	74,4 ± 60,8	78,7 ± 67,4	NS
E/A-Ratio path. – ΔBNP (A-LZ) [pg/ml]	15/19	29,0 ± 98,8	4,2 ± 27,6	NS
E/A-Ratio path. – ΔBNP (24h-LZ) [pg/ml]	15/19	505,5 ± 352,7	389,7 ± 237,5	NS

Tabelle 12: Anamnese- und Untersuchungsbogen

Patienten-Nr:

Ambulante Vorstellung:

Name:

Größe:

Geb. Datum:

Gewicht:

ANAMNESE

Medikamente:

Allergien:

Stuhl:

Fieber:

Wasserlassen:

Appetit:

Nikotin:

Gewichtsveränderung:

Alkohol:

Familienanamnese:

KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG

Allgemeinzustand:

Kopf / Hals:

Lunge:

Herz:

Abdomen:

Wirbelsäule / Extremitäten:

Pulsstatus:

LABORWERTE

CK:

Hausarzt:

CK-MB:

Natrium:

Kalium:

Calcium:

Chlorid:

Ges. Eiweiß:

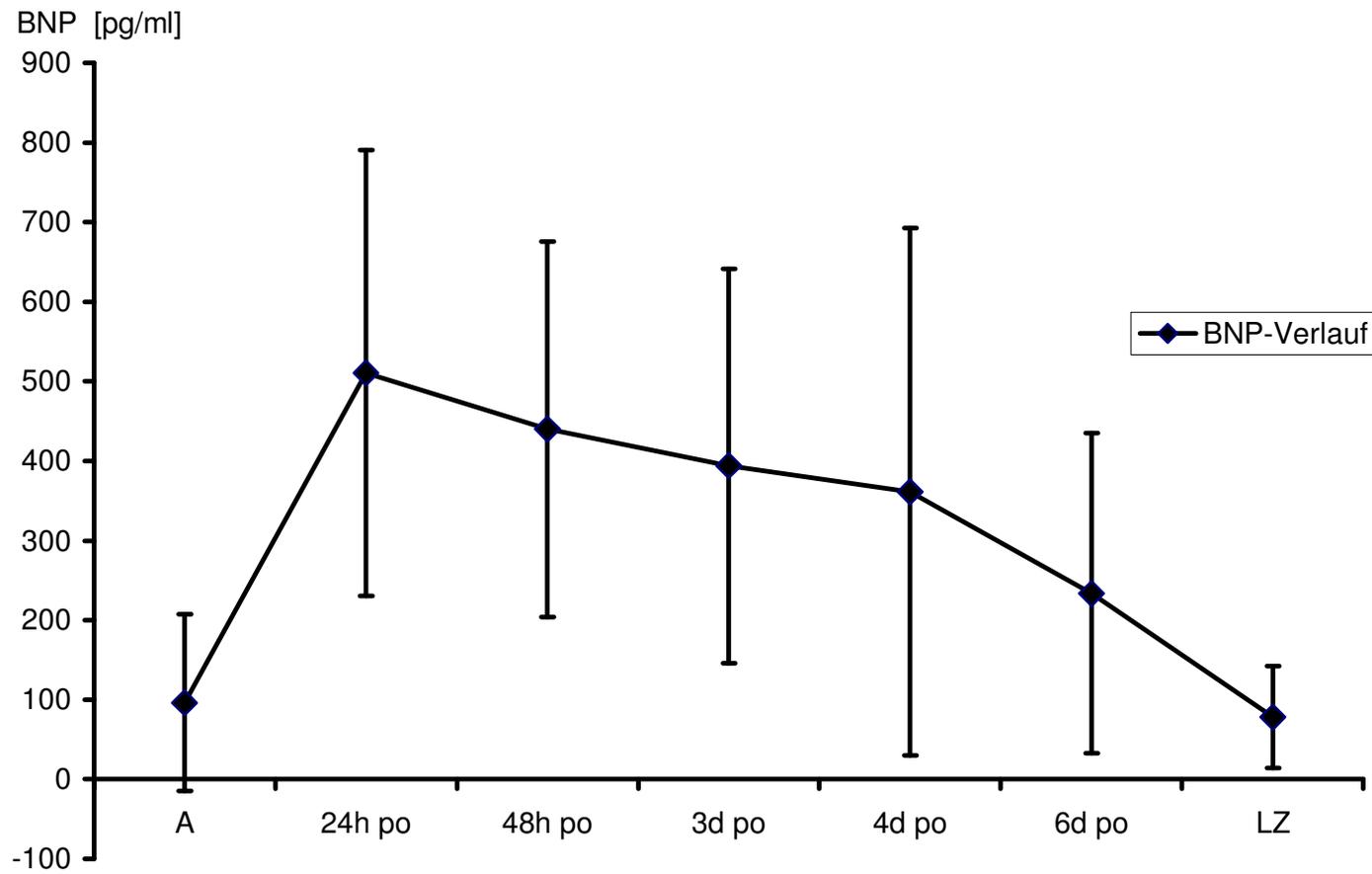


Abbildung 2: BNP-Verlauf

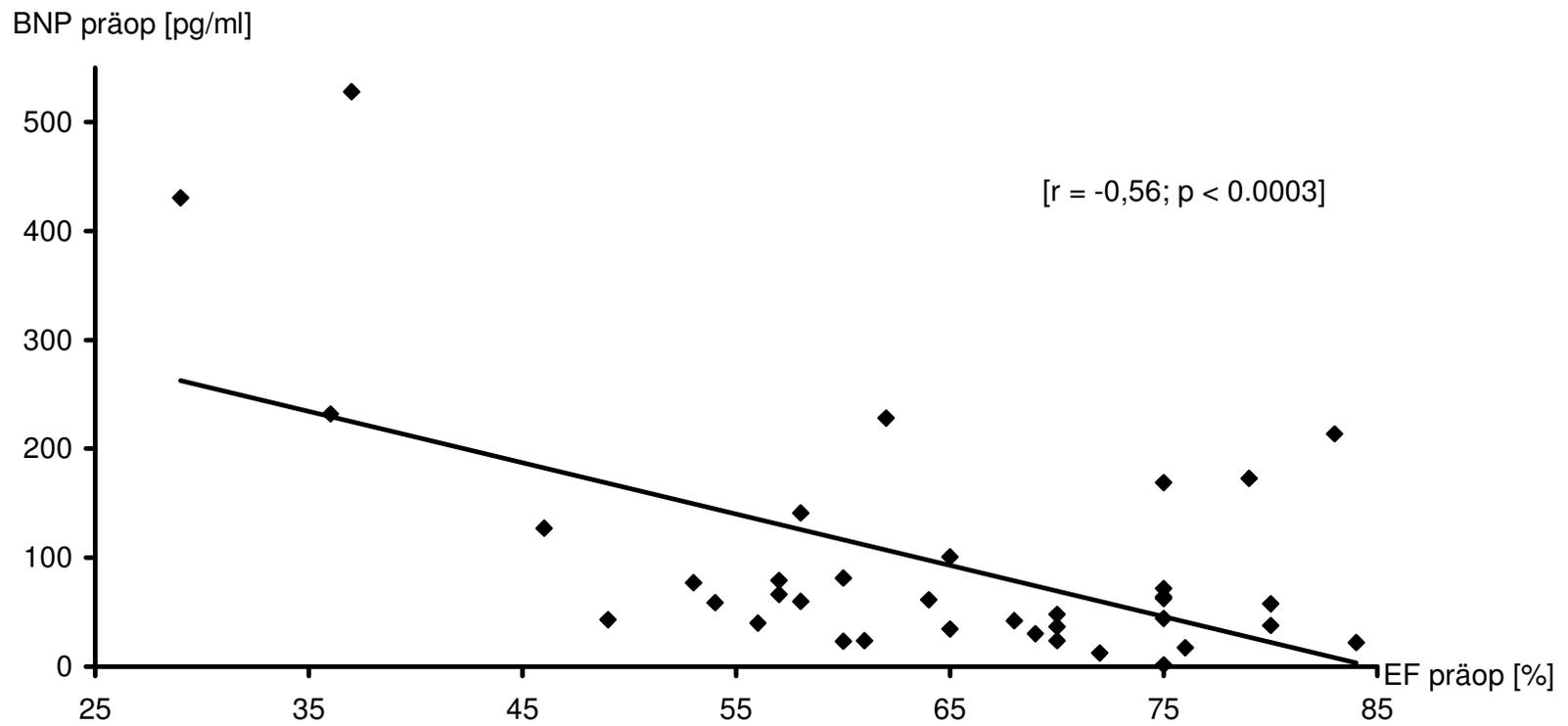


Abbildung 3: Korrelation zwischen EF präoperativ - BNP präoperativ

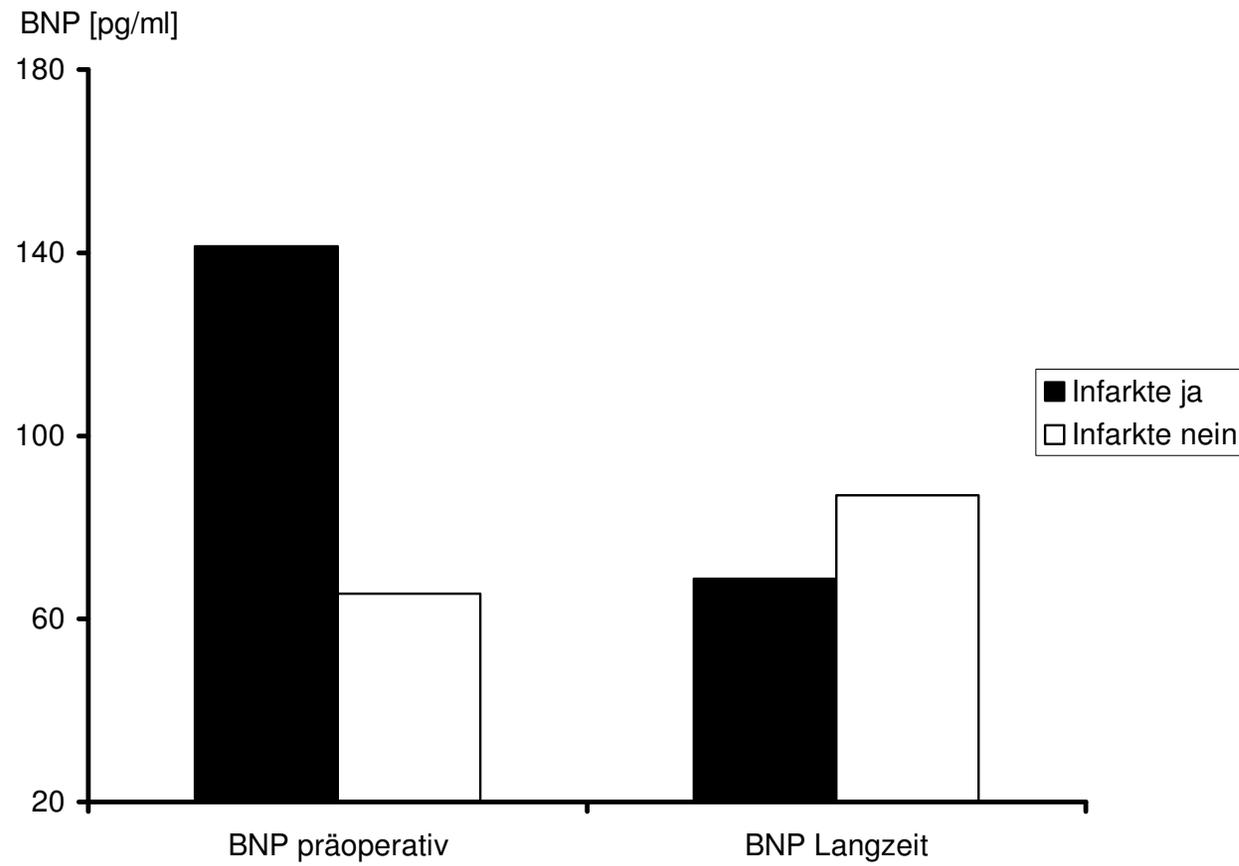


Abbildung 4: BNP-Änderungen bei Patienten mit bzw. ohne Infarkt

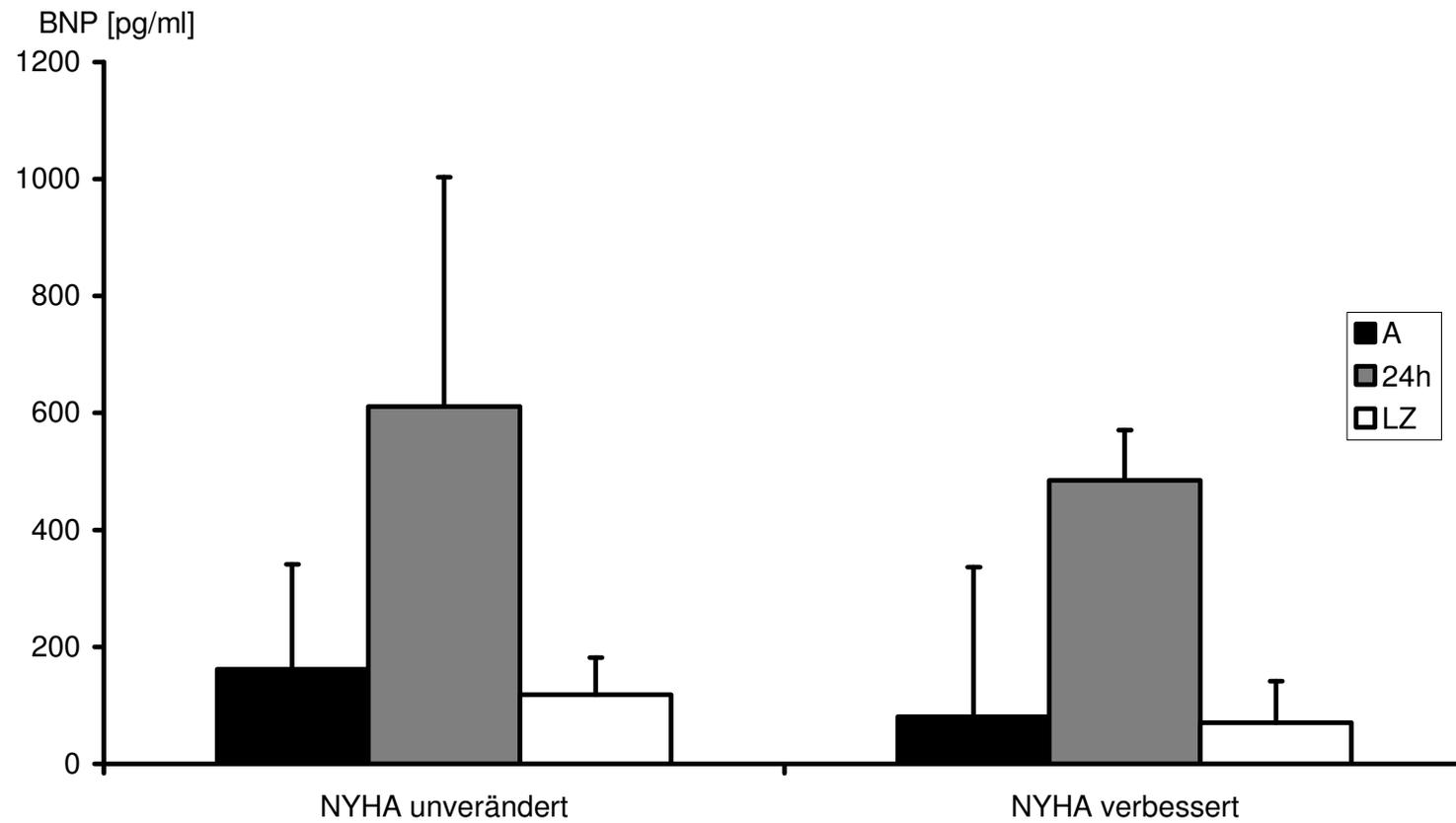


Abbildung 5: BNP-Konzentrationen (A/24h/LZ) bei Patienten mit verbessertem bzw. unverändertem NYHA-Stadium

Anhang II: Abkürzungsverzeichnis

A	Ausgangswert präoperativ
A.p.	Angina pectoris
AG-II	Angiotensin II
AKZ	Aortenabklemmzeit
AMI	akuter Myokardinfarkt
ANP	atrial natriuretic peptide
AS	Aminosäure
BNP	brain natriuretic peptide
c-GMP	cyclisches Guanosyl-monophosphat
CHF	congestive heart failure
CI	cardiac index, Herzindex
CK-MB	Kreatinkinase-Herzmuskeltyp
CNP	C-type natriuretic peptide
DCM	dilatative Kardiomyopathie
EKZ	extrakorporale Zirkulation
FS	fractional shortening
GC-A	Guanylatcyclaseaktivität
GTP	Guanosyltriphosphat
h-BNP	human-BNP
HOCM	hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie
HWZ	Halbwertszeit
i.v.	intravenös
IRMA	Immunoradiometrischer Assay
KHK	koronare Herzkrankheit
LV	linker Ventrikel, linksventrikulär
LVD	linksventrikuläre Dysfunktion
LVEDD	LV-enddiastolischer Diameter
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion [left ventricular ejection fraction]
LVESD	LV-endsystolischer Diameter

LVF	linksventrikuläre Funktion
LZ	Langzeit
MAP	mittlerer arterieller Druck [mean arterial pressure]
MI	Myokardinfarkt
NEP	neutrale Endopeptidase
NP	natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
p-	Plasma-
PCWP	pulmonalkapillarer Verschlussdruck [pulmonary capillary wedge pressure]
po	postoperativ
PRA	Plasma-Renin-Aktivität
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAP	rechtsatrialer Druck [right atrial pressure]
RIA	Radio Immuno Assay
SVI	Schlagvolumenindex
SVR	systemischer Gefäßwiderstand [systemic vascular resistance]
V _A	Einstromgeschwindigkeit nach Vorhofkontraktion
V _E	maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit
WBS	Wandbewegungsstörung

Anhang III: Literaturverzeichnis

1. Stein BC, Levin RI, Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-923.
2. Riegger GA, Muders F, Luchner A, Neurohumoral regulation in heart failure. *Z.Kardiol.* 1996;85 Suppl 6:205-210.
3. Haug C, Metzeler A, Kochs M, Hombach V, Grunert A, Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin Cardiol* 1993;16:553-557.
4. Tanaka T, Hasegawa K, Fujita M, et al, Marked elevation of brain natriuretic peptide levels in pericardial fluid is closely associated with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:399-403.
5. Ationu A, Singer DR, Smith A, Elliott M, Burch M, Carter ND, Studies of cardiopulmonary bypass in children: implications for the regulation of brain natriuretic peptide. *Cardiovasc Res* 1993;27:1538-1541.
6. Zellner C, Protter AA, Ko E, et al, Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart and Circ Physiol* 1999;45:H1049-H1057
7. Ationu A, Burch M, Elliott M, Carter N, Brain natriuretic peptide and fluid volume homeostasis--studies during cardiopulmonary bypass surgery. *Clin Auton Res* 1993;3:275-280.
8. Mair P, Mair J, Bleier J, Hormann C, Balogh D, Puschendorf B, Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human

heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 1997;261:57-68.

9. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, et al, 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* 1998;21:170-179.
10. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al, Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction [see comments]. *Lancet* 1997;351:9-13.
11. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al, 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 [see comments]. *Circulation* 1996;93:1963-1969.
12. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, et al, Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;78:284-287.
13. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, et al, Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction. The Christchurch Cardioendocrine Research Group. *Heart* 1999;81:114-120.
14. Motwani J., McAlpine H, Kennedy NS, Struthers AD, Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993;341:1109-1113.
15. Kisch B., Electron microscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112.

16. Henry JP PJ, The possible role of cardiac stretch receptors in the induction of changes in urine flow. *J Physiol* 1956;131:572-594.
17. Yoshibayashi M, Saito S, Nakao K, Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide-physiological and pathophysiological significance in children and adults: a review. *Eur J Endocrinol* 1996;265-268.
18. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
19. Sudoh H, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of the natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;168:863-870.
20. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG, The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997;18:1475-1481.
21. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al, Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-1564.
22. de BA, Bruneau BG, Kuroski-de BM, Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc Res* 1996;31:7-18.
23. Lang CC, Motwani J., Coutie W, Struthers AD, Influence of candoxatril on plasma natriuretic peptide in heart failure. *Lancet* 1991;338:255
24. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al, Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 1991;87:1402-1412.
25. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al, 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.

26. Edwards BS, Zimmermann RS, Schwab TR, Heublein DM, Burnett-JC J, Atrial stretch, not pressure, is the principal determinant controlling the acute release of atrial natriuretic factor. *Circ Res* 1988;62:191-195.
27. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al, Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-469.
28. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, et al, Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581-1588.
29. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, et al, Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun* 1991;180:431-436.
30. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al, Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:82-91.
31. Lazzeri C, Franchi F, Porciani C, et al, Systemic hemodynamics and renal function during brain natriuretic peptide infusion in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995;8:799-807.
32. Hunt PJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C, Nicholls MG, Interactions of atrial and brain natriuretic peptides at pathophysiological levels in normal men. *Am J Physiol* 1995;269:R1397-R1403
33. Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T, et al, Vasorelaxing effects of atrial and brain natriuretic peptides on coronary circulation in heart failure. *Am J Physiol* 1999;276:H1935-H1942
34. Erdös Ervin G, Skidgel Randal A., Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J*. 1989;3:151

35. Silbernagel S., Despopoulos A. Renin-Angiotensin-Mechanismus. In: dtv-Atlas der Physiologie, Deutscher Taschenbuch Verlag München, eds. 1983:152-153.
36. Yamamoto K, Burnett-JC J, Redfield MM, Effect of endogenous natriuretic peptide system on ventricular and coronary function in failing heart. *Am J Physiol* 1997;273:H2406-H2414
37. Choy AM, Darbar D, Lang CC, et al, Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods [see comments]. *Br Heart J* 1994;72:16-22.
38. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, et al, Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;135:21-28.
39. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG, Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3871-3876.
40. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C, Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:91-96.
41. Lainchbury JG, Richards AM, Nicholls MG, et al, The effects of pathophysiological increments in brain natriuretic peptide in left ventricular systolic dysfunction. *Hypertension* 1997;30:398-404.
42. Morimoto K, Mori T, Ishiguro S, Matsuda N, Hara Y, Kuroda H, Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today* 1998;28:23-29.

43. Morimoto A, Ishiguro S, Kuroda H, Release of Brain natriuretic peptide during the perioperative period of cardiac surgery. *Yonago Acta medica* 1997;1-11.
44. Chello M, Mastroroberto P, Perticone F, et al, Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicator of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;140-146.
45. Schiller NB. SPM, Recommendation for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography; American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
46. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M, et al, Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J Hypertens* 2000;18:1121-1128.
47. Köhler E. *Klinische Echokardiographie*. Stuttgart: Enke. 1993:1-705.
48. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Castro A, Martins L, Cerqueira GM, Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Cardiology* 2000;93:19-25.
49. Yamamoto K, Burnett JC, Bermudez EA, Jougasaki M, Bailey KR, Redfield MM, Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. *J Cardiac Failure* 2000;6:194-200.
50. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K, Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1656-1661.
51. Luchner A, Burnett-JC J, Jougasaki M, Hense HW, Riegger GA, Schunkert H, Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor

antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1839-1844.

52. Langenbach MR, Korbmacher B, Schulte H, Zirngibl H, Grabensee B, Plum J, Das atriale natriuretische Peptid als Indikator einer milden postoperativen kardialen Dysfunktion nach unkomplizierter Bypasschirurgie. *Z Kardiol* 2000;1133-1140.
53. Ationu A, Carter ND, Brain and atrial natriuretic peptide plasma concentrations in normal healthy children. *Br J Biomed Sci* 1993;50:92-95.
54. Ward RP, Andereson AS, Slowing the progression in CHF. *Postgraduate Medicine* 2001;109:
55. CIBIS-II Investigators and Committees, The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9-13.
56. MERIT-HF Study Group, Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1988;353:2001-2007.
57. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, Carvediol Produces Dose-Related Improvements in left Ventricular Function and Survival in Subjects With Chronic Heart Failure. *Circulation* 1996;94:2807-2816.
58. Maisel A, B-type natriuretic peptide in the diagnosis and management of congestive heart failure. *Cardiol Clin* 2001;19:557-571.
59. Sagnella GA, Measurement and significance of circulating natriuretic peptides in cardiovascular disease. *Clin Sci* 1998;95:519-529.
60. Waku S, Iida N, Ishihara T, Significance of brain natriuretic peptide measurement as a diagnostic indicator of cardiac function. *Methods of Information in Medicine* 2000;39:249-253.

61. Kohno M, Minami M, Kano H, et al, Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on left ventricular parameters and circulating brain natriuretic peptide in elderly hypertensives with left ventricular hypertrophy. *Metabolism Clinical and Experimental* 2000;49:1356-1360.

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. G. Ziemer (ärztlicher Direktor der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, Universität Tübingen) für die Themenstellung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Oberärztin Dr. med. D. Bail für die hervorragende Betreuung der Arbeit, ihre stets freundliche, bereitwillige Hilfe, Unterstützung, konstruktive Kritik und oftmals auch Aufmunterung. Ohne sie wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Weiter danke ich Herrn Günter Mündle für seine Hilfsbereitschaft bei computer-technischen Fragen.

Anhang IV: Lebenslauf

Name: Nicole Kraft, geb. Kolodziej
Geburtstag und Geburtsort: 10. September 1962 in Fulda
Eltern: Karlheinz Kolodziej, Außenhandelskaufmann
Ute Kolodziej, geb. Bettray, Hausfrau
Konfession: römisch katholisch
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: verheiratet
Ehemann: Dr. jur. Harald Kraft
Kinder : Jonas Kraft, geb. 29. Oktober 1995
Hannah Kraft, geb. 22. März 2000

Schulbesuch:

1968 – 1972: Grundschule in Tulln, Österreich
1972 – 1981: Gymnasium in Mülheim a.d. Ruhr
23.6.1981: Abitur

Ausbildung und Studium

1981 – 1984: Ausbildung zur Zahntechnikerin in Oberhausen
1984 – 1992: Zahntechnikerin in Hattingen, Mülheim a.d. Ruhr, Tübingen, Rottenburg
SS 1992: Immatrikulation an der Eberhard–Karl-Universität Tübingen, Studienfach Zahnmedizin
09.03.1993: naturwissenschaftliche Vorprüfung
13.10.1994: zahnärztliche Vorprüfung
20.11.1998: Staatsexamen
30.11.1998: Approbation zur Zahnärztin