

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor Prof. Dr. med. Malte Kelm

Bestimmung des BNP bei herzkranken Patienten

Klinischer Stellenwert in der Beurteilung links- und
rechtsventrikulärer Funktionsstörungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Meike Fenkes

2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Steiner

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Schott

Meinen Eltern

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

publiziert: Popkistrova, Fenkes et al,
Medizinische Klinik der Universität Düsseldorf,
180.Tagung der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Innere Medizin
(Posterbeitrag)

Zusammenfassung

Das brain natriuretic peptide (BNP) gehört zu der Familie der Natriuretischen Hormone, die als Peptidhormone eine wichtige Rolle in der kardiovaskulären Regulation spielen. Es wird durch erhöhte Volumen- oder Druckbelastung des Herzens, myokardiale Ischämie, Myokardschaden und mechanischen Stress auf ventrikuläre Myozyten freigesetzt. Durch seine Wirkung auf verschiedene Organsysteme führt das BNP zu einer Entlastung des Herzens. Daher hat das BNP einen diagnostischen und prognostischen Wert bei vielen links- und rechtsventrikulären Funktionsstörungen wie systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, akutem Koronarsyndrom und Myokardinfarkt.

In der vorliegenden Studie wurde anhand der Auswertung von retrospektiven Daten von 1.212 konsekutiven Patienten des Universitätsklinikums der Universität Düsseldorf die Auswirkung verschiedener kardialer Erkrankungen, epidemiologischer Faktoren und anderer potentieller Einflussfaktoren auf die im Plasma gemessenen BNP-Werte in Ruhe und unter Belastung erfasst. Die Einordnung in einzelne kardiologische Diagnosegruppen und die Betrachtung der BNP-Werte in Ruhe und unter Belastung zeigte zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede ($p=0,000$ ANOVA, Kruskal-Wallis).

Weiterhin konnte auch ein Einfluss von Begleiterkrankungen und epidemiologischen Faktoren auf die BNP-Werte gesehen werden. Die BNP-Werte zeigten bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz eine deutliche Erhöhung im Vergleich zu den Patienten, die keine Einschränkung der Nierenfunktion aufwiesen. Dieser Unterschied erwies sich mit $p=0,000$ als signifikant. Bei weiblichem Geschlecht und zunehmendem Alter konnten höhere BNP-Werte gemessen werden. Auch der Body Mass Index beeinflusste die Höhe der BNP-Werte.

Insgesamt konnten zwar mit den unterschiedlichen betrachteten kardialen Erkrankungen auch verschiedene Ausprägungen der BNP-Werte gesehen werden, letztendlich sollten jedoch vor allem bei fortgeschrittenen Erkrankungen zusätzliche klinische Tests zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung erfolgen. Zudem müssen weitere Faktoren, wie Nebendiagnosen, Alter, Geschlecht und BMI in die Bewertung der Werte mit einbezogen werden.

Abkürzungsverzeichnis

ANP	atrial natriuretic peptide
BMI	Body Mass Index
BNP	brain natriuretic peptide
CCS	Canadian Cardiovascular Society
cGMP	cyclisches Guanosinmonophosphat
CNP	C-type natriuretic peptide
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DNP	Dendroaspis natriuretic peptide
HCM	hypertrophe Kardiomyopathie
HOCM	Hypertrophe-obstruktive Kardiomyopathie
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NPR-A/-B/-C	Natriuretic peptide receptors A/B/C
NYHA	New York Heart Association
s.o.	siehe oben
TIA	Transitorische ischämische Attacke
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
Physiologische Bedeutung des BNP	1
Biochemie des BNP	3
Fragestellungen	5
II. Material und Methoden	6
Patientengut	6
Material und Methoden	6
Bestimmung des BNP	7
Ergometrie	7
Herzkatheteruntersuchungen	8
Statistik	10
III. Ergebnisse	11
III.1. Kardiologische Hauptdiagnosen	11
III.2. BNP unter Belastung	16
Ergometrie	17
III.3. Weitergehende kardiologische Diagnostik	21
Echokardiographie	21
24 - Stunden - Blutdruckmessung	27
Herzkatheteruntersuchung	34
III.4. Klinische Stadieneinteilung	42
NYHA-Stadien	42
CCS-Stadien	44
III.5. Weitere Diagnosen	46
Arterielle Hypertonie	46
Pulmonale Hypertonie	51
Mitralinsuffizienz	53
KHK-Gefäßstatus und Zustand nach Infarkt	54
Nierenerkrankung	57
III.6. Epidemiologische Einflussfaktoren auf die BNP-Konzentration	58
BNP und Geschlecht	58
BNP und Alter	59
BNP und Body Mass Index	62

IV. Diskussion	65
BNP-Grenzwerte	65
BNP und Belastung	66
BNP und linksventrikuläre Funktion, NYHA-Klassifikation	69
BNP und dilatative Kardiomyopathie	71
BNP und arterielle Hypertonie, Hochdruckherz	72
BNP und Vorhofflimmern	74
BNP und pulmonale Hypertonie	75
BNP und Niereninsuffizienz	77
Epidemiologische Einflussfaktoren	78
Limitationen der Studie	80
Fazit	80
V. Verzeichnisse	82
Abbildungsverzeichnis	82
Tabellenverzeichnis	83
VI. Tabellarische Ergebnisdarstellung	85
VII. Literatur	101
VIII. Anhang	
Eidesstattliche Versicherung	
Danksagung	

I. Einleitung

Physiologische Bedeutung des BNP

Das brain-type natriuretic peptide (BNP) wurde 1988 von Sudoh et al. ^{1;11} erstmals beschrieben. Es gehört zu der Familie der Natriuretischen Hormone, die als Peptidhormone eine wichtige Rolle in der kardiovaskulären Regulation spielen.

Zunächst im Schweinehirn entdeckt, zeigte sich, dass das BNP eher im kardialen Ventrikel und Vorhof als im ZNS zu finden ist. Dort wird es von Kardiomyozyten durch erhöhte Volumen- oder Druckbelastung des Herzens ^{2;3}, myokardiale Ischämie, Myokardschaden und mechanischen Stress auf ventrikuläre Myozyten ^{4;5} freigesetzt. Somit lag nahe, BNP als Marker der ventrikulären Druckbelastung zu etablieren.

Die Wirkungen des BNP sind ⁶:

- Diurese, Natriurese
- Arterielle Vasodilatation
- Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und der Endothelinfreisetzung
- Inhibition des Wachstums von vaskulären glatten Muskelzellen und Endothelzellen
- Antimitogenese
- Inhibition des sympathischen Nervensystems ⁷

Durch seine Wirkung auf verschiedene Organsysteme führt das BNP zu einer Entlastung des Herzens. Es wird auch als „Notfallhormon“ beschrieben, das bei myokardialer Ischämie die hämodynamische Balance wiederherstellen soll und somit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz entgegenwirkt ⁸. Daher hat das BNP einen diagnostischen und prognostischen Wert bei vielen links- und rechtsventrikulären Funktionsstörungen wie systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz ⁹⁻¹², instabiler Angina pectoris ^{13;14}, akutem Koronarsyndrom ¹⁵⁻¹⁷ und Myokardinfarkt ^{18;19}.

Die Höhe der im Blut bestimmten BNP-Werte ist abhängig von Geschlecht, Alter, Nierenfunktion und verwendetem Assay. Bei Frauen und älteren Herzgesunden finden sich höhere Werte, ebenfalls zeigen sich bei chronischer Niereninsuffizienz erhöhte BNP- und NT-proBNP-Werte^{20,21}.

Bei linksventrikulärer Dysfunktion ist eine Zunahme des BNP-Spiegels abhängig vom NYHA-Stadium und Füllungsdruck des Herzens und enthält somit prognostische Informationen²².

Die prädiktive Funktion konnte in Studien belegt werden: jedes Ansteigen der Peptidwerte um eine logarithmische Standardabweichung erhöht das Risiko für Tod (27%), erstes kardiovaskuläres Ereignis (28%), Herzinsuffizienz (77%), Vorhofflimmern (66%), Schlaganfall oder TIA (53%)²³. Vor allem systolische Last wirkt als Stimulus für die Peptid-Produktion. Aber auch eine kardiale Hypoxie allein kann die BNP Freisetzung triggern in Abwesenheit von linksventrikulärer Dysfunktion²⁴.

In einigen Studien wurde bereits der Wert der BNP-Bestimmung bezüglich Diagnostik, Prognoseabschätzung und Therapieoptimierung untersucht.

Hierbei konnte gezeigt werden, dass gerade in der Differentialdiagnostik kardialer Erkrankungen, die Bestimmung des BNP einen wertvollen Beitrag liefert. In der „Breathing Not Properly“(BNP) Studie²⁵ konnte gezeigt werden, dass bei BNP-Werten >100pg/ml mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 76% eine kardial von einer nichtkardial bedingten Atemnot unterschieden werden konnte. Christ und Mueller beschrieben in ihrer Arbeit weitere Grenzwerte des BNP, nach denen in der Klinik zwischen kardialen und nichtkardialen Erkrankungen unterschieden werden kann. Hiernach ist bei BNP-Werten von <100pg/ml eine Herzinsuffizienz sehr unwahrscheinlich, bei BNP-Spiegeln >400pg/ml besteht demgegenüber sehr wahrscheinlich eine Herzinsuffizienz²⁶.

Ebenso wurde der prognostische Wert der BNP-Bestimmung untersucht.

Dabei konnte gezeigt werden, dass erhöhte BNP-Werte bei Patienten mit akuter Atemnot und bei Herzinsuffizienz zu einem größeren Letalitätsrisiko führten.

Ein BNP-Anstieg um je 100pg/ml ist mit einer Erhöhung um 11% des relativen Risikos zu sterben verbunden.²⁷ Auch in der Therapieoptimierung konnten BNP-Bestimmungen eingesetzt werden, um das klinische Outcome der Patienten zu verbessern.

Die anhand der BNP-Werte therapierten Patienten wiesen seltener häufig Ereignisse wie Hospitalisation, Dekompensation oder Tod auf ^{28;29}.

Biochemie des BNP

Die Familie der Natriuretischen Peptide besteht aus den kardialen Hormonen ANP³⁰, BNP und CNP³¹. Ein vor kurzem bekannt gewordenes Peptid, das DNP (Dendroaspis natriuretic peptide) besitzt eine ähnliche Struktur und Funktion wie die erstgenannten Peptidhormone³². Weiterhin sind einige Hormone mit ähnlicher Wirkung bekannt, wie das Urodilatin mit natriuretischer Wirkung am distalen Nierentubulus ³³ und die Peptide Guanylin und Uroguanylin, die den Salz-Wasserhaushalt in der gastrointestinalen Mukosa regulieren ^{34;35}.

Die Zuordnung in die Gruppe der natriuretischen Peptide erfolgt über die gemeinsame Struktur. Hierbei handelt es sich um Oligopeptide mit einer 17-Aminosäuren-Ringstruktur, die über eine Disulfidbrücke geschlossen ist.

Die Speicherform, das proBNP wird nach Freisetzung enzymatisch in inaktives N-terminales-proBNP und aktives BNP gespalten^{3;6}.

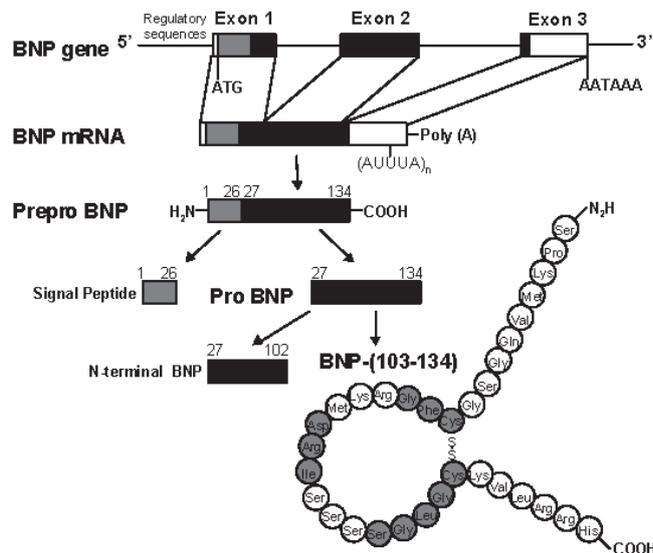


Abbildung 1: Genetische Struktur und Biosynthese von BNP (modifiziert von Nakao et al. 1992). ³⁶

Das BNP Gen wurde dem Chromosom 1p36 zugeordnet ³⁸. Hierbei handelt es sich um ein fetales Gen, das im insuffizienten Myokard vermehrt exprimiert wird und schon vor der linksventrikulären Hypertrophie aufreguliert wird, also sehr früh reagiert ³. Es konnte gezeigt werden, dass z.B. α -adrenerge Stimulation mit Phenylephrin die Genexpression und Sekretion von BNP steigert, während myokardiale Dehnung und Endothelin-1 allein die Genexpression von BNP steigern^{39;40}.

Der Abbau des BNP erfolgt über die neutrale Endopeptidase (30%) und Rezeptor-vermittelte Endozytose (70%) ^{41;42}. Die geringere Bindungsaktivität des BNP gegenüber den Rezeptoren scheint für die längere Halbwertszeit (22 min) des BNP gegenüber dem ANP (2-5 min) verantwortlich zu sein ^{41;43}. Das NTpro-BNP weist die längste Halbwertszeit auf mit 60 bis 120 Minuten, wobei dieses vor allem renal eliminiert wird und daher von der glomerulären Filtrationsrate abhängig ist ²⁶.

Die Wirkungen der natriuretischen Peptide werden über drei Rezeptoren vermittelt: die Natriuretic peptide receptors-A, -B und -C (NPR-A,-B,-C).

Die ersten beiden sind transmembranöse Einzelstrang-Guanylatzyklase-assoziierte Polypeptid-Rezeptoren, die intrazelluläres cGMP stimulieren ^{44;45}. Der A-Rezeptor bindet ANP und BNP und findet sich vorwiegend in den großen Blutgefäßen, während der B-Rezeptor vor allem im Gehirn vorliegt und eher CNP bindet ⁴⁶.

Der NPR-C-Rezeptor ist am Abbau der natriuretischen Peptide beteiligt.

Er bindet ANP, BNP und CNP mit gleicher Affinität, der Peptid-Rezeptor-Komplex wird internalisiert und anschließend enzymatisch abgebaut ^{46;47}. Weiterhin werden die natriuretischen Peptide durch neutrale Endopeptidasen abgebaut, die sich in Zellen des renalen Tubulus und vaskulären Zellen befinden ⁴⁶.

Fragestellungen

Nach der Entdeckung des BNP durch Sudoh et al im Jahre 1988 beschäftigten sich sehr viele Studien mit der Biochemie des BNP und der Natriuretischen Peptide, aber auch mit der klinischen Prognosefähigkeit und Aussagekraft des BNP in Bezug auf verschiedene Erkrankungen vor allem im kardialen Bereich. In der vorliegenden Studie mit ihrer hohen Patientenzahl betrachtete ich im Blutplasma gemessene BNP-Konzentrationen bei Patienten mit unterschiedlichen kardialen Erkrankungen. Weiterhin untersuchte ich, welche Auswirkungen körperliche Parameter wie Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht auf die BNP- Konzentration haben und ob Nebendiagnosen wie eine Niereninsuffizienz einen Einfluss auf die BNP-Konzentration haben.

1. Wie wirken sich verschiedene kardiale Erkrankungen auf die Plasma-BNP-Konzentration aus?
2. Wie verhalten sich die BNP-Werte unter Belastung?
3. Welche klinischen Parameter (Echokardiographie, 24 Stunden- Blutdruckmessung, Herzkatheteruntersuchung) reflektieren die Erkrankungen? Gibt es einen Bezug zum BNP?
4. Wie wirkt sich das Stadium der Erkrankung auf die BNP-Werte aus?
5. Welchen zusätzlichen Einfluss haben Nebendiagnosen wie Niereninsuffizienz, arterielle Hypertonie?
6. Gibt es einen weiteren Einfluss der epidemiologischen Parameter (Alter, Geschlecht, Body Mass Index)?

II. Material und Methoden

Patientengut

Die Studie basiert auf den Daten von elektiven konsekutiven Patienten, die von Juli 2004 bis April 2005 in der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf behandelt wurden. Diese erfasste ich retrospektiv über die Eingabe in eine eigens angelegte Datenbank.

Material und Methoden

Für jeden Patienten legte ich zur Erfassung der Daten einen BNP-Erhebungsbogen an, in dem die erfassten epidemiologischen Daten und die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen aufgenommen wurden.

Die klinische Untersuchung bei Patientenaufnahme durch die behandelnden Ärzte des Universitätsklinikums umfasste eine ausführliche Anamnese zur Symptomatik und momentanen Belastbarkeit im Rahmen der Herz-, Kreislauferkrankung, zwei Blutabnahmen zur Bestimmung des BNP in Ruhe und nach Belastung (nach Ausschluss von Kontraindikationen) und je nach Indikation Echokardiographie, 24 Stunden-Blutdruckprotokoll und Herzkatheteruntersuchung.

Die Ergebnisse der BNP-Bestimmung im Plasma, der Echokardiographie, des 24 Stunden-Blutdruckprotokolls und der Herzkatheteruntersuchung entnahm ich den jeweiligen Untersuchungsbögen, und führte diese in den BNP-Erhebungsbogen und danach in die Datenbank ein.

Die Daten wie Größe, Gewicht, Alter, Geschlecht und die kardiologisch relevanten Haupt- und Nebendiagnosen entnahm ich den Entlassungsbriefen, die von den jeweils behandelnden Ärzten erstellt wurden.

Falls kein Entlassbericht vorlag, jedoch weitere Untersuchungsergebnisse der klinischen Untersuchungen auswertbar waren, wurden die Patienten ohne Hauptdiagnoseneinteilung, gegebenenfalls auch ohne epidemiologische Daten in die Datenbank aufgenommen.

NYHA- und CCS-Status ermittelte ich soweit möglich aus der Beschreibung der Anamnese nach den Kriterien der New York Heart Association bzw.

Canadian Cardiovascular Society. Hierbei handelte es sich meist um den klinischen Zustand während der Aufnahmesituation vor Beginn der Therapie.

Bestimmung des BNP

Die Bestimmung des BNP, die ausschließlich aus klinischer Indikation erfolgte, wurde mithilfe eines Fluoreszenz - Immunoessay - Kit (Triage, Biosite) aus Vollblut-Kalium-EDTA durchgeführt. Die Sensitivität und Spezifität des Systems wurde bereits in klinischen Studien untersucht ^{48;49}.

BNP < 5,0pg/ml wurde festgelegt als 4,9pg/ml

BNP > 1300pg/ml wurde festgelegt als 1300pg/ml

Ergometrie

Die Belastung erfolgte im Rahmen der Ergometrie, wobei nach den Standardkriterien der Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorgegangen wurde ⁵⁰.

Die Belastung begann, nach Ausschluss der bekannten Kontraindikationen, in sitzender Position mit 50 Watt und Steigerung um 25 Watt alle 2 Minuten bis zum Erreichen der Abbruchkriterien.

Absolute Kontraindikationen:

- bekannte Stammstenose,
- instabile Angina pectoris und frischer Herzinfarkt (innerhalb der ersten 2 Wochen)
- akute Endo-, Myo-, Perikarditis
- Manifeste Herzinsuffizienz (NYHA IV)
- Klinisch manifeste Herzfehler (insbesondere mittelgradige und schwere Aortenstenose und hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie)
- Aneurysma des Herzens oder der Aorta
- Schwere arterielle Hypertonie (diastolisch \geq 115 mmHg), schwere pulmonale Hypertonie

- Schwere unkontrollierte Herzrhythmusstörungen
- Schwere Allgemeinerkrankungen, fieberhafte Infekte, Phlebothrombose, Lungenembolie und andere

Abbruchkriterien:

- Subjektive Symptome: Angina pectoris, Luftnot, Schwindel, muskuläre Erschöpfung
- Ischämische ST-Senkung, ST-Hebung, Auftreten eines Schenkelblocks
- Zunehmende oder schwerwiegende Rhythmusstörungen, AV- oder SA-Block $>1^\circ$, neu auftretendes Vorhofflimmern, ventrikuläre Salven mit > 5 Schlägen
- Blutdruckabfall oder fehlender systolischer Blutdruckanstieg
- Blutdruckanstieg $\geq 240\text{mmHg}$ systolisch/ $\geq 120\text{mmHg}$ diastolisch
- Fehlender Frequenzanstieg
- Erreichen der maximalen Herzfrequenz (220-Alter)

Herzkatheteruntersuchungen

Herzkatheteruntersuchungen wurden unabhängig von der vorliegenden Studie aus klinischer Indikation durch die behandelnden Ärzte des Universitätsklinikums durchgeführt. Dabei wurden, je nach Indikation, Linksherzkatheter mit Bestimmung der linksventrikulären enddiastolischen (LVEDP) und systolischen Druckwerte (LVSD) durchgeführt. Zudem erfolgten eine Lävokardiographie und eine Koronarangiographie. Im Falle einer Rechtsherzkatheteruntersuchung wurden die rechtsatrialen- und rechtsventrikulären Druckwerte aufgezeichnet. Hämodynamische Berechnungen (Herzzeitvolumen und Cardiac Index) erfolgten oxymetrisch unter Nutzung des Fick'schen Prinzips.

Die Untersuchungsdaten erfasste ich retrospektiv aus den schriftlichen Katheterbefunden und fügte diese in die Datenbank ein.

NYHA - Klassifikation

Stadium I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
Stadium II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
Stadium III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
Stadium IV	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation

CCS - Klassifikation der Angina pectoris

0	Stumme Ischämie
I	Keine Angina pectoris bei normaler körperlicher Belastung; Angina pectoris bei schwerer körperlicher Belastung
II	Geringe Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris
III	Erhebliche Beeinträchtigung der normalen körperlichen Aktivität durch Angina pectoris
IV	Angina pectoris bei geringster körperlicher Belastung oder Ruheschmerzen

Tabelle 2: CCS-Klassifikation

Statistik

Zur Datenauswertung verwendete ich das Statistikprogramm SPSS 11.0 und SPSS 18.0.

Mithilfe dieses Programms erstellte ich zuerst die deskriptive Statistik, in der die BNP-Konzentrationen mit den unterschiedlichen Herzerkrankungen in Beziehung gesetzt wurden.

Weiterhin verglich ich dann die Herzerkrankungen mit den Untersuchungsergebnissen der klinischen Daten und wertete diese mithilfe parametrischer (ANOVA) und nichtparametrischer Tests (Kruskal-Wallis) statistisch aus. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ festgelegt.

Daraufhin verglich ich die BNP-Konzentrationen mit den Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Mitralinsuffizienz und Nierenerkrankung und wertete diese ebenfalls wie oben beschrieben aus.

In einem nächsten Schritt verglich ich die einzelnen Untersuchungsparameter der klinischen Daten selbst mit den BNP-Werten um im Rahmen der Nebendiagnosen weitere Zusammenhänge untersuchen zu können.

Mithilfe von Streudiagrammen versuchte ich dann einen linearen Zusammenhang festzustellen.

Da bei keinem der Parameter sicher von einem linearen Zusammenhang ausgegangen werden konnte, teilte ich einzelne der Parameter, die für die weitere Auswertung wichtig erschienen, nach bekannten Normwerten oder nach sinnvollen klinischen Abschnitten in Kategorien ein.

Diese wertete ich dann wieder mithilfe von parametrischen (ANOVA) und nichtparametrischen Tests (Kruskal-Wallis) statistisch aus.

Im Anhang befindet sich eine ausführliche Ergebnisdarstellung in tabellarischer Form.

III. Ergebnisse

III.1. Kardiologische Hauptdiagnosen

Insgesamt wurden 1.212 Patienten untersucht, davon 912 männlichen und 300 weiblichen Geschlechts.

Jedem Patienten ordnete ich nach dem im Entlassungsbrief beschriebenen medizinischem Hauptproblem eine Hauptdiagnose zu.

Diese Diagnose teilte ich in eine der neun zu untersuchenden Kategorien ein:

- keine Herzerkrankung
- koronare Herzkrankheit
- Hochdruckherz
- dilatative Kardiomyopathie
- hypertrophische Kardiomyopathie
- Vitium cordis
- Vorhofflimmern
- hypertrophische-obstruktive Kardiomyopathie
- Myokarditis
- Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen

Klinik: Diagnosen	Anzahl	%
Keine Herzerkrankung	40	3,4
KHK	905	77,4
Hochdruckherz	99	8,4
Dilatative Kardiomyopathie	15	1,3
Hypertrophische Kardiomyopathie	48	4,2
Vitium cordis	35	3,0
Vorhofflimmern	7	0,7
HOCM	3	0,3
Myokarditis	7	0,6
Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen	9	0,8

Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung Hauptdiagnosen

Die weitaus meisten der untersuchten Patienten hatten eine diagnostizierte koronare Herzerkrankung, danach folgten Patienten mit Hochdruckherz, hypertrophischer Kardiomyopathie, ohne Herzerkrankung oder mit einem Herzvitium.

Um eine Assoziation der BNP Werte von der beschriebenen Hauptdiagnose zu erkennen, setzte ich diese in einer deskriptiven Statistik in Zusammenhang. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied der BNP Werte zwischen den einzelnen Gruppen ($p=0,000$ ANOVA, Kruskal-Wallis) sowohl in Ruhe als auch unter Belastung. Vor allem die Diagnosegruppe Vitium cordis im Vergleich zu keine Herzerkrankung ($p=0,001$), zu KHK ($p=0,008$), zu Hochdruckherz ($p=0,000$) und zu HCM ($p=0,000$) unterschieden sich deutlich bis signifikant in einer Post-Hoc Analyse.

Die höchsten BNP Mittelwerte erreichten in Ruhe die Diagnosegruppe Vitium cordis mit 147,81pg/ml und unter Belastung die Diagnosegruppe dilatative Kardiomyopathie mit 204,10pg/ml.

Die niedrigsten Mittelwerte in Ruhe zeigten sich in der Diagnosegruppe ventrikuläre Herzrhythmusstörungen mit 41,74 pg/ml und unter Belastung in der Diagnosegruppe hypertrophe Kardiomyopathie mit 38,38pg/ml.

Während es bei den meisten Diagnosegruppen zu einem Anstieg der BNP-Werte unter Belastung kam, wiesen einige Gruppen einen Abfall der Werte auf. Hierzu gehörten die Diagnosegruppe ohne nachgewiesene Herzerkrankung, hypertrophische Kardiomyopathie, Vitium cordis und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen.

Zu einem Anstieg unter Belastung kam es bei den Gruppen KHK, Hochdruckherz, Dilatative Kardiomyopathie, Vorhofflimmern, Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie und Myokarditis.

Klinik: Diagnosen		BNP: in Ruhe [pg/ml]	BNP: unter Belastung [pg/ml]
Keine Herzerkrankung	Mittelwert	45,13	42,52
	<i>N</i>	40	21
	<i>Standardabweichung</i>	56,51	53,87
KHK	Mittelwert	82,05	92,99
	<i>N</i>	905	464
	<i>Standardabweichung</i>	102,62	98,46
Hochdruckherz	Mittelwert	57,87	70,71
	<i>N</i>	99	50
	<i>Standardabweichung</i>	61,00	68,91
Dilatative Kardiomyopathie	Mittelwert	116,57	204,10
	<i>N</i>	15	8
	<i>Standardabweichung</i>	88,73	172,41
Hypertrophische Kardiomyopathie	Mittelwert	43,68	38,38
	<i>N</i>	48	26
	<i>Standardabweichung</i>	51,61	18,81
Vitium cordis	Mittelwert	147,81	55,36
	<i>N</i>	35	19
	<i>Standardabweichung</i>	242,08	27,24
Vorhofflimmern	Mittelwert	44,61	176,44
	<i>N</i>	7	5
	<i>Standardabweichung</i>	23,07	267,59
HOCM	Mittelwert	71,00	128,00
	<i>N</i>	3	1
	<i>Standardabweichung</i>	44,46	,
Myokarditis	Mittelwert	46,49	141,27
	<i>N</i>	7	3
	<i>Standardabweichung</i>	93,91	226,68
Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen	Mittelwert	41,74	38,52
	<i>N</i>	9	5
	<i>Standardabweichung</i>	30,59	22,35
Insgesamt	Mittelwert	78,79	87,85
	<i>N</i>	1168	602
	<i>Standardabweichung</i>	104,23	97,59

Tabelle 4: BNP und Hauptdiagnosen

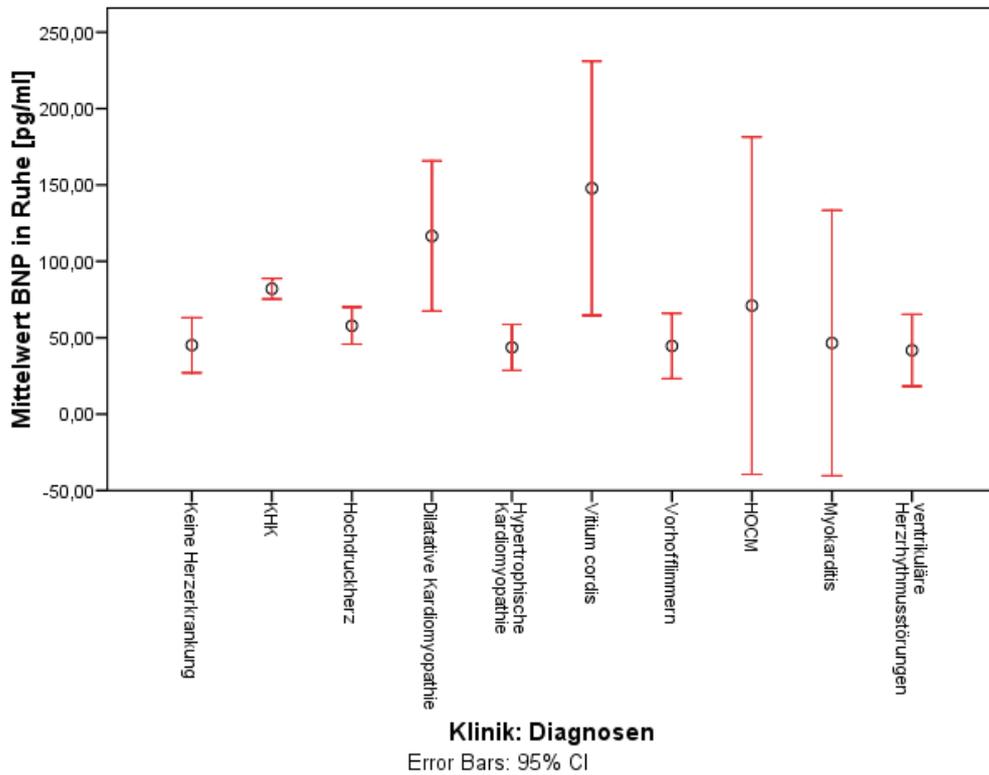


Abbildung 2: Hauptdiagnosen, BNP in Ruhe

Diagnosen	Geschlecht			
	Männlich		Weiblich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Keine Herzerkrankung	21	2,3	19	6,3
KHK	737	80,8	171	57
Hochdruckherz	54	5,9	45	15
Dilatative Kardiomyopathie	11	1,2	4	1,3
Hypertrophische Kardiomyopathie	31	3,4	18	6
Vitium cordis	14	1,6	21	7
Vorhofflimmern	5	0,5	3	1
HOCM	2	0,2	1	0,3
Myokarditis	6	0,7	1	0,3
Ventrikuläre Herzrhythmusstörungen	4	0,4	5	1,7

Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung Hauptdiagnosen und Geschlecht

In den Diagnosegruppen fanden sich zum Teil erhebliche Unterschiede in der Geschlechterverteilung. 80,8% der Männer hatten eine diagnostizierte KHK, während nur 57% der Frauen an einer KHK litten. Bei den Männern fand sich als zweithäufigste Diagnose das Hochdruckherz mit 5,9%, bei den Frauen ebenfalls mit 15%.

III.2. BNP unter Belastung

Insgesamt wurde bei 625 Patienten (51,6%) eine Messung der BNP Werte nach Belastung vorgenommen. Bei 587 Patienten (48,4%) konnte wegen vorhandener Kontraindikationen (siehe Methoden) keine Belastung vorgenommen werden. 610 der Patienten wurden einer Belastung mittels Ergometrie unterzogen, 14 erhielten ein Belastungsecho und ein Patient eine Spiroergometrie.

Bei der Betrachtung der BNP-Werte der mittels Ergometrie belasteten Patienten konnte ein Mittelwert der BNP-Werte in Ruhe von 72,0448pg/ml gemessen werden, unter Belastung betrug der BNP-Mittelwert 85,7121pg/ml. Dies entspricht einem Anstieg von 13,6673pg/ml oder 9,85% unter Belastung.

BNP und Belastung		BNP in Ruhe [pg/ml]	BNP unter Belastung [pg/ml]
Ergometrie	<i>Mittelwert</i>	72,0448	85,7121
	<i>N</i>	607	610
	<i>Standardabweichung</i>	78,62722	94,29808

Tabelle 6: BNP und Belastung

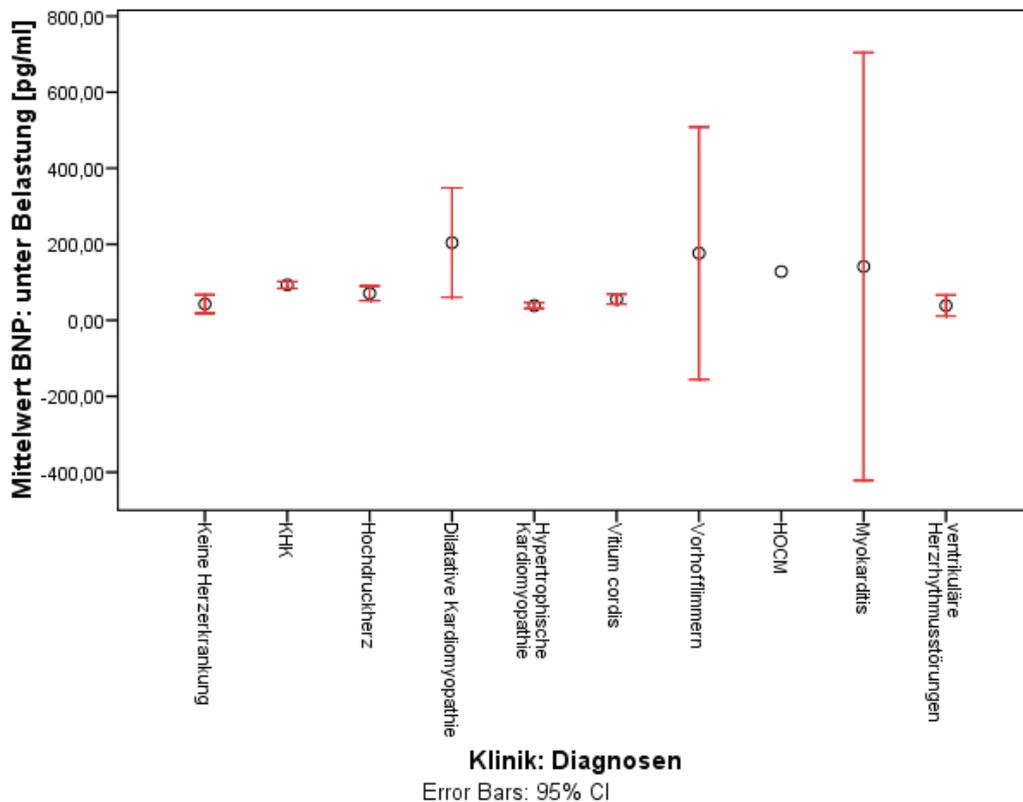


Abbildung 3: Hauptdiagnosen, BNP unter Belastung [pg/ml]

Ergometrie

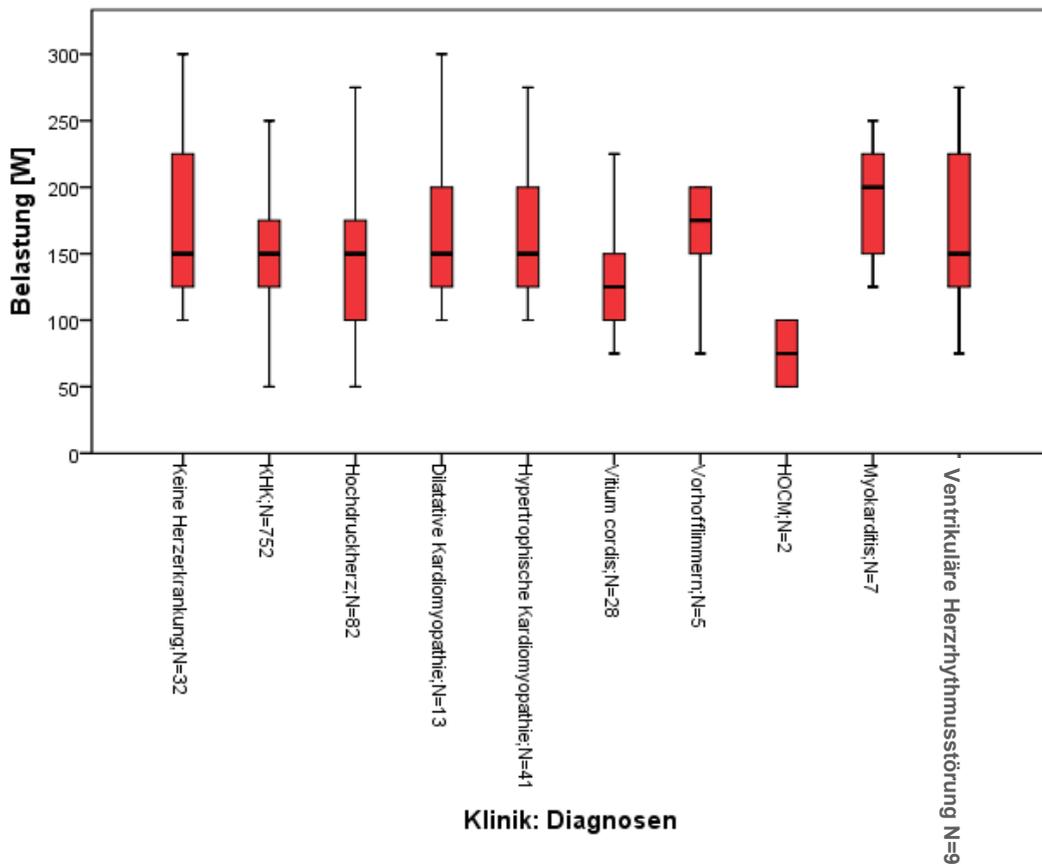


Abbildung 4: Ergometrie, Belastungsmaximum [W]

Die Patienten der verschiedenen Diagnosegruppen erreichten unterschiedliche Belastungsmaxima. Diese unterschieden sich zwischen den Gruppen mit $p=0,000$ signifikant.

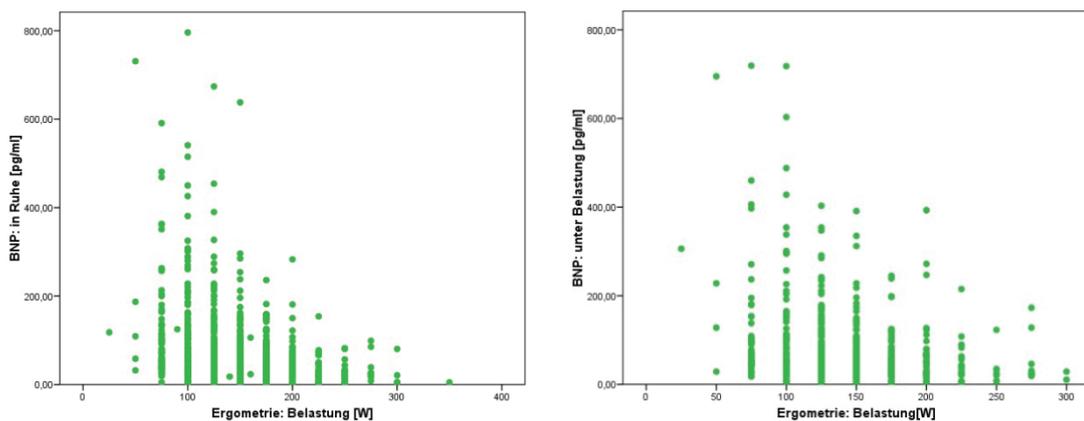


Abbildung 5: Ergometrie, Belastung in Watt [W]

Man erkennt deutlich, dass die BNP-Werte sowohl in Ruhe als auch unter Belastung auffällig niedriger sind bei den Patienten, die eine höhere Belastung erreichten.

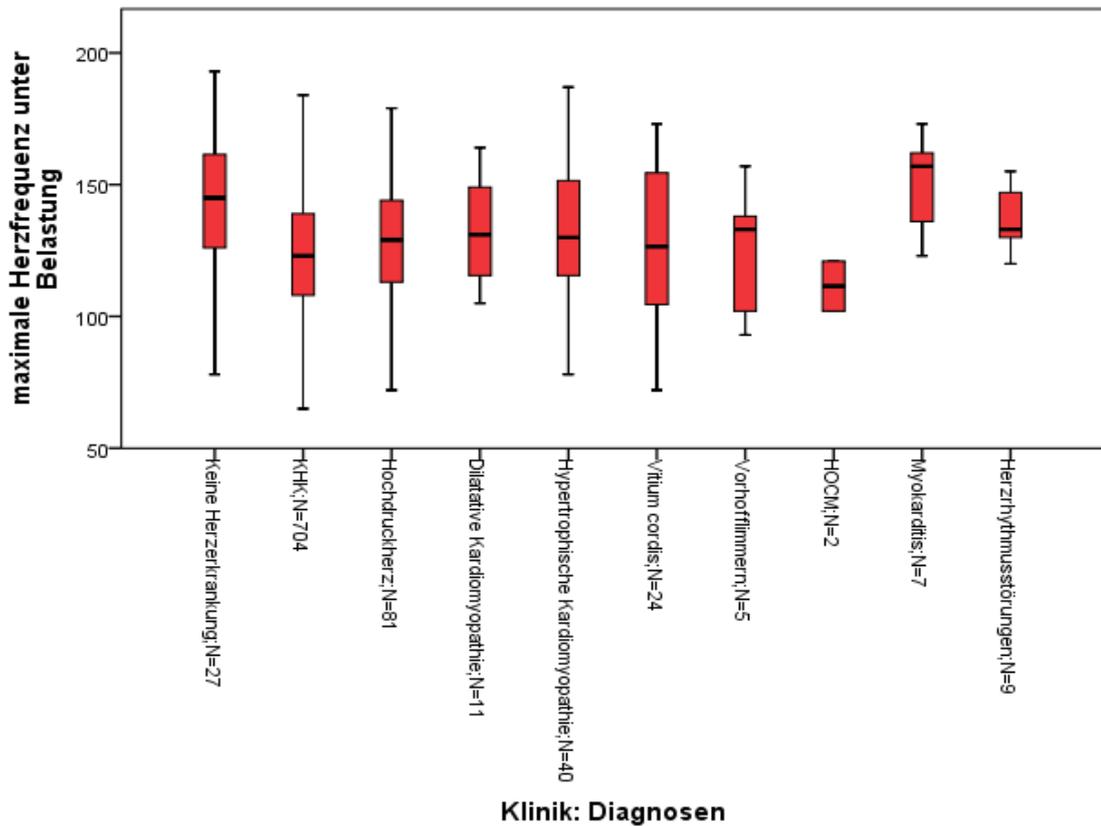


Abbildung 6: Ergometrie, maximale Herzfrequenz unter Belastung [s/min]

Die maximal erreichte Herzfrequenz unter Belastung unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Demnach war die Belastbarkeit bzw. die Ausbelastung in den verschiedenen Gruppen vergleichbar.

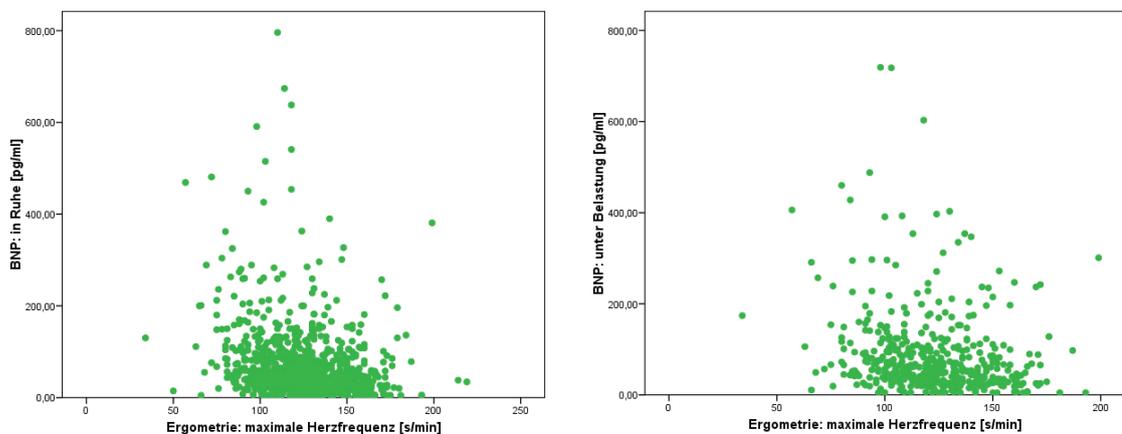


Abbildung 7: Ergometrie, maximale Herzfrequenz [s/min]

Es zeigte sich keine Abhängigkeit der BNP-Werte von der gemessenen maximalen Herzfrequenz.

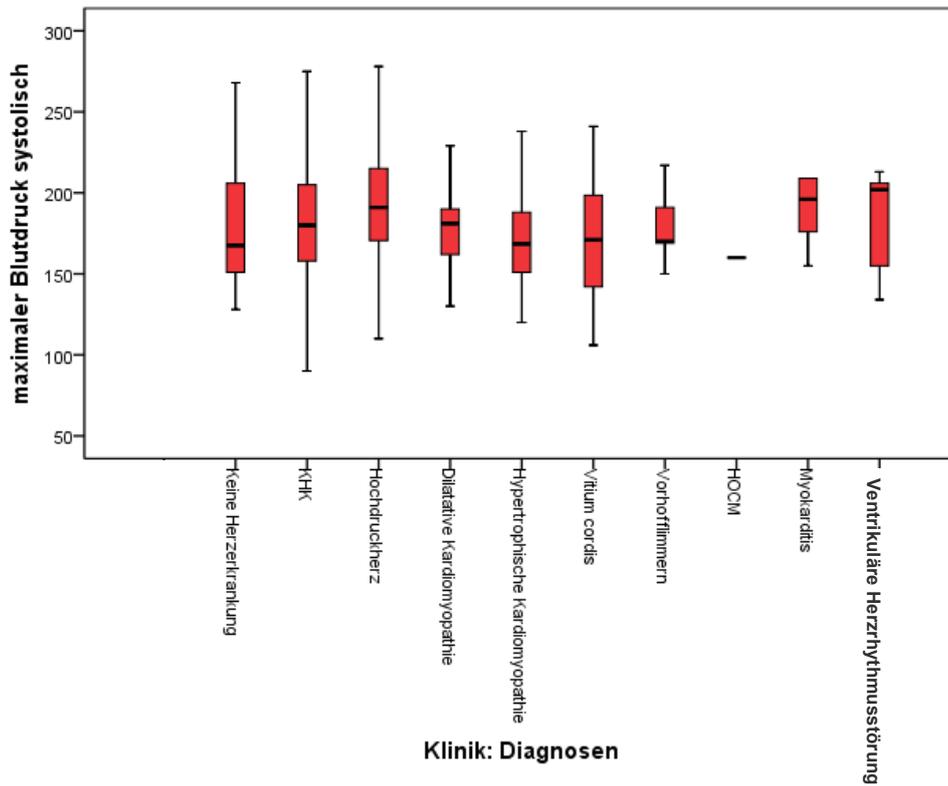


Abbildung 8: Ergometrie, maximaler systolischer Blutdruck [mmHg]

Die maximal erreichten systolischen Blutdruckwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

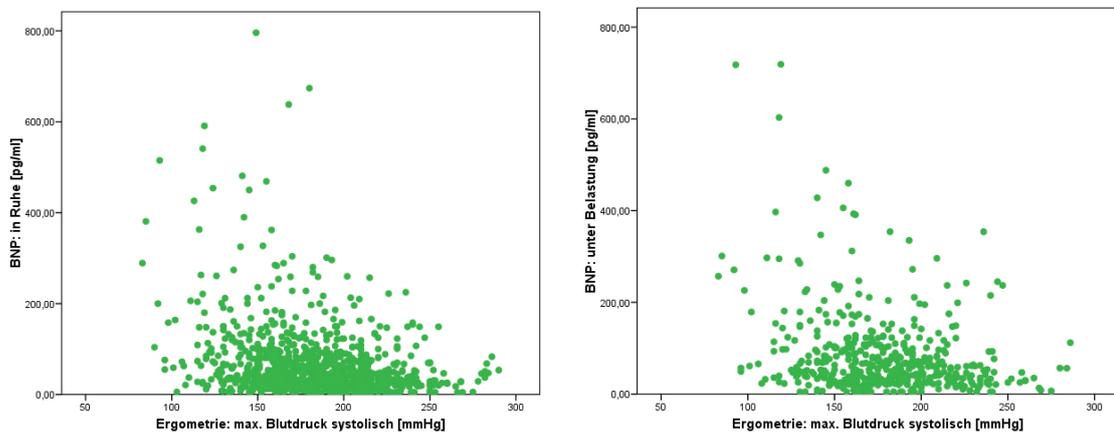


Abbildung 9: Ergometrie, maximaler systolischer Blutdruck [mmHg]

Die gemessenen BNP-Werte zeigten einen tendenziellen Abfall mit steigenden systolischen Blutdruckwerten.

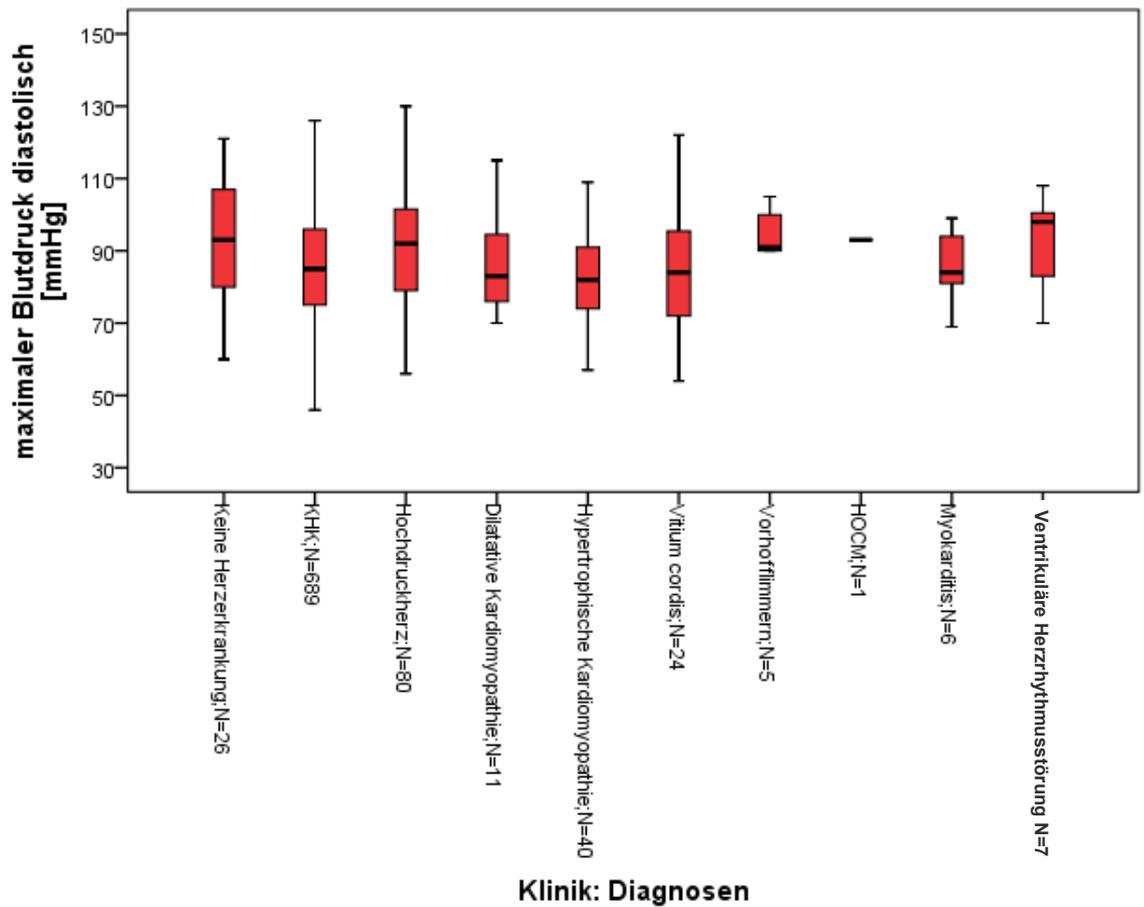


Abbildung 10: Ergometrie, maximaler diastolischer Blutdruck [mmHg]

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei der Messung der maximalen diastolischen Blutdruckwerte.

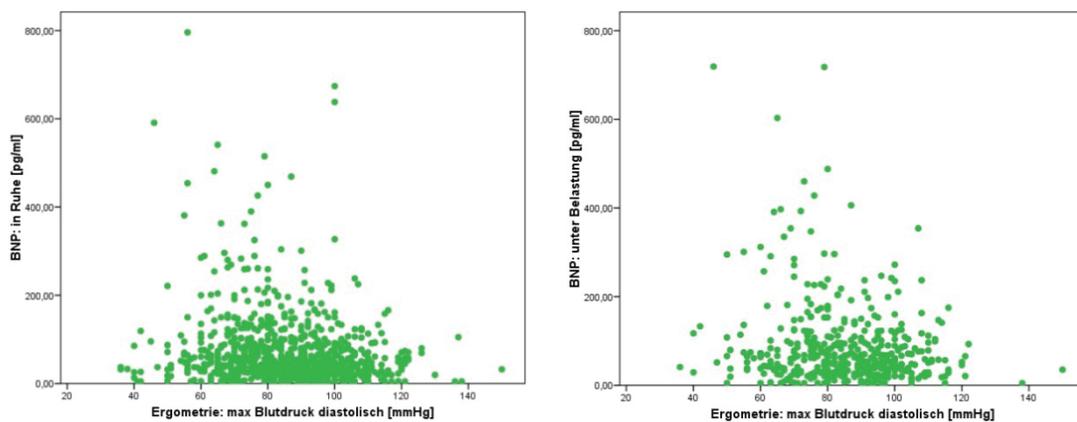


Abbildung 11: Ergometrie, maximaler diastolischer Blutdruck [mmHg]

III.3. Weitergehende kardiologische Diagnostik

Um eine genauere Klassifizierung der Patienten zu erreichen, erfasste ich zusätzliche kardiologische Untersuchungsergebnisse.

Echokardiographie

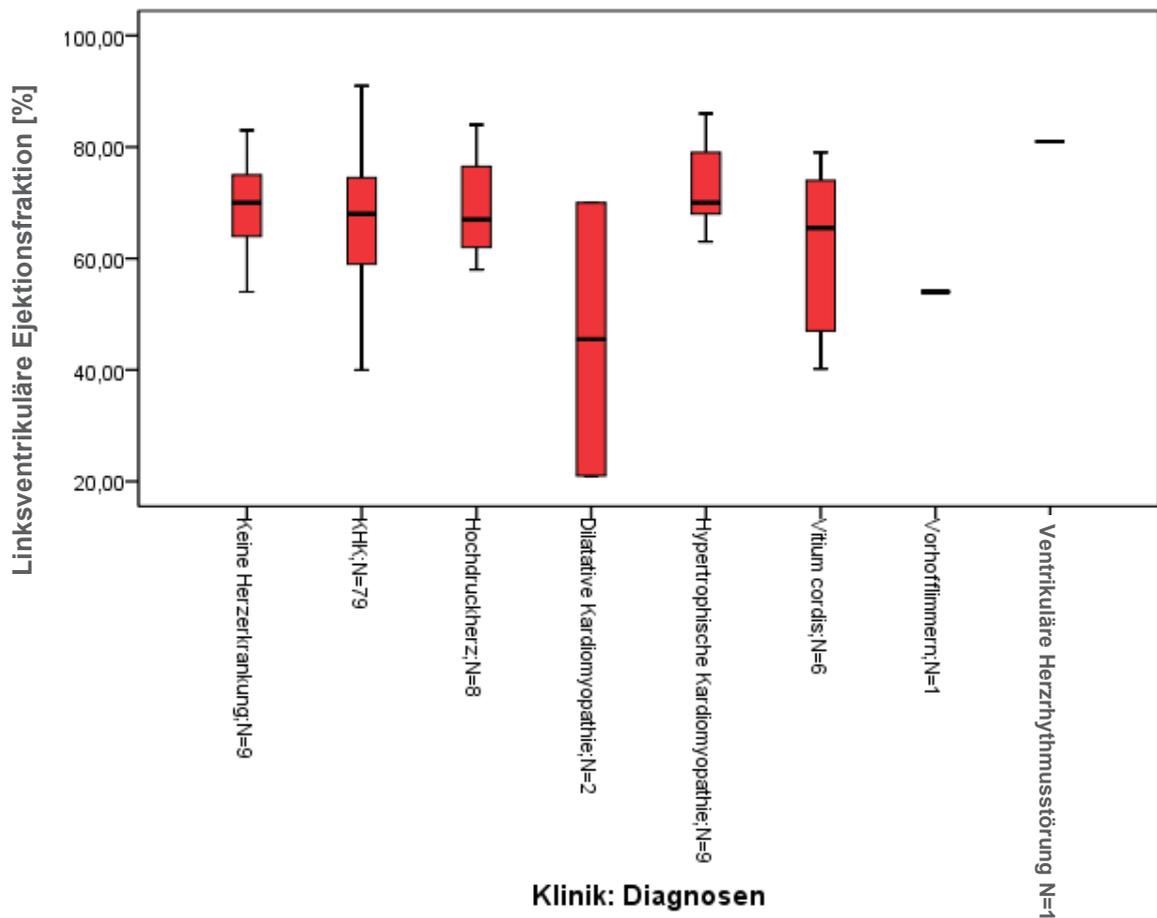


Abbildung 12: Echokardiographie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]

Die Unterschiede in der Ejektionsfraktion [%] zeigten sich zwischen den einzelnen Gruppen nicht signifikant.

Die höchsten Werte erreichte die Gruppe ohne beschriebene Herzerkrankung mit 69,56%, die geringsten Werte die Gruppe der Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie mit 45,50%.

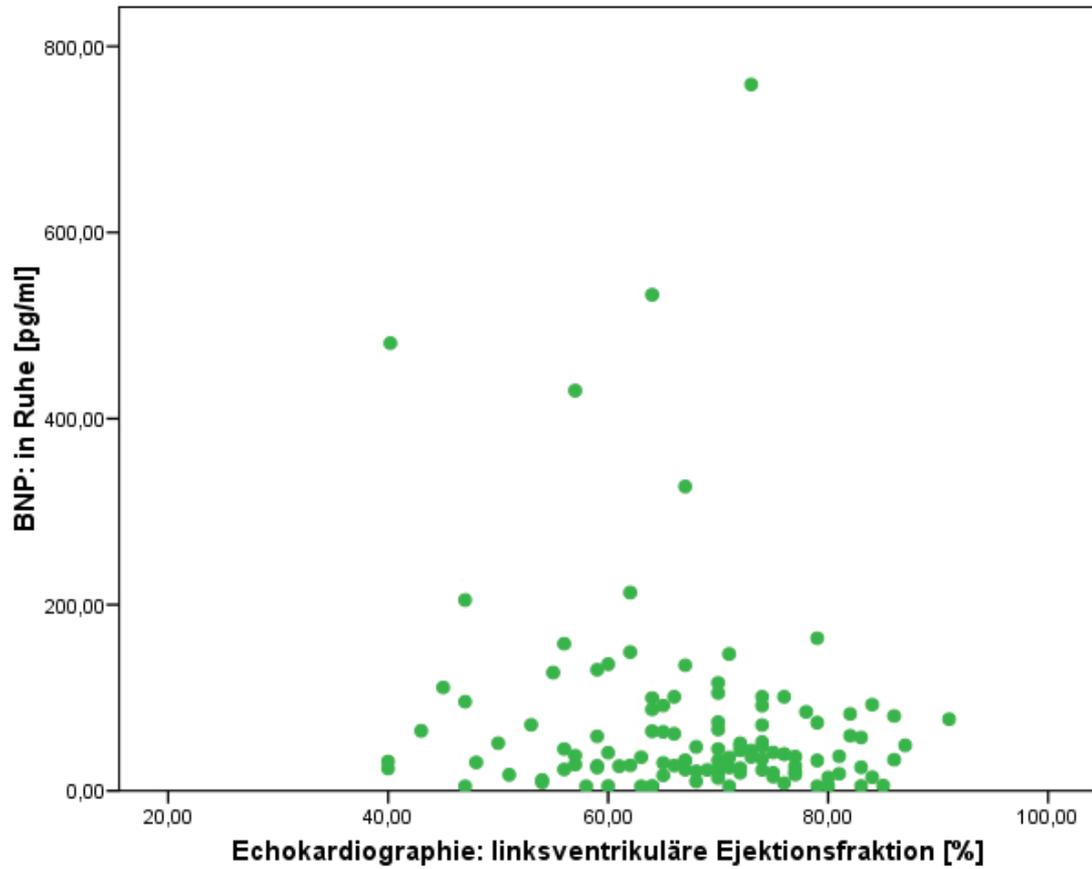


Abbildung 13: Echokardiographie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]

Es zeigten sich niedrigere BNP-Werte in Ruhe mit höherer Ejektionsfraktion.

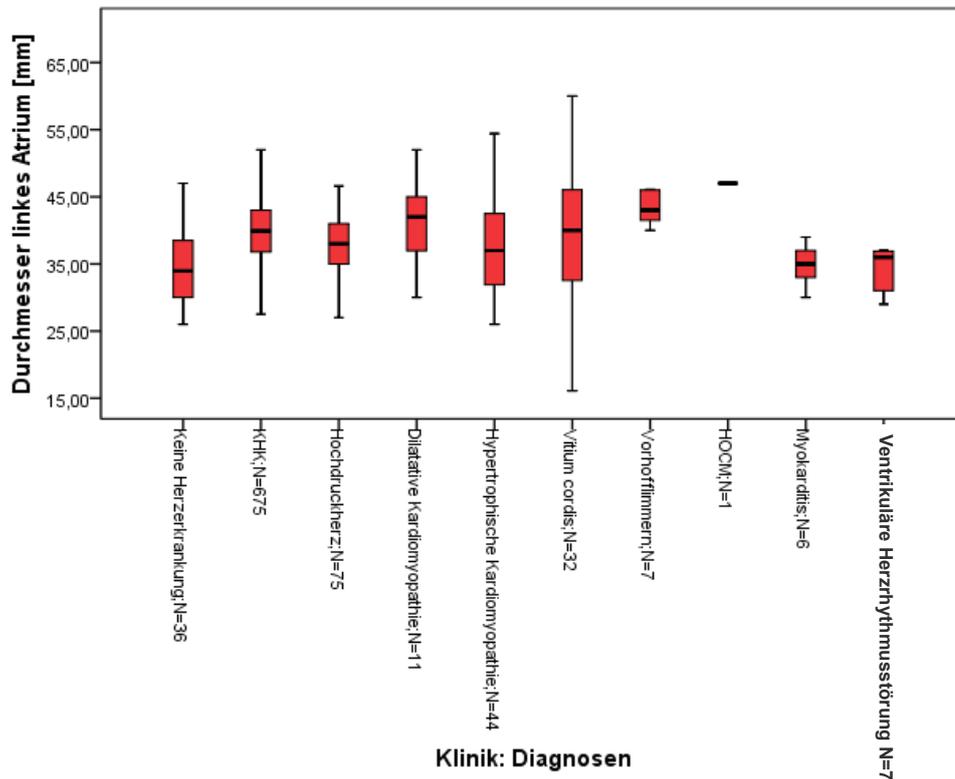


Abbildung 14: Echokardiographie, Durchmesser linkes Atrium [mm]

In Bezug auf den linksatrialen Durchmesser unterschieden sich die einzelnen Diagnosegruppen mit $p=0,000$ signifikant. Den größten Durchmesser wiesen die Patienten der Diagnosegruppe Vorhofflimmern mit 41,59mm auf. Der geringste Durchmesser fand sich in der Gruppe ventrikuläre Herzrhythmusstörungen mit 33,97mm.

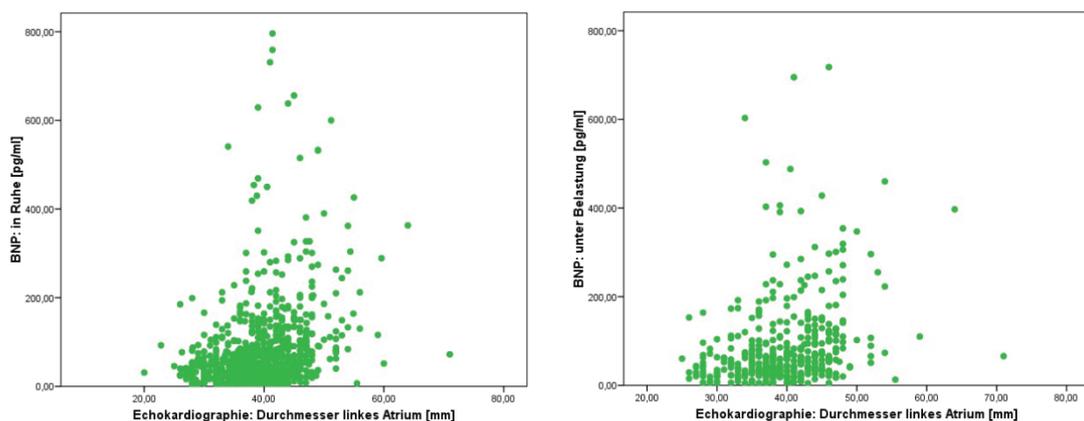


Abbildung 15: Echokardiographie, Durchmesser linkes Atrium [mm]

Ein erweiterter linker Vorhof war mit erhöhten BNP-Werten, sowohl in Ruhe als auch unter Belastung assoziativ.

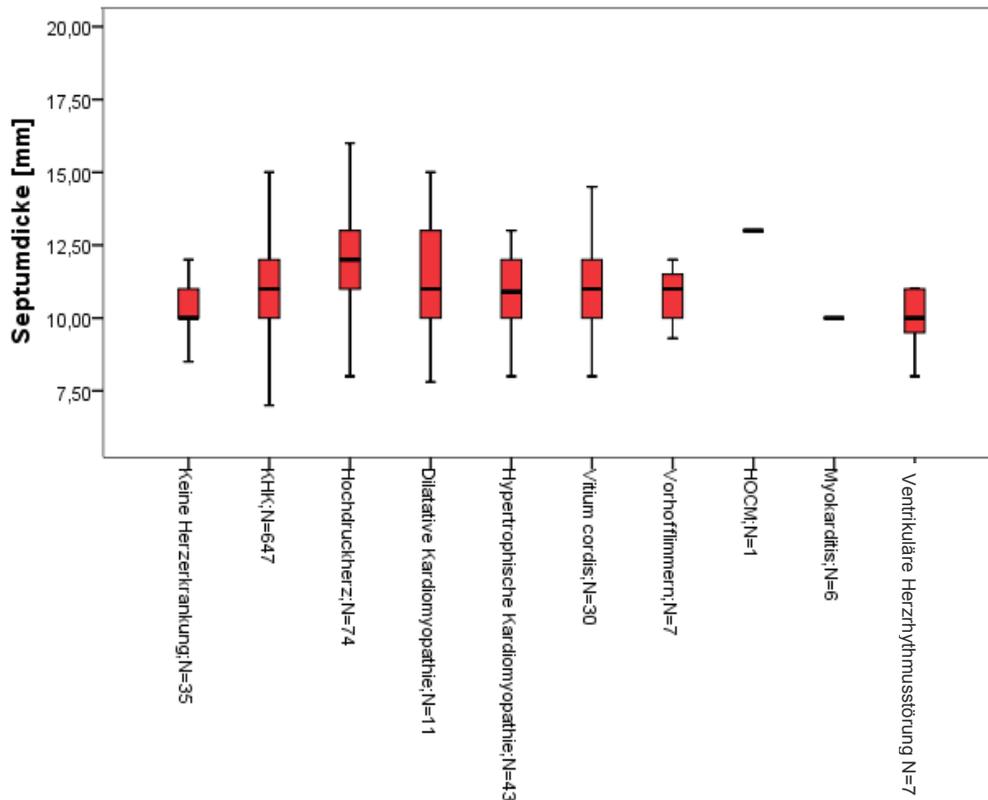


Abbildung 16: Echokardiographie, Septumdicke [mm]

Die Dicke des interventrikulären Septums unterschied sich zwischen den einzelnen Gruppen mit $p=0,001$ signifikant.

Dabei wiesen die Patienten mit der Hauptdiagnose Hochdruckherz die größten Dickenverhältnisse mit 11,87mm auf, die Patienten mit der Hauptdiagnose Myokarditis mit 10,08mm die geringsten Werte auf.

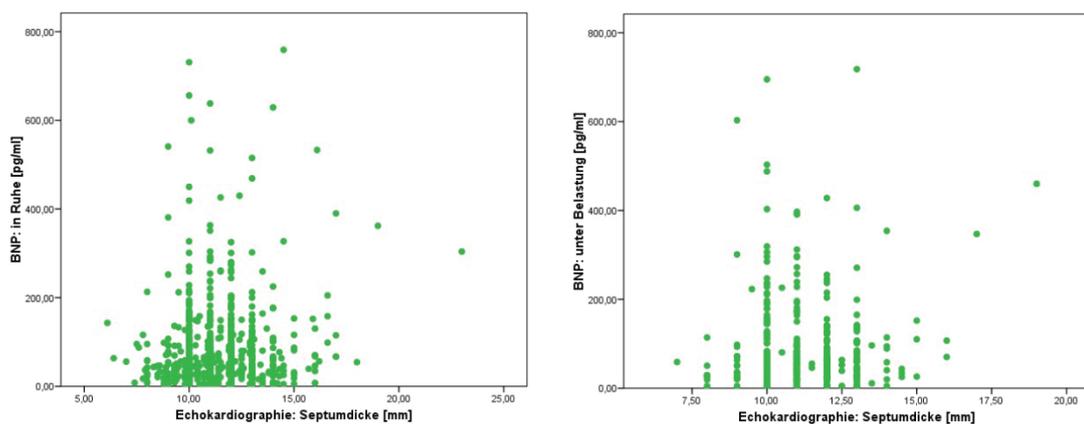


Abbildung 17: Echokardiographie, Septumdicke [mm]

Die Auswertung der BNP-Werte in Ruhe und unter Belastung zeigte sich nicht deutlich verändert bei erhöhten oder verminderten Werten der Septumdicke.

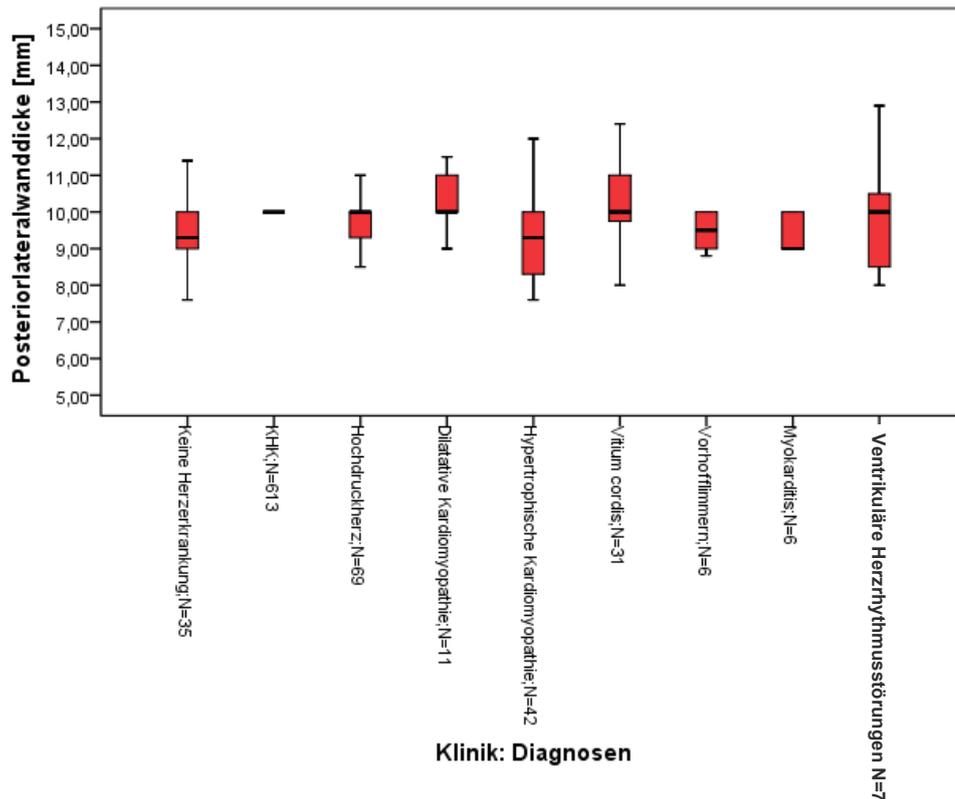


Abbildung 18: Echokardiographie, Posteriorlateralwanddicke [mm]

Die Posteriorlateralwanddicke unterschied sich zwischen den einzelnen Diagnosegruppen mit $p=0,000$ signifikant.

Den größten Durchmesser zeigte die Gruppe Vitium cordis mit 11,23mm, den geringsten Durchmesser die Gruppe ohne diagnostizierte Herzerkrankung mit 9,26mm.

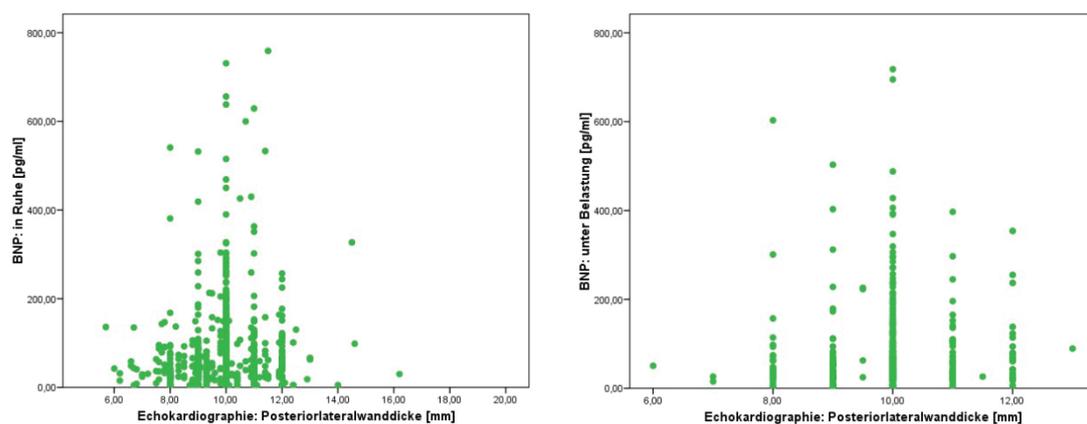


Abbildung 19: Echokardiographie, Posteriorlateralwanddicke [mm]

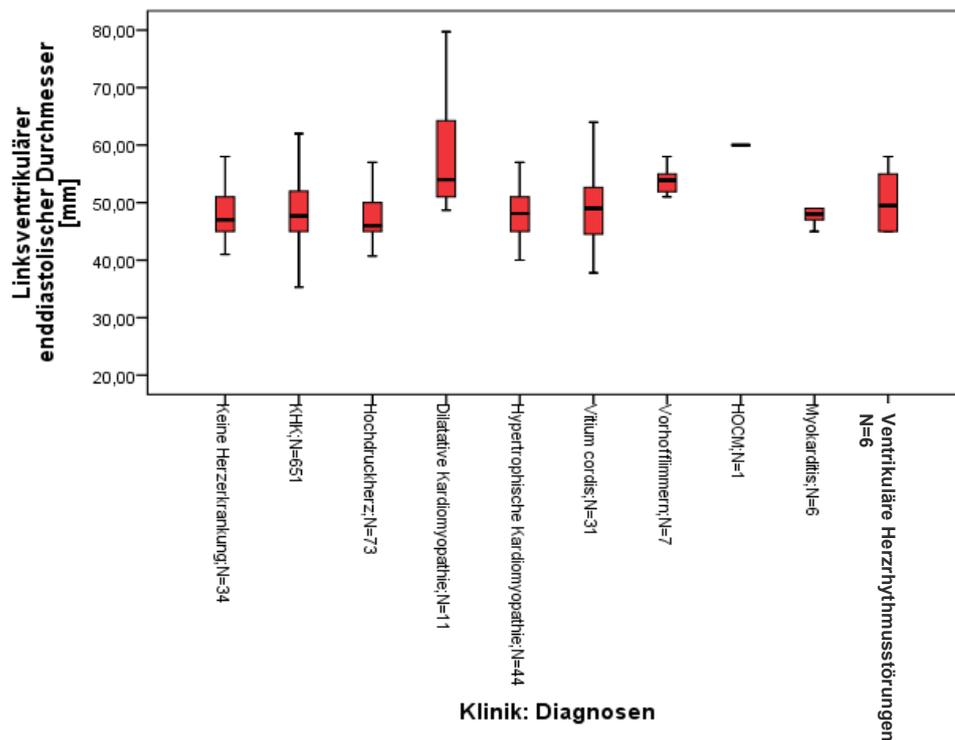


Abbildung 20: Echokardiographie, Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser [mm]

Der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser unterschied sich mit $p=0,000$ signifikant.

Die größten Werte zeigte die Gruppe mit der Hauptdiagnose dilatative Kardiomyopathie mit 57,95mm, die kleinsten Durchmesser die Gruppe mit der Hauptdiagnose Hochdruckherz mit 47,58mm.

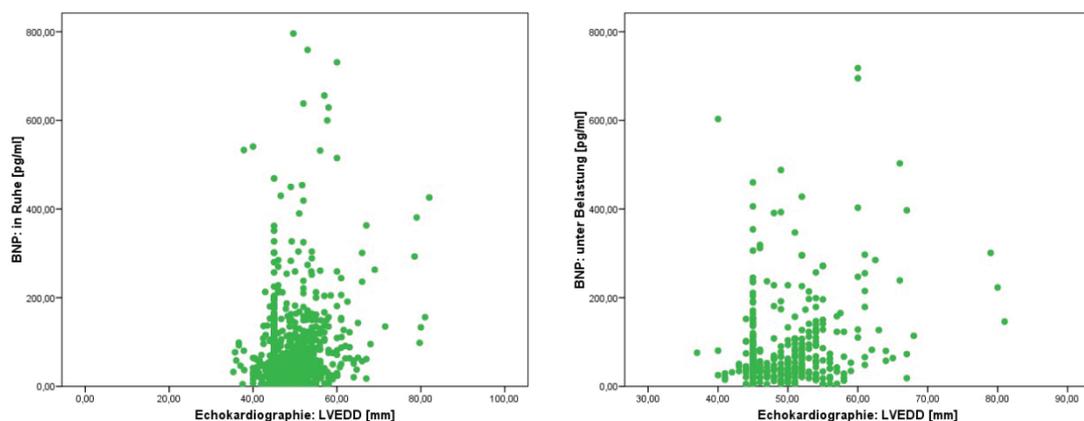


Abbildung 21: Echokardiographie, Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser [mm]

Es zeigte sich kein direkter Zusammenhang der BNP-Werte mit dem linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser.

24 - Stunden - Blutdruckmessung

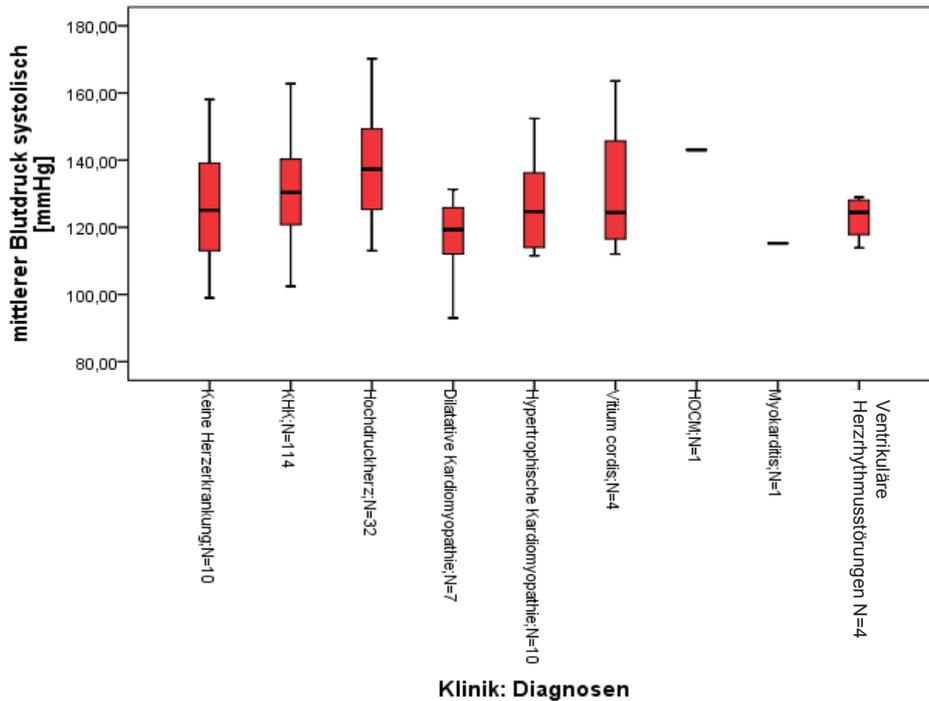


Abbildung 22: 24-Stunden- Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck systolisch [mmHg]

Die über 24 Stunden gemittelten systolischen Blutdruckwerte unterschieden sich zwischen den einzelnen Hauptdiagnosen nicht signifikant. Die höchsten Werte zeigten sich in der Gruppe Hochdruckherz mit 137,63mmHg, die niedrigsten Werte in der Gruppe dilatative Kardiomyopathie mit 117,06mmHg. Die BNP-Werte zeigten keine deutlichen Veränderungen unter Betrachtung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte.

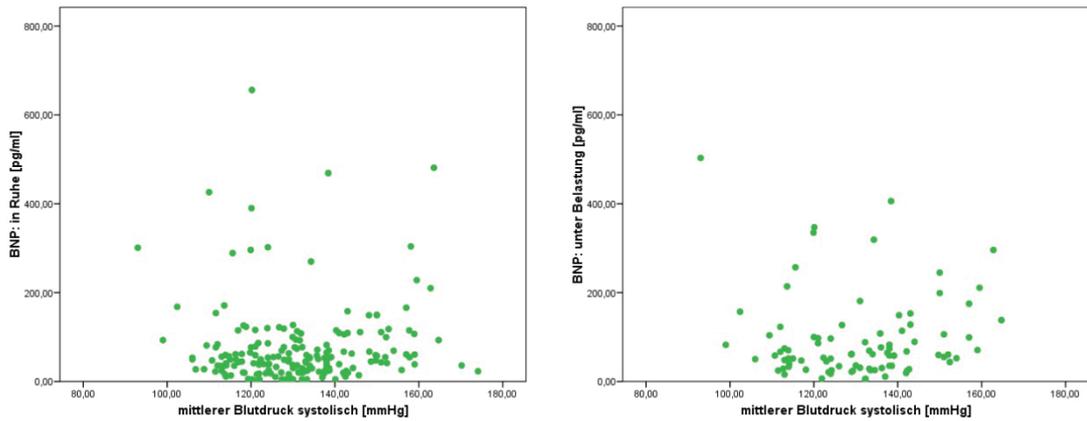


Abbildung 23: 24-Stunden-Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck systolisch [mmHg]

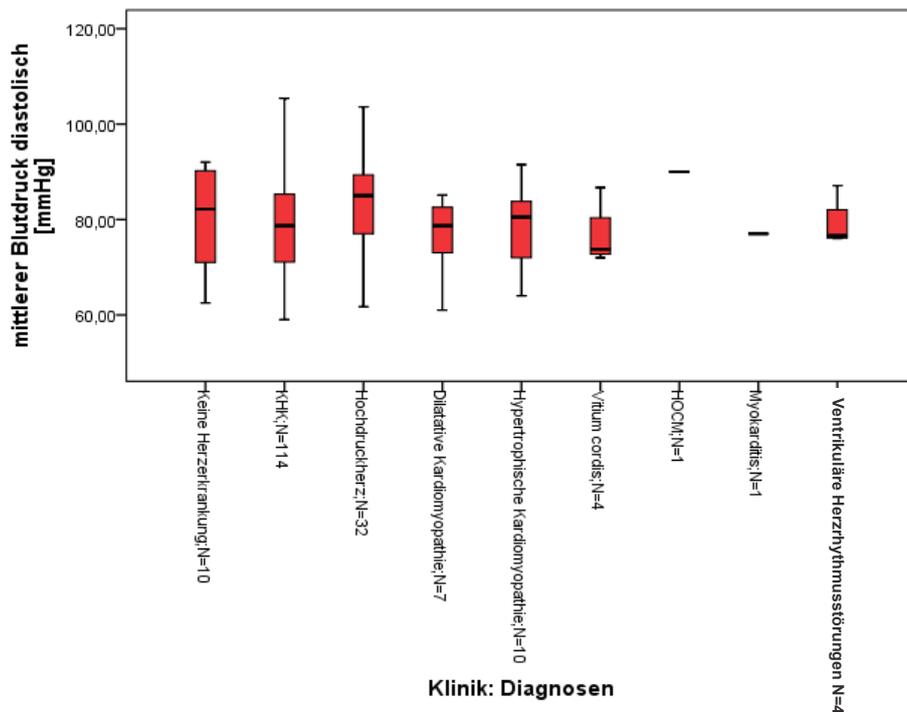


Abbildung 24: 24-Stunden-Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck diastolisch [mmHg]

Ebenso wiesen die diastolischen Blutdruckwerte keinen signifikanten Unterschied auf. Die höchsten Werte fanden sich in der Diagnosegruppe Hochdruckherz mit 84,36mmHg, die höchsten Werte in der Gruppe Vitium cordis mit 76,55mmHg.

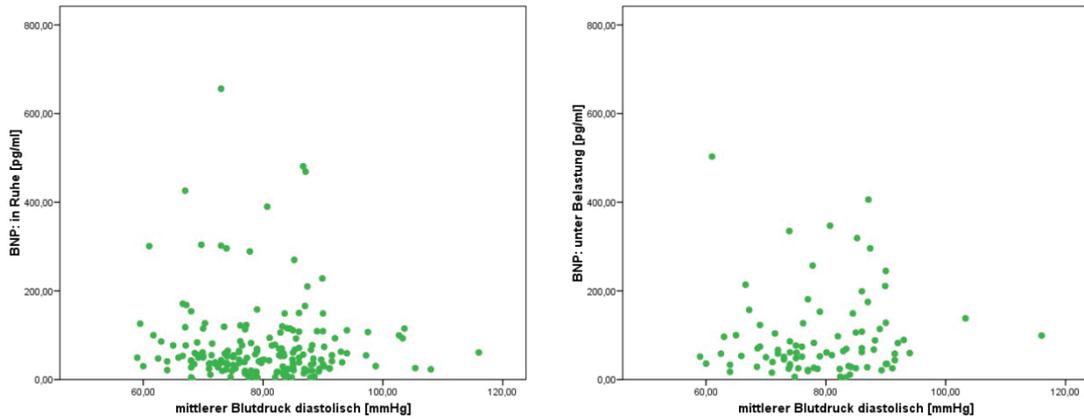


Abbildung 25: 24-Stunden-Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck diastolisch [mmHg]

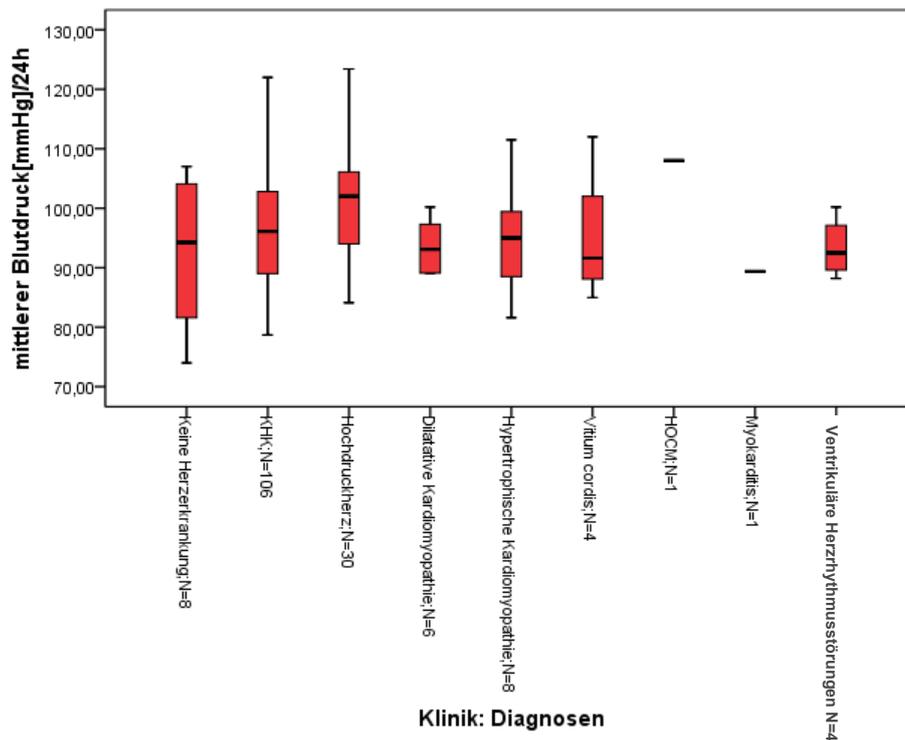


Abbildung 26: 24-Stunden-Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck/24Stunden [mmHg]

Die Blutdruckmittelwerte über 24 Stunden unterschieden sich nicht signifikant. Die Patienten mit der Diagnose Hochdruckherz zeigten die höchsten Werte mit 101,91mmHg, die niedrigsten Werte die Patienten mit der Diagnose dilatative Kardiomyopathie mit 90,97mmHg.

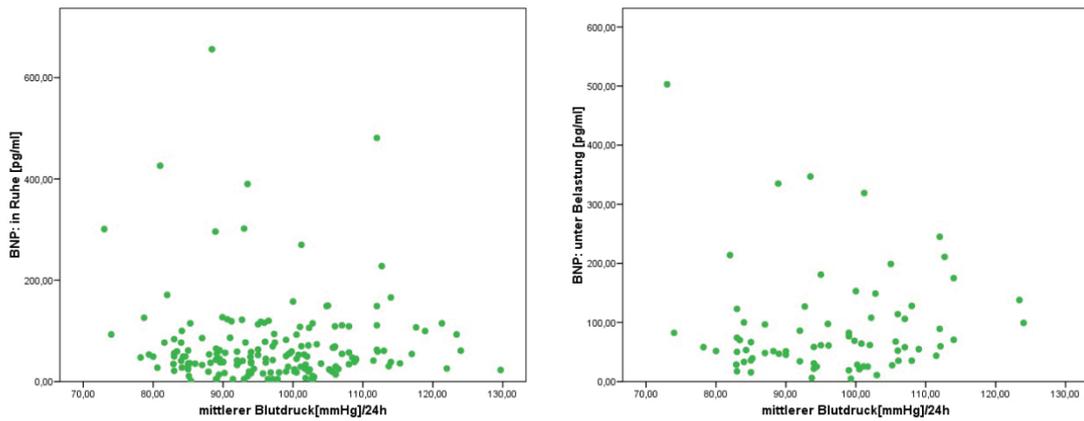


Abbildung 27: 24-Stunden-Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck/24Stunden [mmHg]

Die mittleren Blutdruckwerte waren nicht mit den bestimmten BNP-Werten assoziiert.

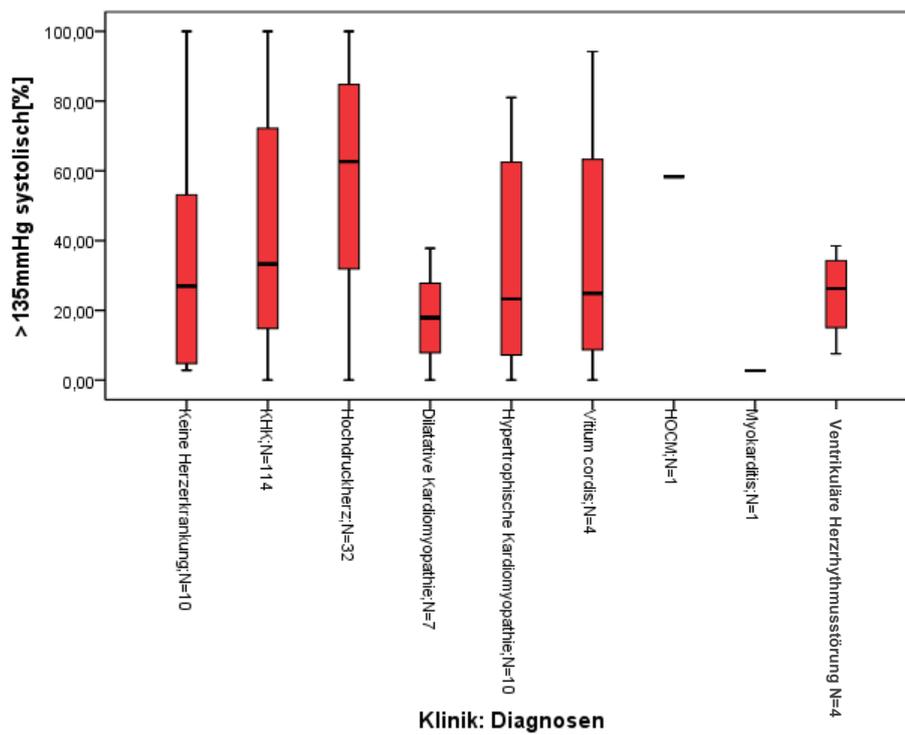
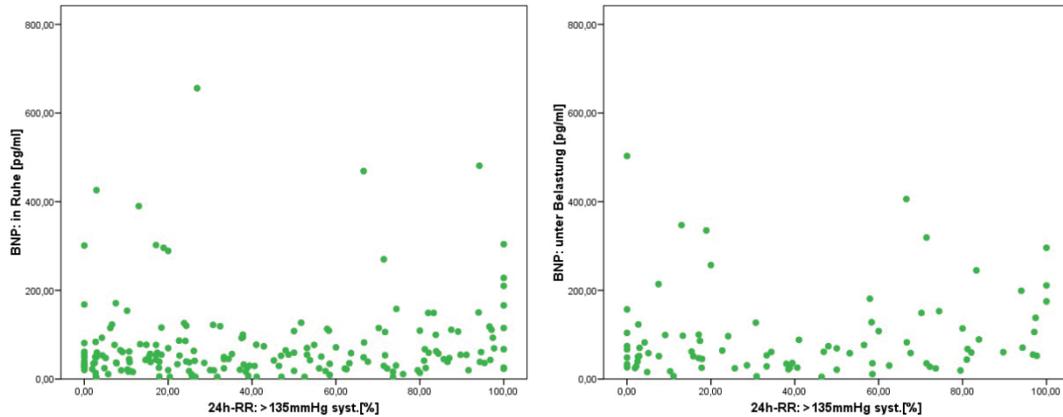


Abbildung 28: 24-Stunden-Blutdruckmessung,

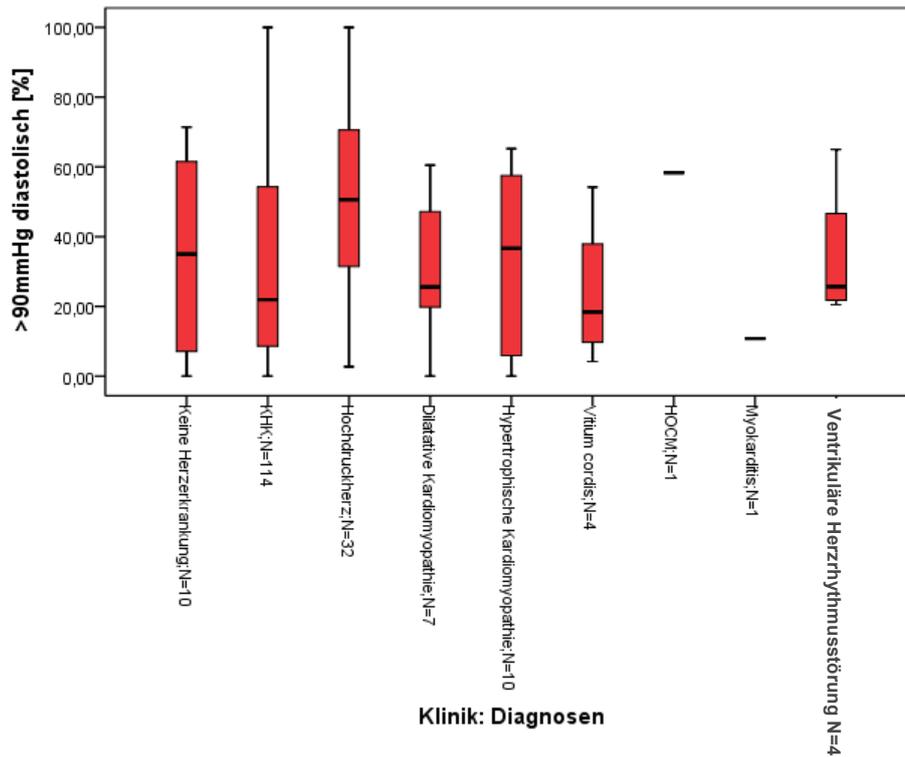
Prozentsatz der systolischen Blutdruckwerte über 135mmHg / 24 Stunden

Die Patienten mit der Hauptdiagnose Hochdruckherz zeigten die höchste Anzahl an Blutdruckwerten über 135mmHg systolisch (56,97 %), die geringste Anzahl zeigten die Patienten der Hauptdiagnose dilatative Kardiomyopathie mit 18,13 %.



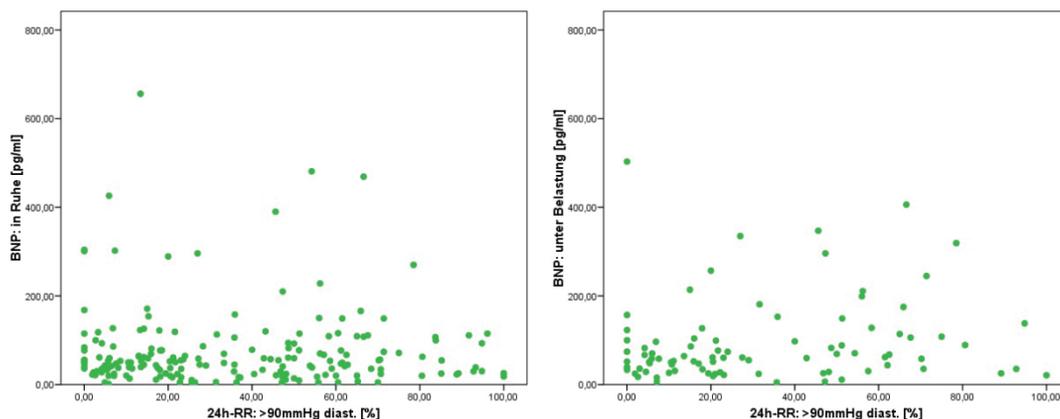
**Abbildung 29: 24-Stunden-Blutdruckmessung,
Prozentsatz der systolischen Blutdruckwerte über 135mmHg / 24 Stunden**

Es zeigte sich kein linearer Zusammenhang zwischen dem Anteil der erhöhten Blutdruckwerte und den ermittelten BNP-Werten. Bei erhöhten Blutdruckwerten konnte ein tendenzieller Anstieg der BNP-Werte unter Belastungsbedingungen dargestellt werden.



**Abbildung 30: 24-Stunden-Blutdruckmessung,
Prozentsatz der diastolischen Blutdruckwerte über 90mmHg / 24 Stunden**

Die Patienten mit der Hauptdiagnose Hochdruckherz wiesen die höchste Anzahl an Blutdruckwerten über 90mmHg diastolisch auf (51,22%), die geringste Anzahl zeigten die Patienten der Hauptdiagnose dilatative Kardiomyopathie mit 31,43%.



**Abbildung 31: 24-Stunden-Blutdruckmessung,
Prozentsatz der diastolischen Blutdruckwerte über 90mmHg / 24 Stunden**

Ebenso wie bei den systolischen Werten zeigte sich auch bei den prozentual über 90mmHg erhöhten diastolischen Werten ein tendenzieller Anstieg der BNP-Werte unter Belastung.

Herzkatheteruntersuchung

Bei 853 Patienten wurde aus klinischer Indikation im Rahmen des stationären Aufenthaltes eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt.

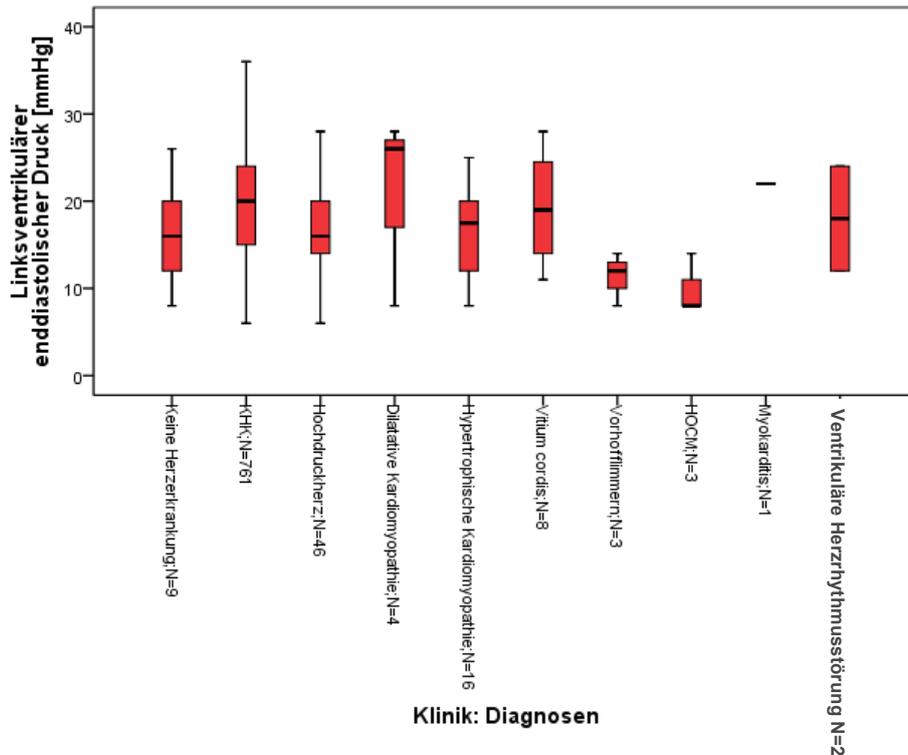


Abbildung 32: Linksherzkatheter, linksventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg]

Der linksventrikuläre enddiastolische Druck unterschied sich in den einzelnen Diagnosegruppen nicht signifikant. Die höchsten Werte zeigten sich in der Gruppe dilatative Kardiomyopathie mit 22mmHg, die geringsten Werte in der Gruppe hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie mit 10mmHg.

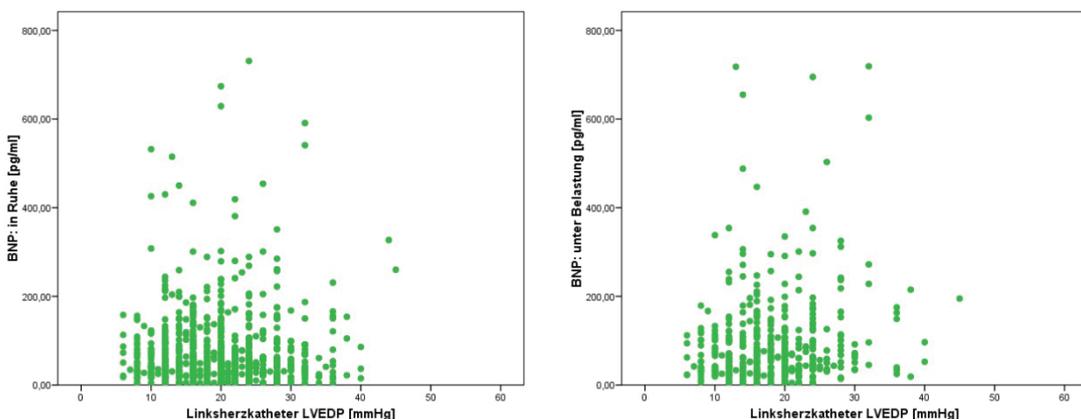


Abbildung 33: Linksherzkatheter, linksventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg]

Die BNP-Werte zeigten einen leichten Anstieg mit zunehmenden linksventrikulären enddiastolischen Druckwerten.

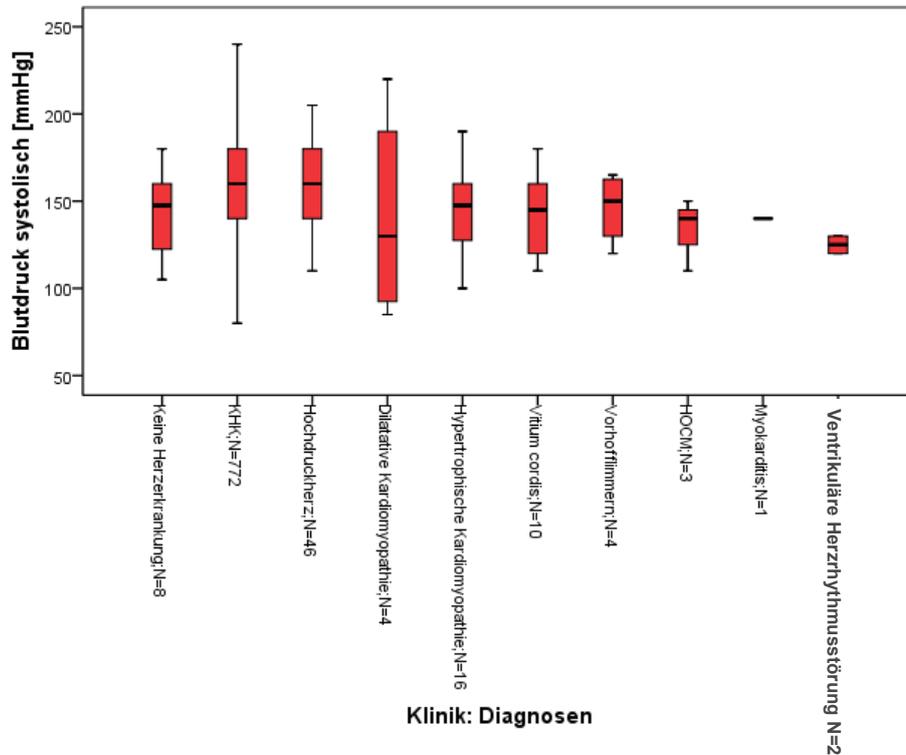


Abbildung 34: Linksherzkatheter, systolischer Blutdruck [mmHg]

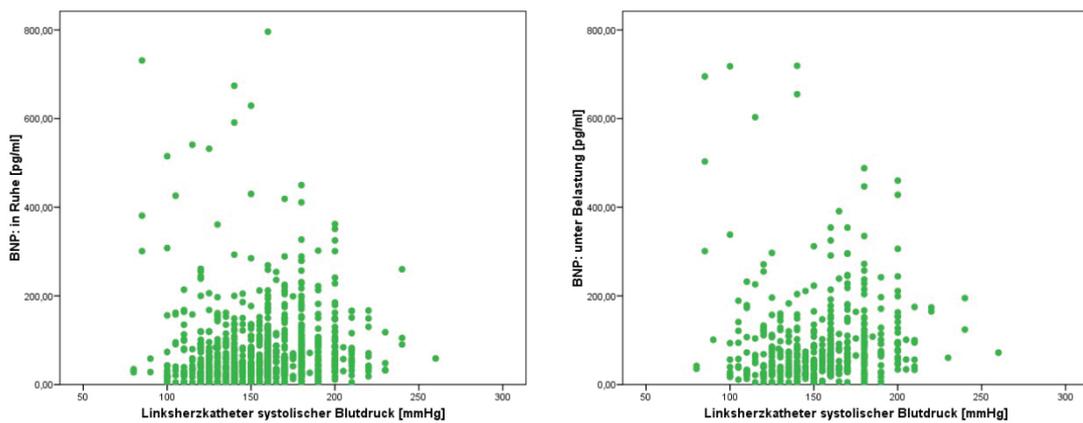


Abbildung 35: Linksherzkatheter, systolischer Blutdruck [mmHg]

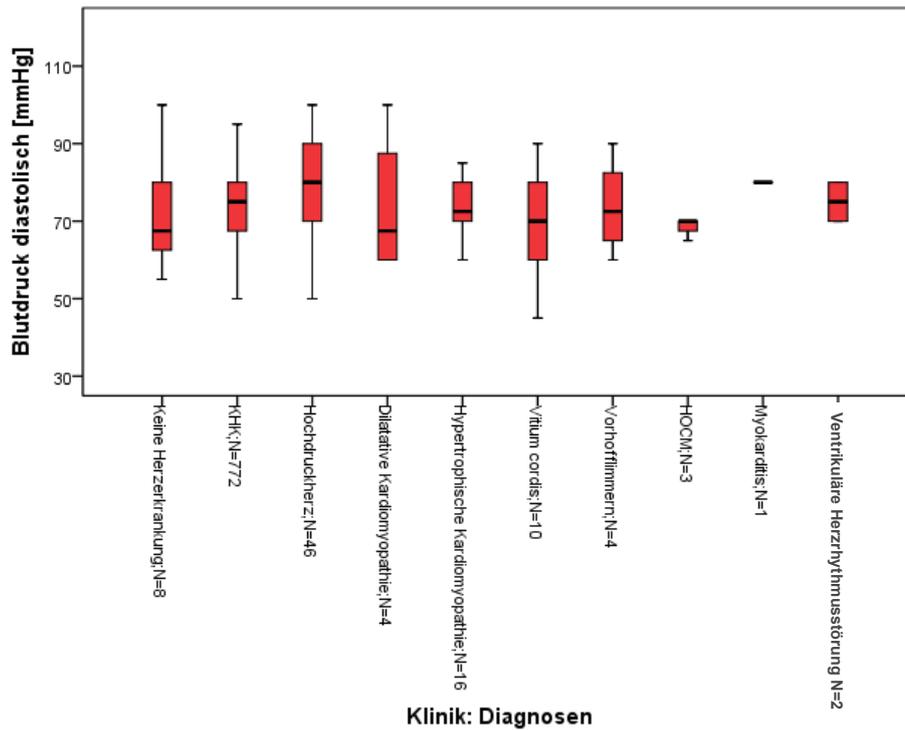


Abbildung 36: Linksherzkatheter, diastolischer Blutdruck [mmHg]

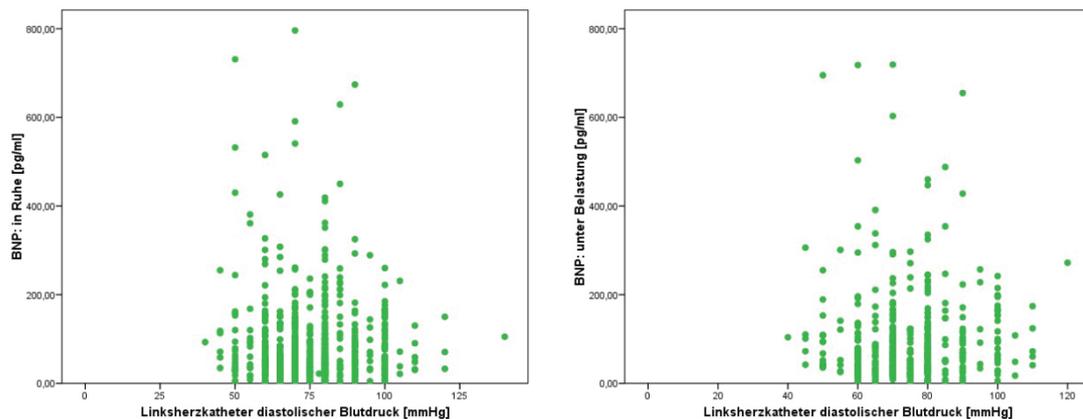


Abbildung 37: Linksherzkatheter, diastolischer Blutdruck [mmHg]

Die gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte erwiesen sich nicht als signifikant unterschiedlich zwischen den Diagnosegruppen.

Die höchsten Werte zeigten sich in der Gruppe Hochdruckherz mit 160,87mmHg systolisch und 78,37mmHg diastolisch.

Die niedrigsten systolischen Werte zeigten sich in der Gruppe ventrikuläre Herzrhythmusstörungen mit 125,00mmHg, die niedrigsten diastolischen Werte in der Gruppe hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie mit 68,33mmHg.

Die BNP-Werte zeigten einen tendenziellen Anstieg mit zunehmendem systolischem und diastolischem Druck sowohl in Ruhe als auch unter Belastung.

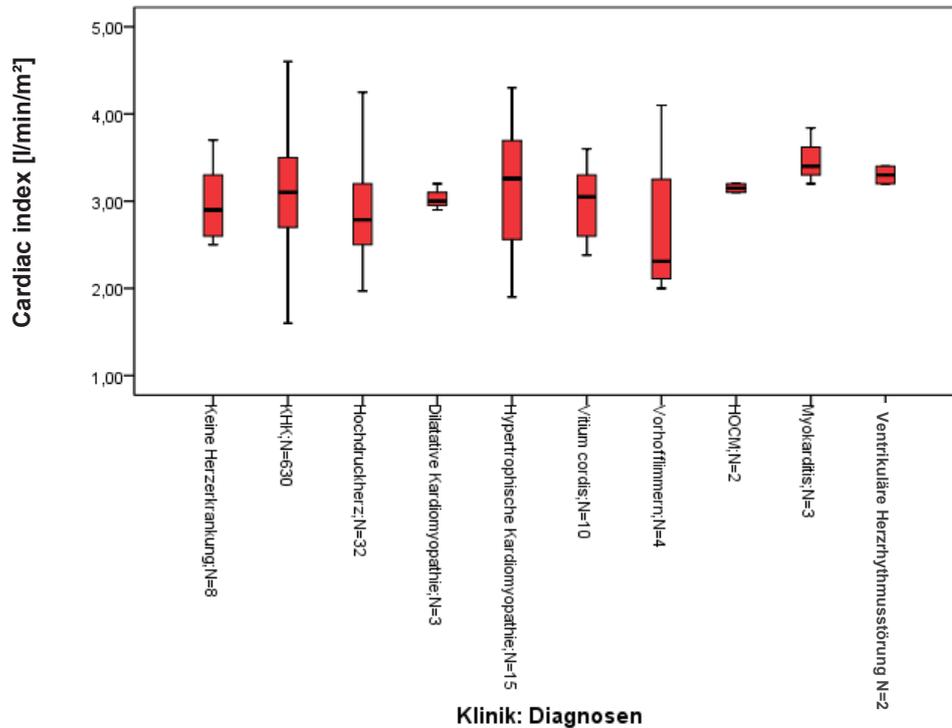


Abbildung 38: Linksherzkatheter, Cardiac Index [l/min/m²]

Der Cardiac Index erreichte die höchsten Werte in der Gruppe Myokarditis mit 3,48 l/min/m², die geringsten Werte in der Gruppe Vorhofflimmern mit 2,6800 l/min/m². Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant.

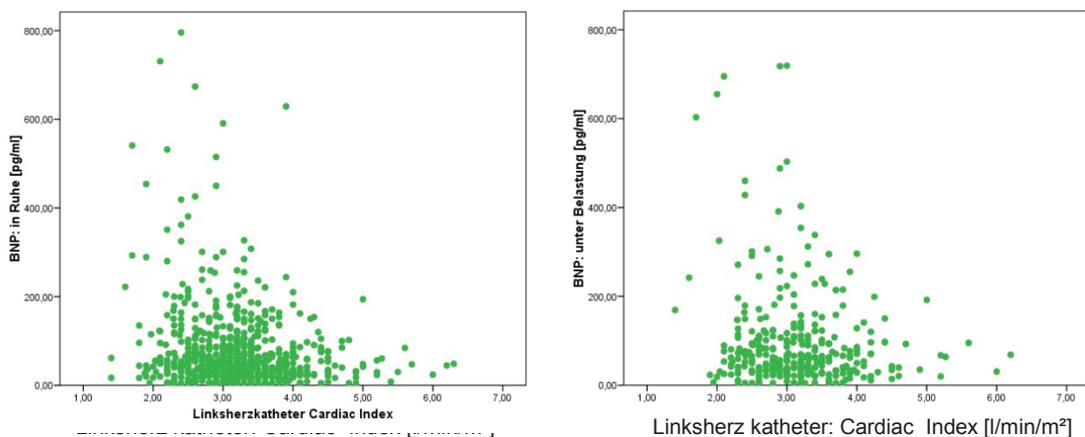


Abbildung 39: Linksherzkatheter, Cardiac Index [l/min/m²]

Die BNP-Werte zeigten einen tendenziellen Abfall mit zunehmendem Cardiac Index.

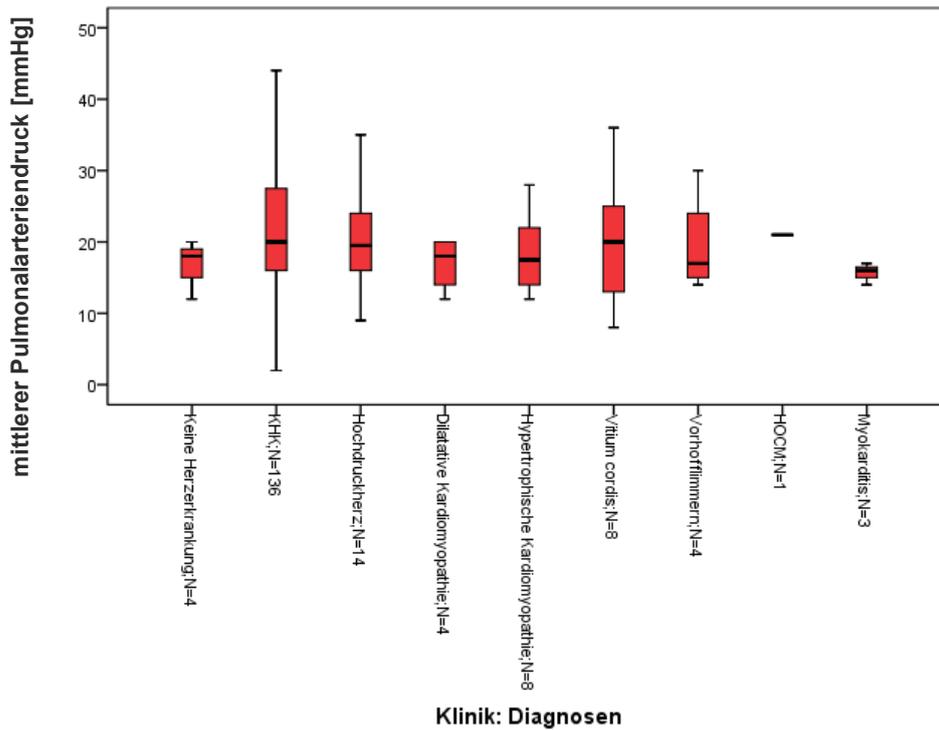


Abbildung 40: Rechtsherzkatheter, mittlerer Pulmonalarteriendruck [mmHg]

Der Pulmonalarteriendruck zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Den höchsten Druck wies die Gruppe koronare Herzerkrankung mit 21,97mmHg auf, den geringsten Druck die Gruppe Myokarditis mit 15,67mmHg.

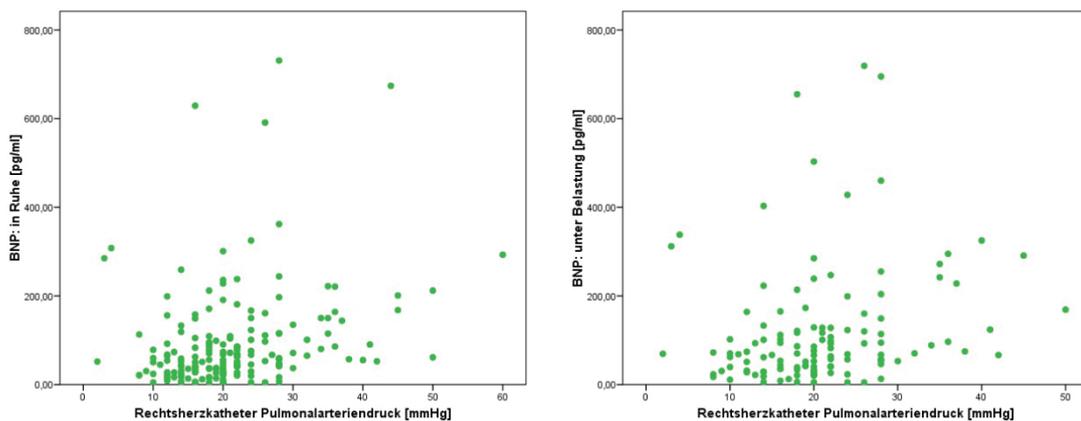


Abbildung 41: Rechtsherzkatheter, mittlerer Pulmonalarteriendruck [mmHg]

Es zeigte sich ein tendenzieller Anstieg der BNP-Werte sowohl in Ruhe als auch unter Belastung mit zunehmendem pulmonalarteriellem Druck.

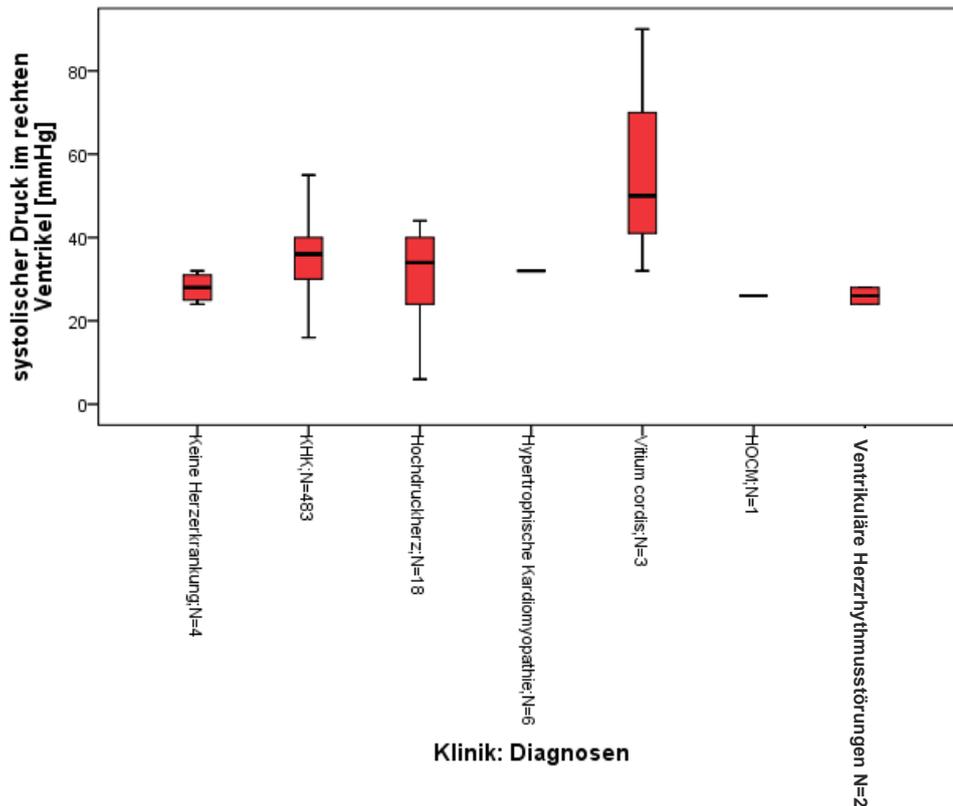


Abbildung 42: Rechtsherzkatheter, systolischer Druck rechter Ventrikel [mmHg]

Der systolische Druck im rechten Ventrikel erwies sich als signifikant unterschiedlich. Die höchsten Werte zeigten die Patienten der Diagnosegruppe Vitium cordis mit 57,33mmHg, die geringsten Werte die Patienten mit der Hauptdiagnose ventrikuläre Herzrhythmusstörungen mit 26,00mmHg.

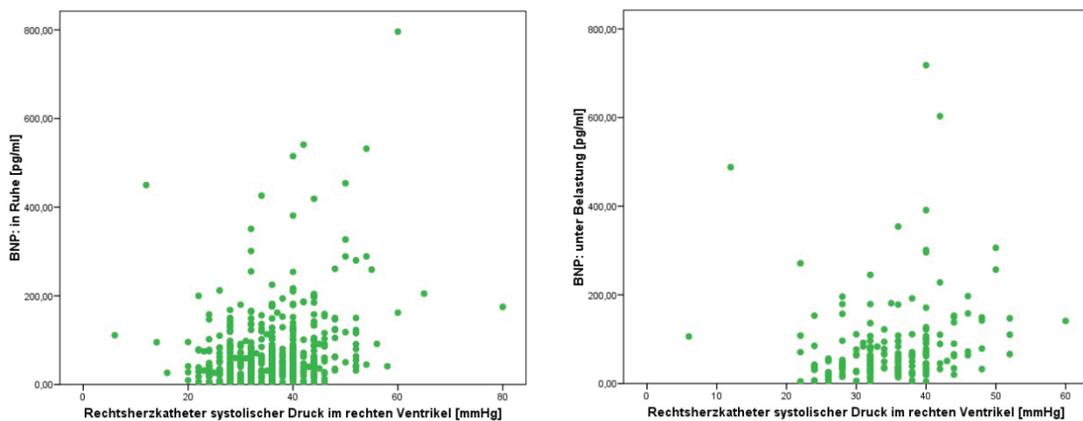


Abbildung 43: Rechtsherzkatheter, systolischer Druck im rechten Ventrikel [mmHg]

Die BNP-Werte wiesen keinen linearen Zusammenhang zu den systolischen Druckwerten im rechten Ventrikel auf. Tendenziell konnte jedoch ein Anstieg mit zunehmenden Druckwerten verzeichnet werden.

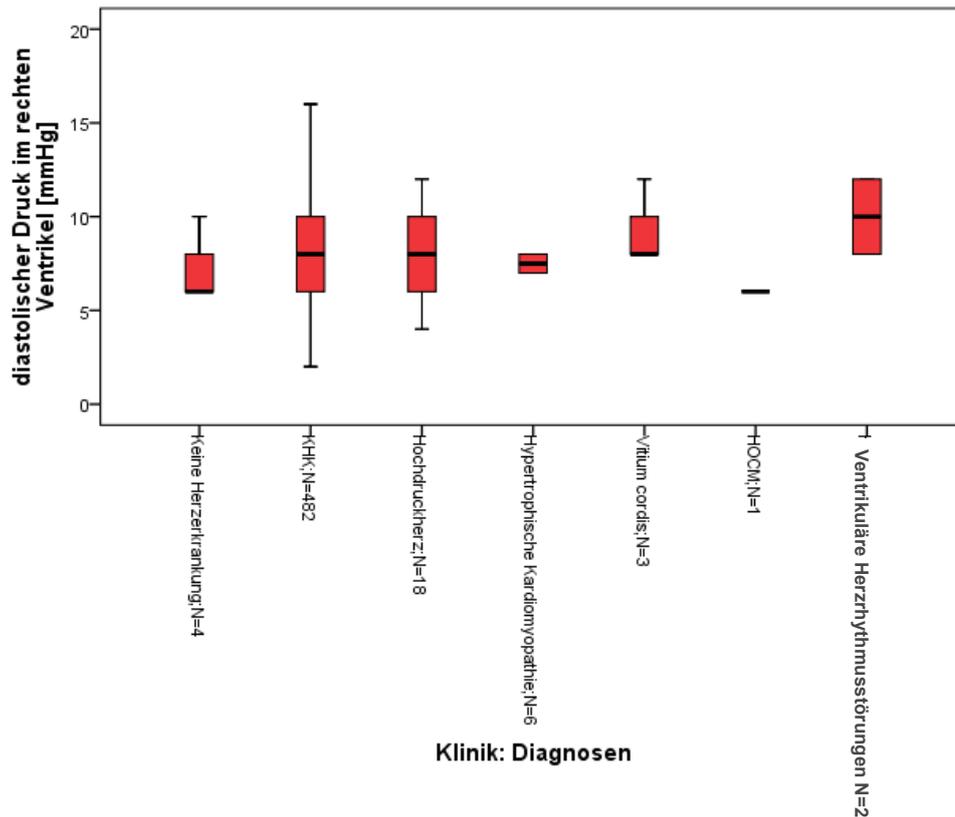


Abbildung 44: Rechtsherzkatheter, diastolischer Druck rechter Ventrikel [mmHg]

Der diastolische Druck zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Höchstwerte erreichte die Gruppe ventrikuläre Herzrhythmusstörungen mit 10mmHg, die niedrigsten Werte die Gruppe ohne diagnostizierte Herzerkrankung mit 7mmHg.

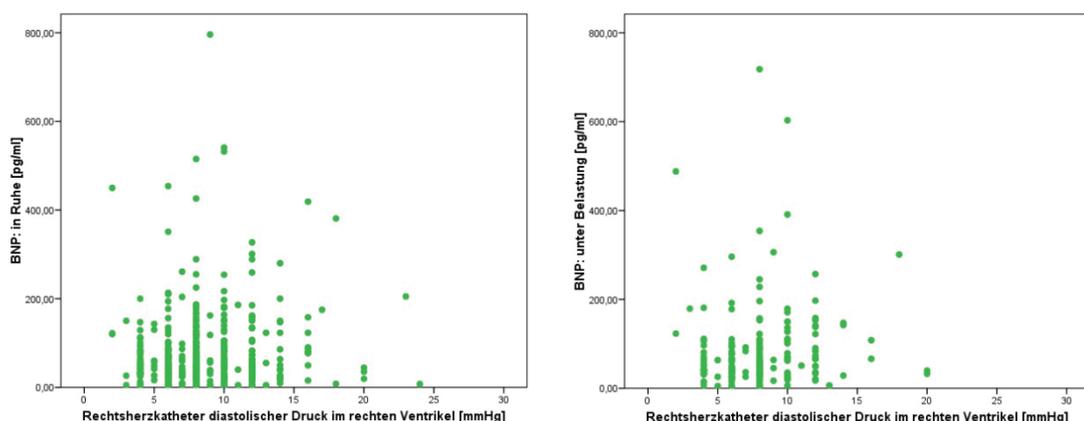


Abbildung 45: Rechtsherzkatheter, diastolischer Druck rechter Ventrikel [mmHg]

Die BNP-Werte zeigten ebenfalls keinen linearen Zusammenhang zu den diastolischen Druckwerten im rechten Ventrikel.

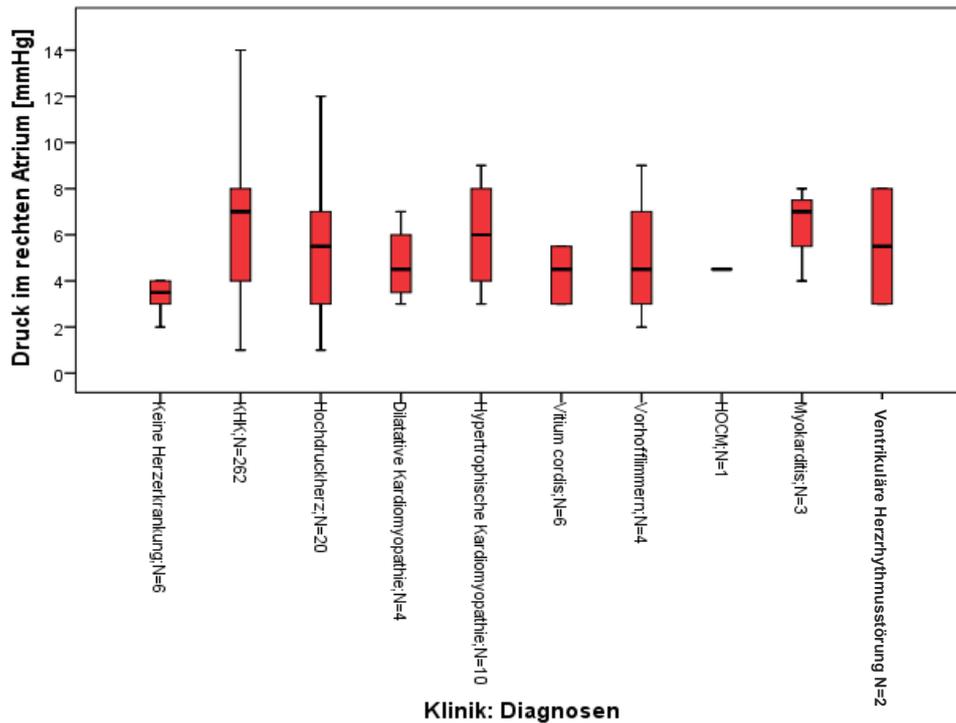


Abbildung 46: Rechtsherzkatheter, Druck rechtes Atrium [mmHg]

Der Druck im rechten Atrium zeigte keine signifikanten Unterschiede.

Die höchsten Werte fanden sich in der Gruppe Koronare Herzerkrankung mit 6,81mmHg, die geringsten Werte in der Gruppe ohne diagnostizierte Herzerkrankung mit 3,67mmHg.

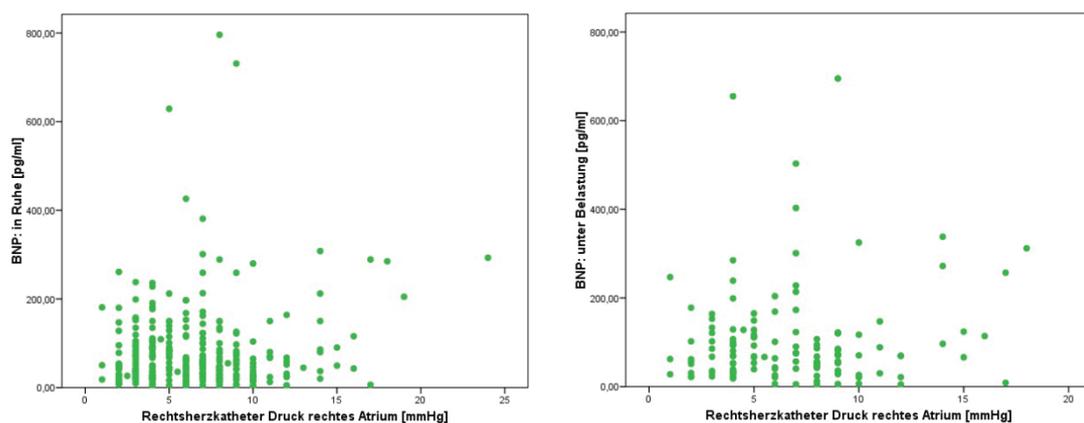


Abbildung 47: Rechtsherzkatheter, Druck rechtes Atrium [mmHg]

Die BNP-Werte wiesen keinen linearen Zusammenhang zu den Druckwerten im rechten Atrium auf.

III.4. Klinische Stadieneinteilung

NYHA-Stadien

Die Patienten teilte ich nach den gängigen Kriterien der New York Heart Association, die aus der Dokumentation der Aufnahmegespräche eruierbar waren, in die verschiedenen Stadien der NYHA Klassifikation ein.

Hierbei handelte es sich meist um den klinischen Zustand zu Beginn der Therapie oder bei Aufnahmesituation.

Es befanden sich 584 Patienten (48,2%) im NYHA Stadium I, 324 Patienten (26,7%) im NYHA Stadium II, 113 Patienten (9,3%) im Stadium III und 15 Patienten (1,2%) im Stadium IV.

Die Patienten, die sich im NYHA Stadium IV befanden konnten wegen oben beschriebener Kontraindikationen nicht belastet werden.

Es ergaben sich ähnliche Verhältnisse bei den beiden Geschlechtern:

Klinik: NYHA-Stadien	Geschlecht			
	Männlich		Weiblich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Stadium I	461	50,5	123	41
Stadium II	231	25,3	93	31
Stadium III	77	8,4	36	12
Stadium IV	12	1,3	3	1

Tabelle 7: NYHA-Stadien, Geschlechterverteilung

Die Mittelwerte zeigten einen Anstieg der BNP-Werte in Korrelation mit den aufeinanderfolgenden Stadien.

Im Stadium IV zeigte sich dann wieder ein Abfall der BNP Werte bis unter die Werte im Stadium I.

NYHA-Stadien		BNP in Ruhe [pg/ml]	BNP unter Belastung [pg/ml]
Stadium I	Mittelwert	64,33	76,39
	N	581	297
	Standardabweichung	72,70	77,77
Stadium II	Mittelwert	77,42	86,80
	N	324	162
	Standardabweichung	89,94	92,01
Stadium III	Mittelwert	140,64	134,45
	N	113	55
	Standardabweichung	201,39	153,40
Stadium IV	Mittelwert	62,60	
	N	15	
	Standardabweichung	58,00	
Insgesamt	Mittelwert	76,76	85,64
	N	1033	519
	Standardabweichung	102,41	94,19

Tabelle 8: NYHA-Stadien

Dieser Verlauf erwies sich sowohl in Ruhe als auch unter Belastung signifikant ($p=0,000$). Vor allem die Differenz zwischen den Stadien I und III erwies sich in einer Post-Hoc Analyse als hervorstechend.

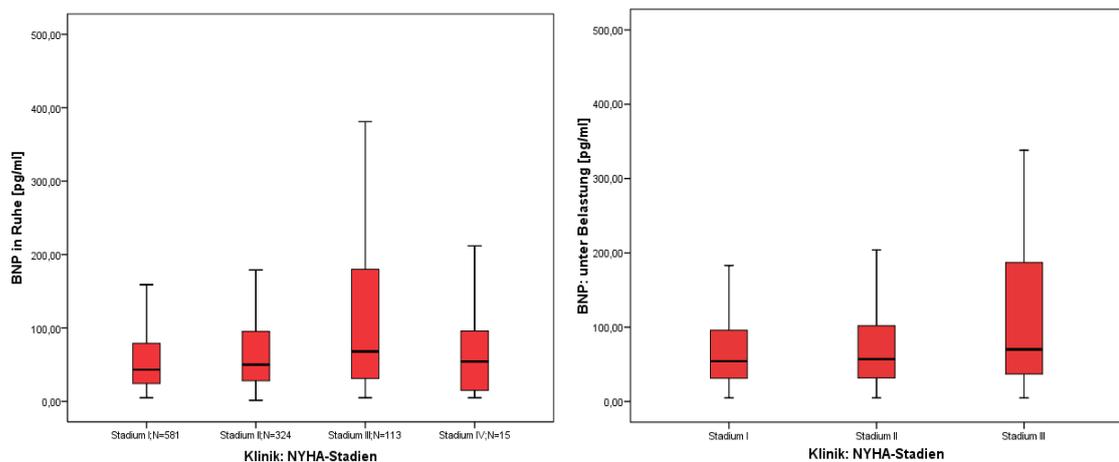


Abbildung 48: NYHA-Stadien

CCS-Stadien

Die Einteilung in die CCS Klassifikation erfolgte ebenfalls nach Angaben der Erstanamnese in die Stadieneinteilung der Canadian Cardiovascular Society.

578 Patienten (47,7%) befanden sich demnach im Stadium 0, 209 Patienten (17,2%) im Stadium I, 140 Patienten (11,6%) im Stadium II, 47 Patienten (3,9%) im Stadium III und 76 Patienten (6,3%) im Stadium IV der CCS Klassifikation.

Die Geschlechterverteilung war wie in der NYHA Klassifikation beinahe ausgeglichen.

CCS-Stadien	Geschlecht			
	Männlich		Weiblich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Stadium 0	447	49	131	43,7
Stadium I	152	16,7	57	19
Stadium II	102	11,2	38	12,7
Stadium III	36	3,9	11	3,7
Stadium IV	52	5,7	24	8

Tabelle 9: CCS-Stadien, Geschlechterverteilung

Die Mittelwerte zeigten keinen linearen Verlauf, die Unterschiede zwischen den Gruppen erwiesen sich nicht als signifikant.

CCS-Stadien		BNP: in Ruhe [pg/ml]	BNP: unter Belastung [pg/ml]
Stadium 0	<i>Mittelwert</i>	81,1153	87,5605
	<i>N</i>	575	294
	<i>Standardabweichung</i>	113,59364	93,16820
Stadium I	<i>Mittelwert</i>	71,8770	82,4913
	<i>N</i>	209	103
	<i>Standardabweichung</i>	96,73255	93,59882
Stadium II	<i>Mittelwert</i>	74,0750	98,6188
	<i>N</i>	140	64
	<i>Standardabweichung</i>	85,32907	120,31840
Stadium III	<i>Mittelwert</i>	90,8404	82,1417
	<i>N</i>	47	24
	<i>Standardabweichung</i>	106,48070	81,18265
Stadium IV	<i>Mittelwert</i>	66,4853	
	<i>N</i>	75	
	<i>Standardabweichung</i>	94,86123	
Insgesamt	<i>Mittelwert</i>	77,7151	85,9670
	<i>N</i>	1046	522
	<i>Standardabweichung</i>	105,29346	94,94683

Tabelle 10: CCS-Stadien

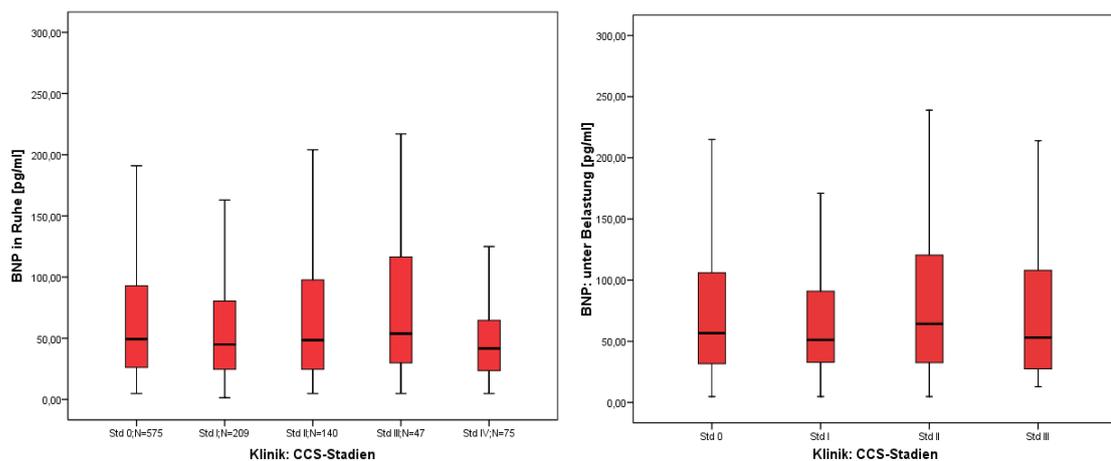


Abbildung 48: CCS-Stadien

III.5. Weitere Diagnosen

Arterielle Hypertonie

Bei 73% (N=664) der Männer und bei 69% (N=206) der Frauen wurde neben der Hauptdiagnose eine arterielle Hypertonie festgestellt.

In Bezug auf die BNP-Werte in Ruhe und unter Belastung zeigten sich insgesamt erhöhte Werte bei den Patienten mit arterieller Hypertonie im Vergleich zu den Nichthypertonikern.

Dabei betragen die BNP-Werte in Ruhe im Mittel 81,18pg/ml während die Patienten ohne diagnostizierte arterielle Hypertonie im Mittel BNP-Werte von 70,18pg/ml aufwiesen.

Unter Belastung stiegen bei beiden Gruppen die BNP-Werte auf im Mittel 76,3pg/ml bei den nicht an arterieller Hypertonie Erkrankten, im Vergleich zu 91,33pg/ml bei den Hypertonikern.

Diese Unterschiede erwiesen sich nicht als signifikant.

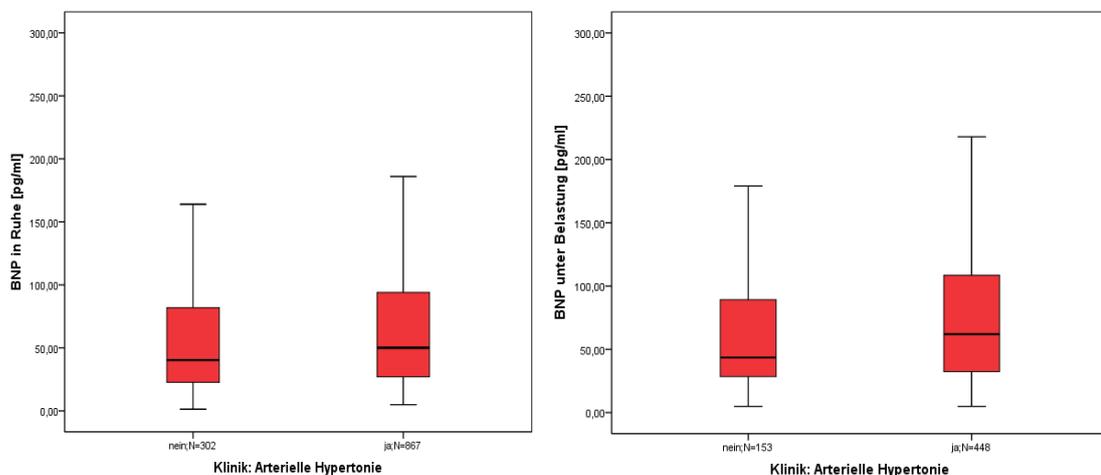


Abbildung 49: BNP-Werte und arterielle Hypertonie

Im direkten Vergleich der BNP Werte in Ruhe und unter Belastung mit den über 24 Stunden gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten konnte kein linearer Zusammenhang festgestellt werden (siehe III.2). Nachfolgend unterteilte ich die gemessenen Blutdruckwerte nach den Vorgaben der Hochdruck-Liga in Kategorien, um eine Grundlage für einen Vergleich der Werte und eine statistische Auswertung zu erhalten.

Die Kategorisierung erfolgte in 6 Gruppen:

(JNC/NIH, USA 1997)

Blutdruck [mmHg]	Systolisch	Diastolisch
I. Optimal	<120 mmHg	<80 mmHg
II. Normal	<130 mmHg	<85 mmHg
III. Hoch normal	130-139 mmHg	85-89 mmHg
IV. Bluthochdruck:		
Stadium 1	140-159 mmHg	90-99 mmHg
Stadium 2	160-179 mmHg	100-109 mmHg
Stadium 3	≥180 mmHg	≥ 110 mmHg

Tabelle 11: Stadien der arteriellen Hypertonie

Zwar zeigte sich ein deutlicher Anstieg der BNP-Werte von Gruppe I bis III, jedoch erwies sich dieser nicht als signifikant.

In Ruhe erstreckten sich die Mittelwerte des BNP von 109pg/ml in der Gruppe I bei optimalen systolischen Blutdruckwerten bis zu 178pg/ml in der Gruppe IV mit hypertonen systolischen Blutdruckwerten (Stadium 2).

Im Rahmen der diastolischen Blutdruckmessung reichten die BNP-Werte in Ruhe von 89,81pg/ml in der Gruppe I bis zu 71,28pg/ml im Stadium 2 der Hypertonie.

Auch der Vergleich der Gruppen untereinander in Bezug auf die BNP-Werte im Rahmen einer Post-Hoc Analyse zeigte keinen signifikanten Unterschied.

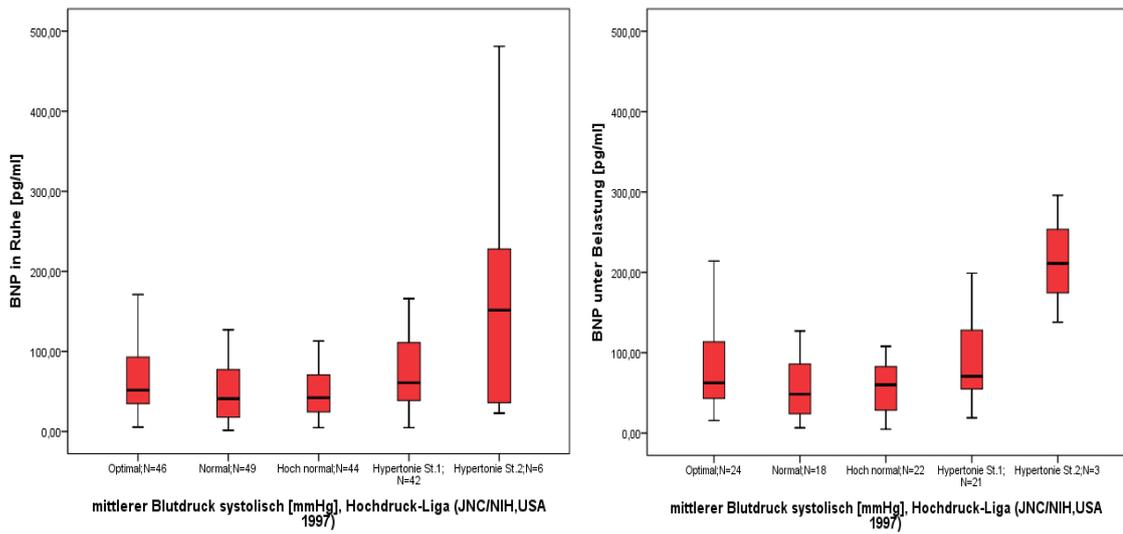


Abbildung 50: Stadien der arteriellen Hypertonie

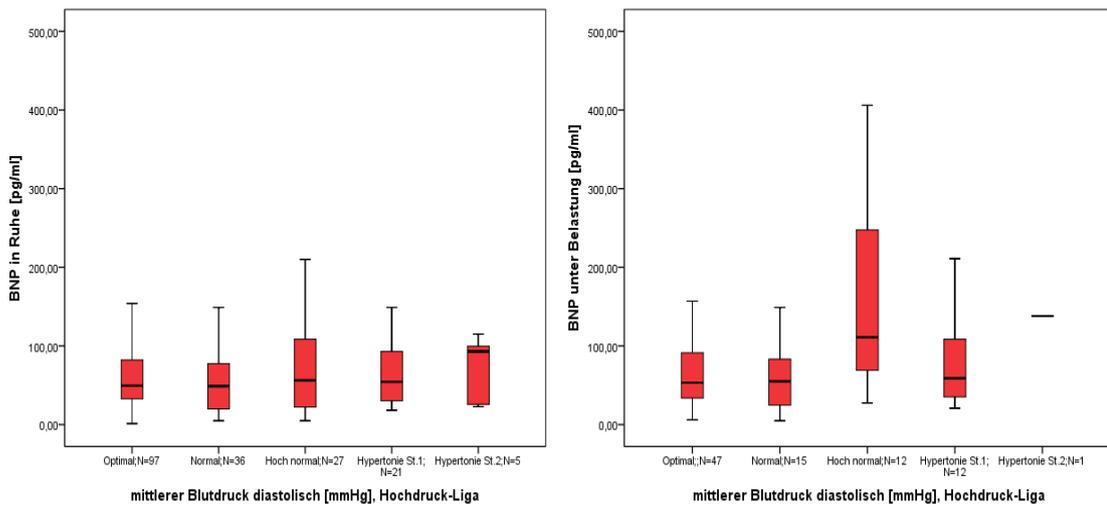


Abbildung 51: Stadien der arteriellen Hypertonie

Mittlerer Blutdruck systolisch [mmHg]		BNP in Ruhe [pg/ml]	BNP unter Belastung [pg/ml]
Optimal	<i>Mittelwert</i>	109,13	106,72
	<i>N</i>	46	24
	<i>Standardabweichung</i>	199,78	115,50
Normal	<i>Mittelwert</i>	70,80	67,38
	<i>N</i>	49	18
	<i>Standardabweichung</i>	110,38	77,10
Hoch normal	<i>Mittelwert</i>	60,94	82,81
	<i>N</i>	44	22
	<i>Standardabweichung</i>	76,26	99,73
Hypertonie St.1	<i>Mittelwert</i>	77,71	95,02
	<i>N</i>	42	21
	<i>Standardabweichung</i>	57,33	60,90
Hypertonie St.2	<i>Mittelwert</i>	178,48	215,00
	<i>N</i>	6	3
	<i>Standardabweichung</i>	171,33	79,07
Insgesamt	<i>Mittelwert</i>	82,91	93,59
	<i>N</i>	187	88
	<i>Standardabweichung</i>	127,60	93,87

Tabelle 12: Stadien der arteriellen Hypertonie, mittlerer systolischer Blutdruck [mmHg]

Mittlerer Blutdruck diastolisch [mmHg]		BNP in Ruhe [pg/ml]	BNP unter Belastung [pg/ml]
Optimal	<i>Mittelwert</i>	89,81	84,11
	<i>N</i>	97	47
	<i>Standardabweichung</i>	156,86	90,29
Normal	<i>Mittelwert</i>	62,04	71,97
	<i>N</i>	36	15
	<i>Standardabweichung</i>	68,04	86,37
Hoch normal	<i>Mittelwert</i>	101,08	161,08
	<i>N</i>	27	12
	<i>Standardabweichung</i>	125,40	120,48
Hypertonie St.1	<i>Mittelwert</i>	67,31	86,15
	<i>N</i>	21	12
	<i>Standardabweichung</i>	51,25	73,25
Hypertonie St.2	<i>Mittelwert</i>	71,28	138,00
	<i>N</i>	5	1
	<i>Standardabweichung</i>	43,59	,
Insgesamt	<i>Mittelwert</i>	83,03	93,53
	<i>N</i>	186	87
	<i>Standardabweichung</i>	127,98	94,42

Tabelle 13: Stadien der arteriellen Hypertonie, mittlerer diastolischer Blutdruck [mmHg]

Da die Unterscheidung in primäre und sekundäre Formen des Hypertonus nicht gesondert erfolgen konnte, wurde der „Dipper“ bestimmt.

Dieser wird definiert als Senkung des mittleren Blutdrucks um mehr als 10% in der Nacht. Ist der „Dipper“ nachweisbar, handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um einen primären Hypertonus.

In den dargestellten Diagrammen erkennt man, dass bei den Patienten mit vorhandenem „Dipper“ höhere Werte des BNP sowohl in Ruhe als auch unter Belastung gemessen wurden.

Im Mittel betragen die BNP-Werte bei nachweisbaren „Dipper“ 87,17pg/ml in Ruhe und 122,40pg/ml unter Belastung und bei nicht nachweisbarem „Dipper“ 82,49pg/ml in Ruhe und 80,59pg/ml unter Belastung.

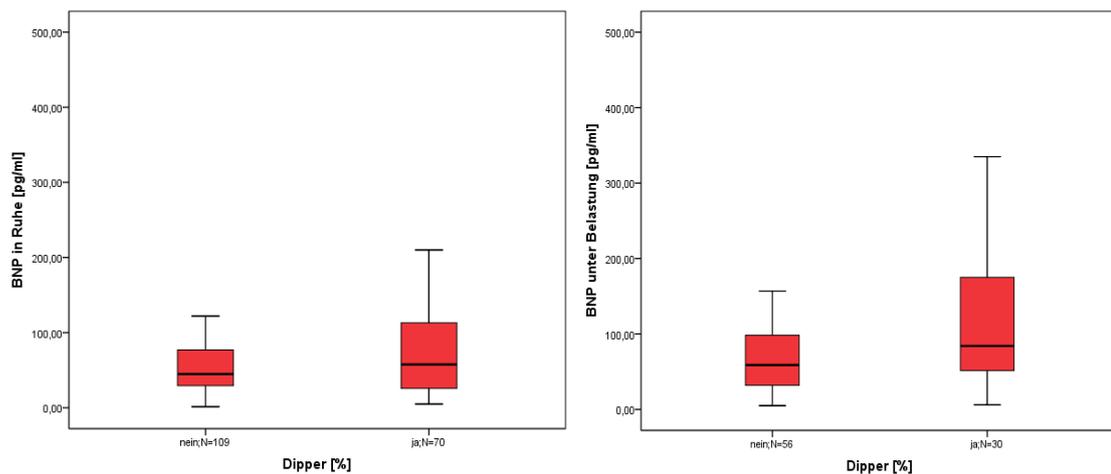


Abbildung 52: arterielle Hypertonie, Dipper [%]

Der unter Belastung dargestellte Unterschied der BNP Werte zeigte sich im parametrischen Test mit $p=0,05$ signifikant. Ansonsten konnte keine signifikante Differenz dargestellt werden.

Pulmonale Hypertonie

Insgesamt wurde bei 176 Patienten aufgrund von anamnestischen Daten eine pulmonale Hypertonie diagnostiziert, das waren 14,6% der Gesamtzahl an Patienten. Davon waren 136 männlichen und 40 weiblichen Geschlechts.

Bei 32 dieser Patienten wurde eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt und der Pulmonalarteriendruck [mmHg] bestimmt.

Dieser betrug bei den Patienten mit anamnestisch bekannter pulmonaler Hypertonie im Mittel 27,25mmHg. Bei den Patienten ohne pulmonale Hypertonie betrug der Mittelwert des Pulmonalarteriendrucks 19,87mmHg. Der Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich mit $p=0,000$ als signifikant.

pulmonale Hypertonie	Herzkatheteruntersuchung: Pulmonalarteriendruck [mmHg]		
	Mittelwert	N	Standardabweichung
nein	19,87	149	7,838
ja	27,25	32	11,509
Insgesamt	21,17	181	9,017

Tabelle 14: Pulmonalarteriendruck bei pulmonaler Hypertonie [mmHg]

Im Vergleich mit den BNP-Werten in Ruhe und unter Belastung zeigten sich deutlich erhöhte BNP-Werte bei den Patienten mit diagnostizierter pulmonaler Hypertonie.

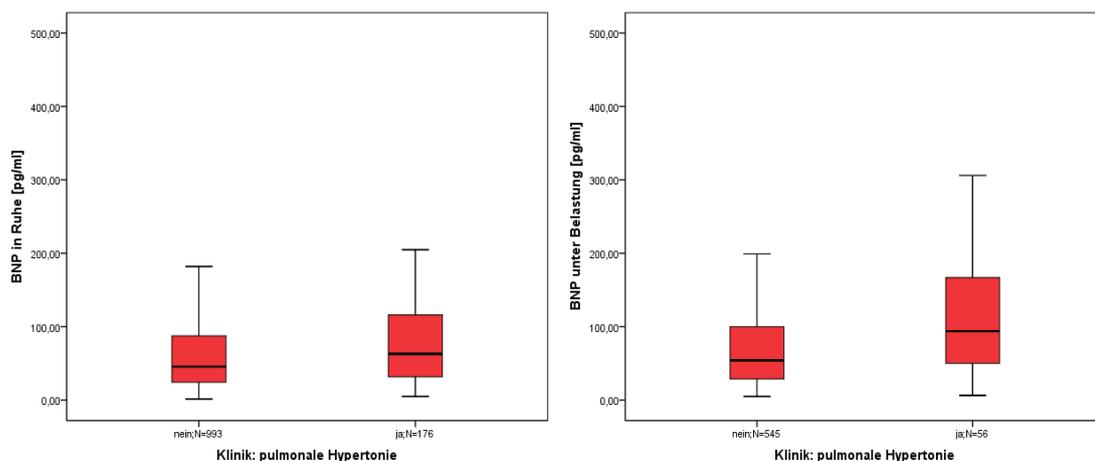


Abbildung 53: BNP-Werte und pulmonale Hypertonie

Die Mittelwerte betragen 103,27pg/ml bei pulmonaler Hypertonie zu 73,92pg/ml ohne diagnostizierte pulmonale Hypertonie in Ruhe.

Unter Belastung waren die BNP-Werte bei pulmonaler Hypertonie 130,27pg/ml zu 83,11pg/ml ohne pulmonale Hypertonie.

Diese Differenz der Werte erwies sich im parametrischen Test (ANOVA) mit $p=0,001$ als signifikant, in nichtparametrischer Auswertung (Kruskal-Wallis) mit $p=0,000$ als signifikant.

pulmonale Hypertonie		BNP: in Ruhe [pg/ml]	BNP: unter Belastung [pg/ml]
nein	<i>Mittelwert</i>	73,92	83,11
	<i>N</i>	993	545
	<i>Standardabweichung</i>	95,69	94,15
ja	<i>Mittelwert</i>	103,27	130,27
	<i>N</i>	176	56
	<i>Standardabweichung</i>	139,45	119,59
Insgesamt	<i>Mittelwert</i>	78,34	87,50
	<i>N</i>	1169	601
	<i>Standardabweichung</i>	103,93	97,65

Tabelle 15: BNP-Werte und pulmonale Hypertonie

Mitralinsuffizienz

Insgesamt wurde bei 93 Patienten (7,7%) eine Mitralinsuffizienz diagnostiziert, 63 Männer (6,9% der Männer) und 30 Frauen (10% der Frauen).

Die Mittelwerte des gemessenen BNP in Ruhe bei der Diagnose Mitralinsuffizienz betragen 139,72 pg/ml zu 73,14 pg/ml ohne diese Diagnose.

Unter Belastung reichten die Werte von 129,44 pg/ml mit bekannter Mitralinsuffizienz bis zu 84,50 pg/ml ohne Mitralinsuffizienz.

Diese Differenz erwies sich als signifikant mit $p=0,000$ in Ruhe und $p=0,004$ unter Belastung.

Mitralinsuffizienz		BNP: in Ruhe [pg/ml]	BNP: unter Belastung [pg/ml]
nein	Mittelwert	73,14	84,50
	N	1077	561
	Standardabweichung	93,95	95,85
ja	Mittelwert	139,72	129,44
	N	93	42
	Standardabweichung	173,52	113,50
Insgesamt	Mittelwert	78,43	87,63
	N	1170	603
	Standardabweichung	104,0113	97,75165

Tabelle 16: BNP-Werte und Mitralinsuffizienz

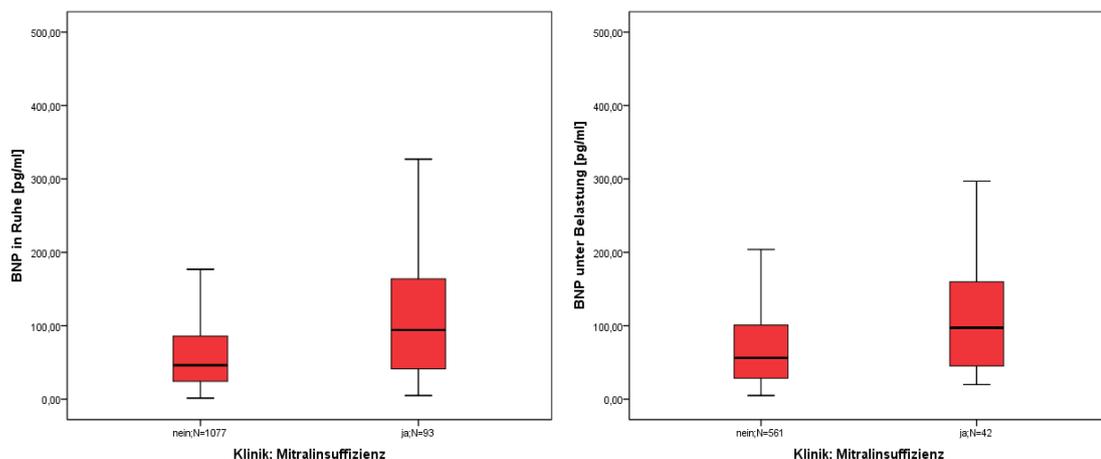


Abbildung 54: BNP-Werte und Mitralinsuffizienz

KHK-Gefäßstatus und Zustand nach Infarkt

Bei 115 Patienten (9,5%) bestand eine 1-Gefäßkrankung, bei 195 (16,1%) eine 2-Gefäßkrankung, bei 545 (45%) eine 3-Gefäßkrankung.

356 der Patienten (29,4%) hatten einen bekannten Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, davon waren 309 Männer (33,9% der Männer) und 49 Frauen (16% der Frauen).

Bei der Auswertung der Gefäßkrankung zeigte sich ein ähnliches Geschlechterverhältnis.

KHK Gefäßstatus	Geschlecht			
	Männlich		Weiblich	
	Anzahl	%	Anzahl	%
1-Gefäßkrankung	73	8,0	42	14
2-Gefäßkrankung	153	16,8	42	14
3-Gefäßkrankung	472	51,8	73	24,3

Tabelle 17: Nebendiagnosen, KHK, Gefäßstatus

Es zeigte sich kein typisch ansteigender oder abfallender Verlauf der BNP-Werte mit zunehmender koronarer Gefäßkrankung. Allerdings erwiesen sich die Unterschiede der BNP-Werte zwischen den Gruppen unter Ruhebedingungen als signifikant ($p=0,002$).

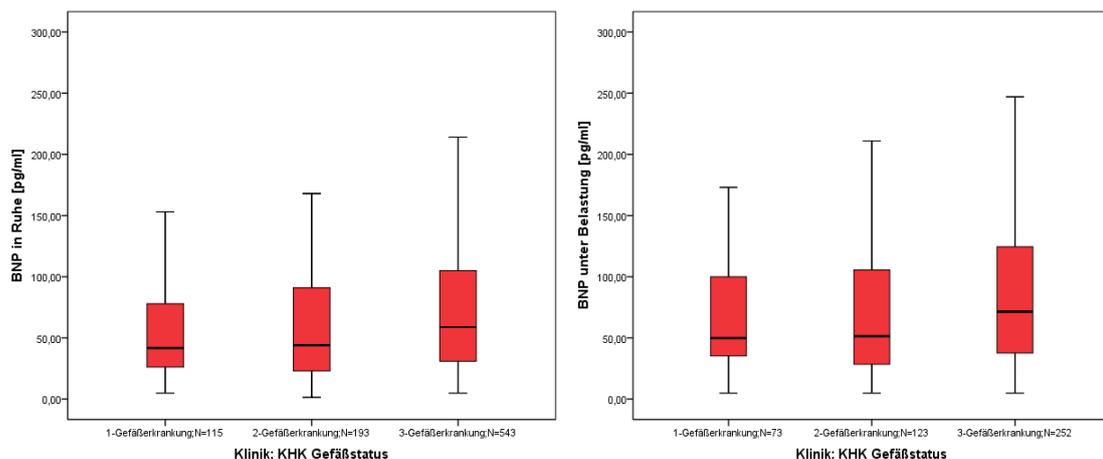


Abbildung 55: KHK, Gefäßstatus

KHK Gefäßstatus		BNP: in Ruhe [pg/ml]	BNP: unter Belastung [pg/ml]
1-Gefäßerkkrankung	<i>Mittelwert</i>	70,7757	80,55
	<i>N</i>	115	73
	<i>Standardabweichung</i>	84,08477	87,56
2-Gefäßerkkrankung	<i>Mittelwert</i>	65,1829	78,83
	<i>N</i>	193	123
	<i>Standardabweichung</i>	73,81	81,62
3-Gefäßerkkrankung	<i>Mittelwert</i>	92,99	107,93
	<i>N</i>	543	252
	<i>Standardabweichung</i>	116,64	114,25
Insgesamt	<i>Mittelwert</i>	83,68	95,48
	<i>N</i>	851	448
	<i>Standardabweichung</i>	104,92	102,87

Tabelle 18: KHK, Gefäßstatus

Bei den Patienten mit Myokardinfarkt in der Vorgeschichte fanden sich höhere Werte für das BNP sowohl in Ruhe als auch unter Belastung.

Diese Differenz war jedoch nicht signifikant.

Infarkt		BNP: in Ruhe [pg/ml]	BNP: unter Belastung [pg/ml]
nein	<i>Mittelwert</i>	74,21	83,19
	<i>N</i>	758	398
	<i>Standardabweichung</i>	97,64	91,95
Ja	<i>Mittelwert</i>	90,78	100,46
	<i>N</i>	356	182
	<i>Standardabweichung</i>	120,82	110,66
Insgesamt	<i>Mittelwert</i>	79,50	88,61
	<i>N</i>	1114	580
	<i>Standardabweichung</i>	105,83	98,44

Tabelle 19: BNP-Werte und KHK, Infarktanamnese

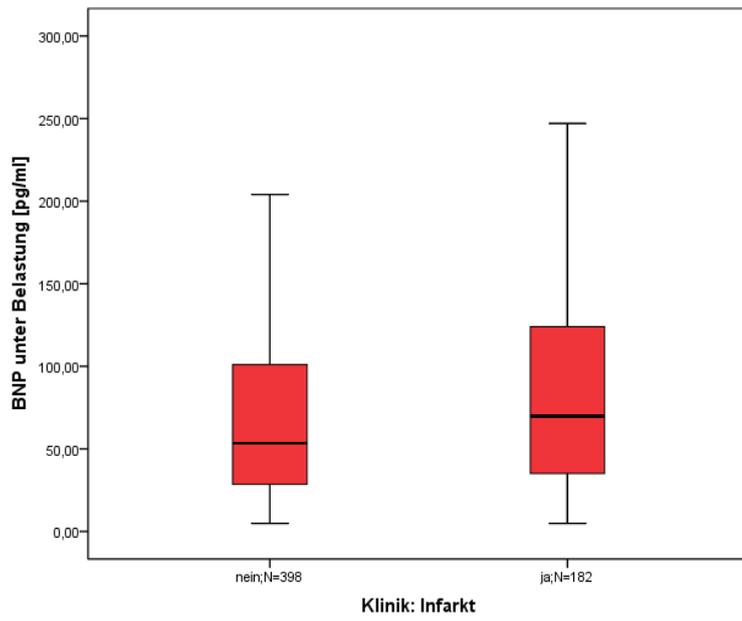
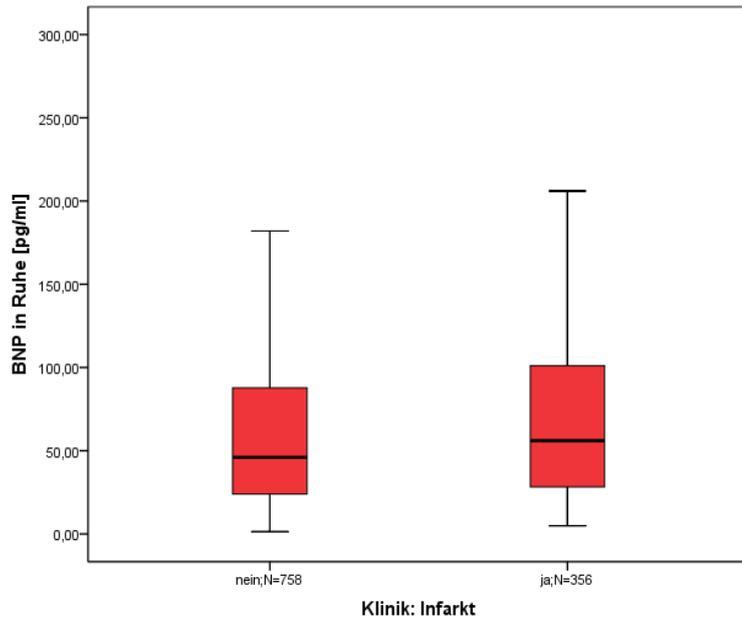


Abbildung 56: Infarktanamnese

Nierenerkrankung

Bei 144 Patienten (11,9%) wurde eine kompensierte Einschränkung der Nierenfunktion festgestellt. Ein Patient war dialysepflichtig.

Davon waren 132 Männer (14,5% der Männer) und 14 Frauen (4,7% der Frauen).

Insgesamt erkannte ich einen deutlichen Anstieg der BNP Werte mit eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu den Patienten ohne bekannte Nierenerkrankung. Diese Unterschiede erwiesen sich mit $p=0,000$ als signifikant.

Klinik: Nierenerkrankung		BNP: in Ruhe [pg/ml]	BNP: unter Belastung [pg/ml]
nein	Mittelwert	72,4453	80,8499
	N	1024	529
	Standardabweichung	91,58063	85,02492
kompensiert	Mittelwert	119,4521	135,5761
	N	144	71
	Standardabweichung	161,7926	156,10858
Dialyse	Mittelwert	194,0000	192,0000
	N	1	1
	Standardabweichung	,	,
Insgesamt	Mittelwert	78,3397	87,5000
	N	1169	601
	Standardabweichung	103,9278	97,65029

Tabelle 20: BNP-Werte und Nierenerkrankung

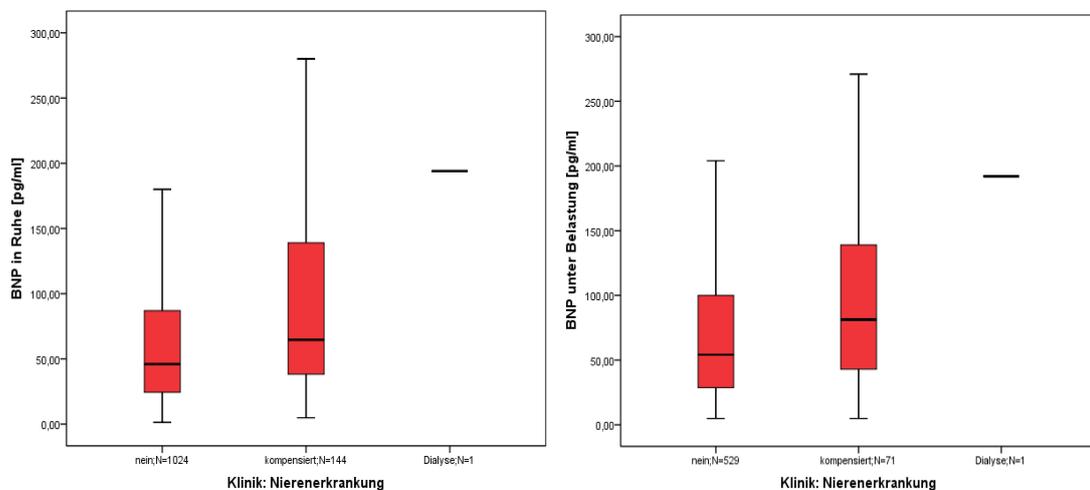


Abbildung 57: Nierenerkrankung

III.6. Epidemiologische Einflussfaktoren auf die BNP-Konzentration

Insgesamt wurden 1212 Patienten untersucht, davon 912 (75,2%) männlich und 300 (24,7%) weiblich. Das Altersspektrum reichte von 20 Jahren bis 91 Jahren mit einem Mittelwert von 65,00 Jahren. Der Body Mass Index befand sich im Durchschnitt bei 26,6930 kg/m².

	Alter	Gewicht	Größe	BMI [kg/m ²]
N	1206	1014	1011	1011
Minimum	20	45	150	16,53
Maximum	91	150	201	44,31
Mittelwert	65,00	81,36	174,37	26,6930
Standardabweichung	11,55	14,704	8,404	3,91636

Tabelle 21: Epidemiologische Einflussfaktoren

BNP und Geschlecht

Es zeigten sich tendenziell höhere BNP-Werte bei den Frauen, der Mittelwert in Ruhe betrug 90,79pg/ml bei den Frauen und 77,73pg/ml bei den Männern. Unter Belastung wiesen die Frauen mit 97,16pg/ml im Vergleich zu 83,6pg/ml ebenfalls höhere Werte auf.

Diese Unterschiede zwischen den Geschlechtern erwiesen sich nicht als signifikant.

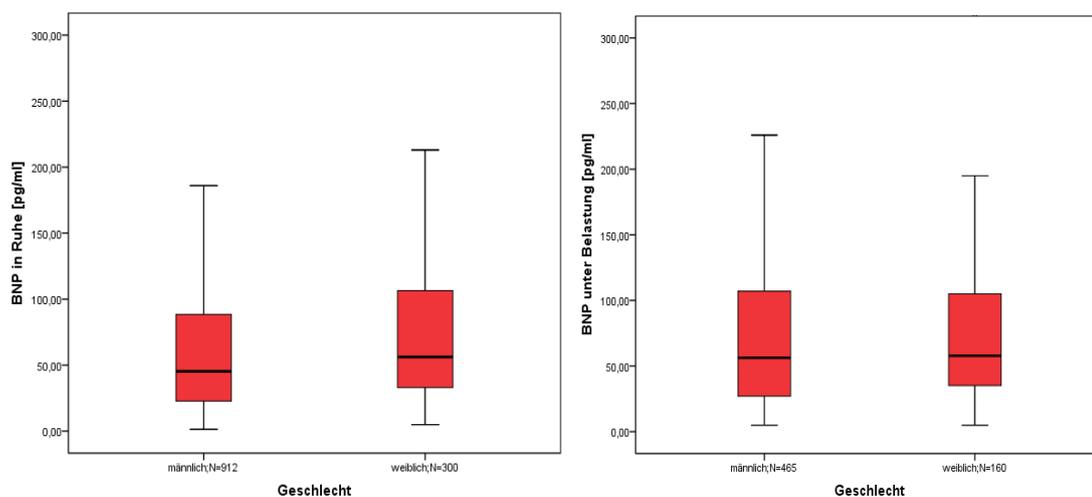


Abbildung 58: BNP und Geschlecht

BNP und Alter

In Bezug auf das Alter zeigte sich tendenziell ein Anstieg der BNP-Konzentration mit zunehmendem Alter sowohl in Ruhe als auch unter Belastung.

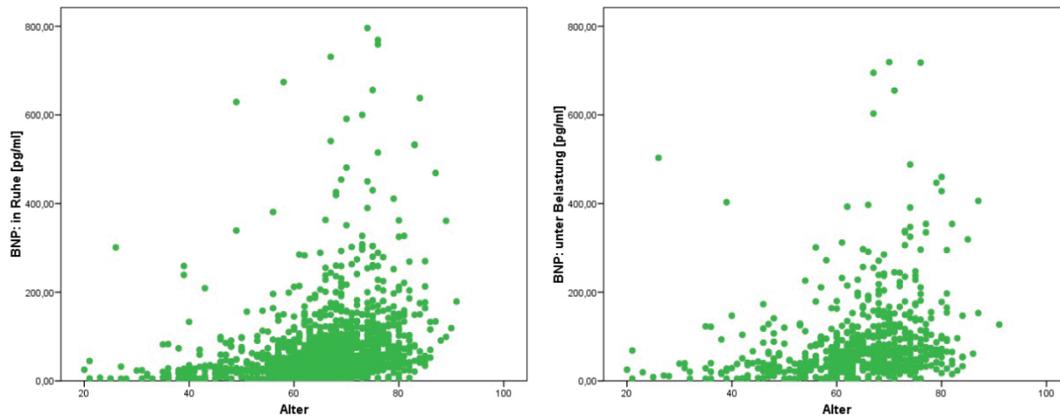


Abbildung 59: BNP und Alter

Da sich bezüglich des Alters keine lineare Korrelation erkennen ließ, wurde zur genaueren Bestimmung eine Kategorisierung vorgenommen, die die Population in folgende Gruppen unterteilte:

- Gruppe 0 = 0-20 Jahre
- Gruppe 1 = 20-40 Jahre,
- Gruppe 2 = 40-60 Jahre,
- Gruppe 3 = 60-80 Jahre,
- Gruppe 4 > 80 Jahre,

und außerdem Gruppen nach Lebensabschnitten bildete:

- Jugend (<20 Jahre),
- Hauptarbeitszeit (20-50 Jahre),
- Vorrente (50-65 Jahre)
- Rente (65-80 Jahre)
- Senium(>80 Jahre).

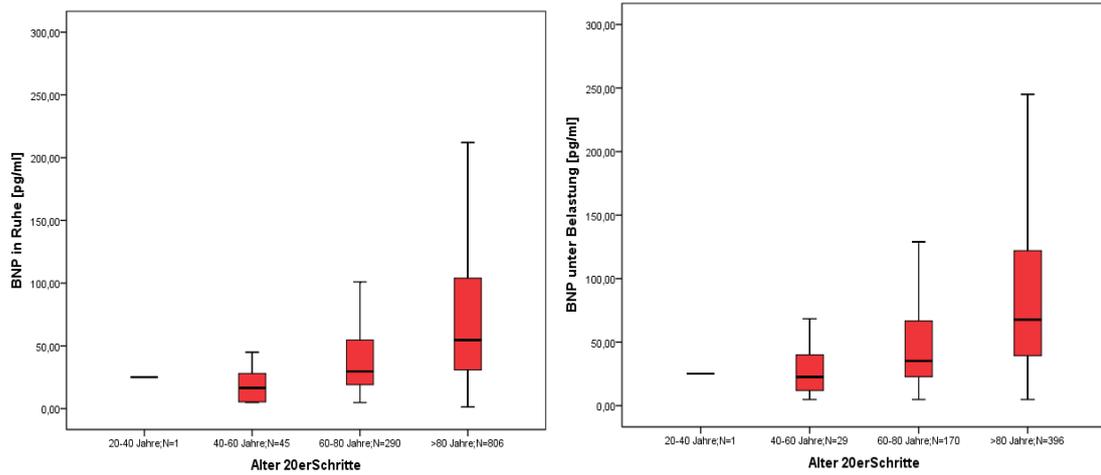


Abbildung 60: BNP und Alter (20er Schritte)

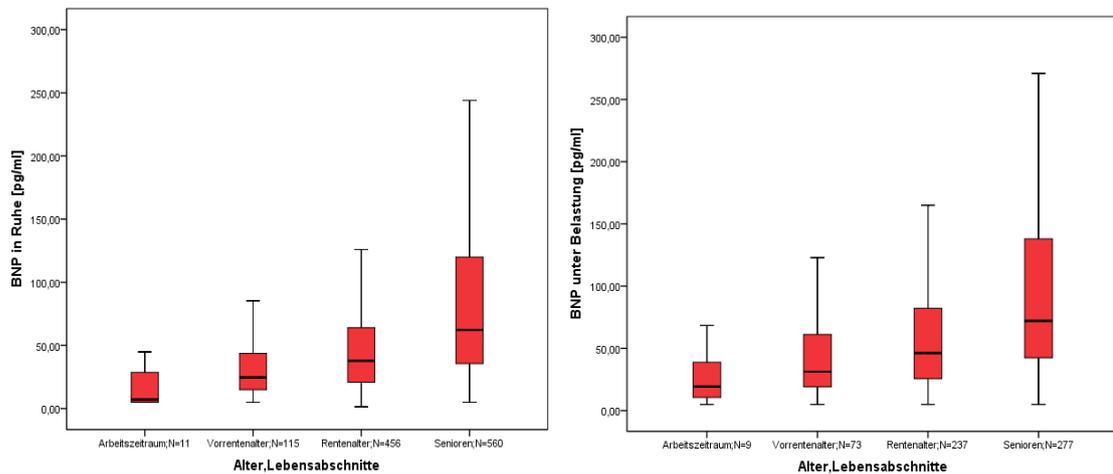


Abbildung 61: BNP und Alter (Lebensabschnitte)

In diesen Kategorisierungen konnte sowohl in parametrischen Tests (ANOVA) als auch in nicht parametrischen Tests (Kruskal-Wallis) ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p \leq 0,05$).

Vor allem zwischen der Senium-Gruppe und der Vorrentenalter- und Rentenalter-Gruppe konnten im Tuckey-HSD und Tamhane-Test signifikante Unterschiede sowohl in Ruhe als auch unter Belastung festgestellt werden ($p \leq 0,05$).

Somit stiegen die BNP-Werte mit zunehmendem Alter und erreichten vor allem in der Gruppe der über 80jährigen deutlich erhöhte Werte.

Alter 20er Schritte		BNP: in Ruhe [pg/ml]	BNP: unter Belastung [pg/ml]
Gruppe 1: 20-40 Jahre	<i>Mittelwert</i>	25,10	25,20
	<i>N</i>	1	1
	<i>Standardabweichung</i>	,	,
Gruppe 2: 40-60 Jahre	<i>Mittelwert</i>	38,82	64,93
	<i>N</i>	45	29
	<i>Standardabweichung</i>	66,82	114,82
Gruppe 3: 60-80 Jahre	<i>Mittelwert</i>	50,94	51,93
	<i>N</i>	290	170
	<i>Standardabweichung</i>	90,41	49,23
Gruppe 4: Über 80 Jahre	<i>Mittelwert</i>	88,62	101,25
	<i>N</i>	806	396
	<i>Standardabweichung</i>	116,03	105,69
Insgesamt	<i>Mittelwert</i>	77,03	85,29
	<i>N</i>	1142	596
	<i>Standardabweichung</i>	109,86	96,11

Tabelle 22: BNP und Alter (20er Schritte)

Alter Lebensabschnitte		BNP: in Ruhe [pg/ml]	BNP: unter Belastung [pg/ml]
Arbeitszeit	<i>Mittelwert</i>	41,69	76,73
	<i>N</i>	11	9
	<i>Standardabweichung</i>	87,11	161,07
Vorrentenalter	<i>Mittelwert</i>	44,47	49,48
	<i>N</i>	115	73
	<i>Standardabweichung</i>	74,71	57,90
Rentenalter	<i>Mittelwert</i>	55,81	64,90
	<i>N</i>	456	237
	<i>Standardabweichung</i>	82,58	60,97
Senioren	<i>Mittelwert</i>	101,69	112,45
	<i>N</i>	560	277
	<i>Standardabweichung</i>	128,80	116,92
Insgesamt	<i>Mittelwert</i>	77,03	85,29
	<i>N</i>	1142	596
	<i>Standardabweichung</i>	109,86	96,11

Tabelle 23: BNP und Alter (Lebensabschnitte)

BNP und Body Mass Index

Im Vergleich der BNP-Konzentrationen mit dem Body Mass Index, sah man eher einen Abfall der BNP Werte mit steigendem BMI.

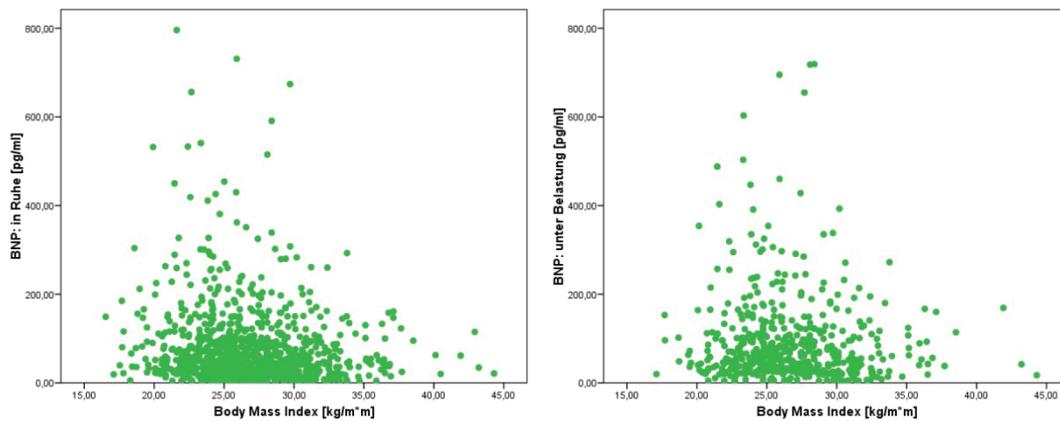


Abbildung 62: BNP und Body Mass Index

Da sich aber auch hier keine direkt lineare Korrelation erkennen ließ, wurde auch der Body Mass Index nach einer Gewichtsklassifikation in verschiedene Kategorien eingeteilt:

- 0 = Normalgewicht (BMI 18,5 – 24,9)
- 1 = Übergewicht / Präadipositas (BMI 25,0 – 29,9)
- 2 = Adipositas Grad I (BMI 30,0 – 34,9)
- 3 = Adipositas Grad II (BMI 35,0 – 39,9)
- 4 = Adipositas Grad III (BMI \geq 40)

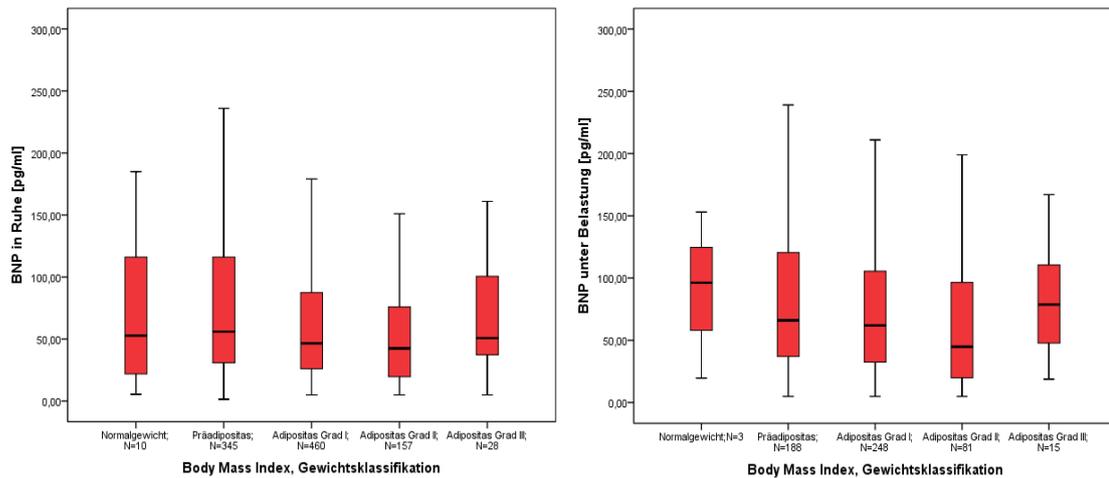


Abbildung 63: BNP und Body Mass Index

In diesen Kategorien zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die BNP-Werte in Ruhe sowohl in parametrischen (ANOVA) als auch in nicht parametrischen Tests (Kruskal-Wallis).

Die BNP-Werte unter Belastung unterschieden sich nur signifikant in der Berechnung des nichtparametrischen Tests, in der ANOVA-Analyse blieben sie nicht signifikant.

Im Tuckey-HSD und Tamhane-Test zeigten sich weiterhin besonders die Gruppen Prädiabetes zu Adipositas Grad I und Grad II signifikant unterschiedlich.

Im Vergleich der Mittelwerte ergab sich damit ein Anstieg der BNP-Werte in Ruhe und unter Belastung von der Gruppe der Normalgewichtigen zu den Patienten mit Prädiabetes.

In den Gruppen der Patienten mit Adipositas Grad I bis II fand sich dann ein Abfall der BNP-Werte bis unter die Werte der Normalgewichtigen, in der Gruppe mit extremer Adipositas Grad III wieder ein Anstieg der Werte.

Body Mass Index, Gewichtsklassifikation		BNP: in Ruhe [pg/ml]	BNP: unter Belastung [pg/ml]
Normalgewicht	<i>Mittelwert</i>	71,89	89,63
	<i>N</i>	10	3
	<i>Standardabweichung</i>	60,38	66,89
Präadipositas	<i>Mittelwert</i>	99,58	100,51
	<i>N</i>	345	188
	<i>Standardabweichung</i>	136,52	100,31
Adipositas Grad I	<i>Mittelwert</i>	72,15	91,04
	<i>N</i>	460	248
	<i>Standardabweichung</i>	84,24	107,68
Adipositas Grad II	<i>Mittelwert</i>	58,63	68,62
	<i>N</i>	157	81
	<i>Standardabweichung</i>	57,74	74,23
Adipositas Grad III	<i>Mittelwert</i>	67,03	82,89
	<i>N</i>	28	15
	<i>Standardabweichung</i>	46,37	44,76
Insgesamt	<i>Mittelwert</i>	79,34	90,74
	<i>N</i>	1000	535
	<i>Standardabweichung</i>	102,61	99,45

Tabelle 24: BNP und Body Mass Index

IV. Diskussion

Das BNP als Neurohormon des Herzens wird durch verschiedene Reize vermehrt exprimiert. Die Kardiomyozyten des Ventrikels setzen das Peptid bei erhöhter Volumen- oder Druckbelastung des Herzens, myokardialer Ischämie, Myokardschaden und mechanischem Stress auf ventrikuläre Myozyten frei. Ebenso wirken auch verschiedene Erkrankungen auf die Freisetzung des Hormons, sowohl aus dem Kreis der kardialen Erkrankungen, als auch aus dem Bereich pulmonaler oder neuronaler Erkrankungen.

BNP-Grenzwerte

Christ und Mueller beschrieben in Ihrer Übersichtsarbeit Grenzwerte für den Einsatz der BNP Werte als diagnostische Marker. Hierbei sollten Werte unter 100pg/ml eher gegen eine kardiale Erkrankung sprechen und Werte über 400pg/ml sehr wahrscheinlich für eine kardiale Erkrankung sprechen²⁶.

Im von mir untersuchten Kollektiv zeigten sich eher niedrigere Werte trotz aktuell vorliegender kardialer Grunderkrankung. Dies lag wahrscheinlich an dem unselektierten und großen Patientenkollektiv. Zudem waren fast alle Patienten vorbehandelt bzw. rekompensiert. Die höchsten BNP Mittelwerte erreichten in Ruhe die Diagnosegruppe Vitium cordis mit 147,81pg/ml und unter Belastung die Diagnosegruppe dilatative Kardiomyopathie mit 204,10pg/ml.

Die niedrigsten Mittelwerte in Ruhe zeigten sich in der Diagnosegruppe ventrikuläre Herzrhythmusstörungen (41,74pg/ml) und unter Belastung die Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie (38,38pg/ml). Trotz der eher niedrigen Werte im Durchschnitt konnten zwischen den einzelnen Diagnosegruppen signifikante Unterschiede in den BNP-Werten gesehen werden.

Ebenso unterschied sich das Verhalten der BNP-Werte unter Belastung signifikant zwischen den einzelnen Diagnosegruppen.

BNP und Belastung

Gerade unter Belastung können Durchblutungsstörungen des Myokards aber auch eine Insuffizienz des Herzens aufgedeckt werden. In einem Vergleich von Patienten mit kardialer Ischämie zu einem gesunden Patientenkollektiv zeigten sich die BNP-Werte in erstgenannter Gruppe unter Belastung signifikant erhöht. Obwohl BNP kein direkter Marker der Wandnekrose ist, lässt sich diese Beobachtung wahrscheinlich durch die ischämisch bedingte Wandbewegungsstörung mit erhöhter myokardialer Wandspannung erklären⁵¹.

In der vorliegenden Studie zeigten die BNP-Werte der einzelnen Diagnosegruppen unter Belastungsbedingungen ebenfalls zumeist einen Anstieg im Vergleich zu den Ruhewerten. Über alle Diagnosegruppen gemittelt betrug der BNP-Wert in Ruhe 78,79pg/ml und unter Belastung 87,85pg/ml. Dies bedeutet einen Anstieg von 9,06pg/ml unter Belastung (11,5% des BNP-Wertes in Ruhe).

Vor allem bei den Patienten mit der Hauptdiagnose dilatative Kardiomyopathie (in Ruhe 116,57pg/ml, unter Belastung 204,10pg/ml, Anstieg um 75,1% des Ruhewertes), hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (in Ruhe 71,00pg/ml, unter Belastung 128,00pg/ml, Anstieg um 80,28% des Ruhewertes) und dem Vorhofflimmern (in Ruhe 44,61pg/ml, unter Belastung 176,44pg/ml, Anstieg um 295,52% des Ruhewertes) stiegen die Werte unter Belastung fast um das Doppelte bis Dreifache des Ruhewertes an.

Interessanterweise kommt es bei einigen Diagnosen eher zu einem Abfall der BNP-Werte unter Belastung, z.B. bei Patienten mit Herzvitien (in Ruhe 147,81pg/ml, unter Belastung 55,36pg/ml).

(Siehe auch Tabellarische Ergebnisdarstellung im Anhang).

In vielen Studien wird diskutiert, ob es unter Belastung zu einer belastungsinduzierten Ischämie und damit Ausschüttung von BNP kommt. Betrachtet man die vorliegenden Werte der Patienten mit KHK, so zeigt sich wie beschrieben nur ein mäßiger Anstieg der BNP-Werte unter Belastung (in Ruhe 82,05pg/ml, unter Belastung 92,99pg/ml, dies entspricht im Mittel einem Anstieg von 10,94pg/ml).

Foote et al beschrieben in ihrer Arbeit einen deutlichen Unterschied der BNP-Werte von Patienten mit induzierbarer Ischämie im Vergleich zu Nicht-Ischämischen Patienten⁵¹. In genannter Studie wurden die BNP-Werte von 74 Patienten mit bekannter KHK in Ruhe und unter Belastung mit den Werten von gesunden Freiwilligen verglichen. Die Patienten und Voluntäre wurden mittels Laufband belastet und eine SPECT (single-photon emission computed tomography) der kardialen Perfusion aufgenommen. Bei 40 der untersuchten Patienten zeigte sich in der Bildgebung eine myokardiale Ischämie. Hierbei konnte ein vierfach höherer Anstieg der BNP-Werte in der Gruppe der ischämischen Patienten zu den nicht ischämischen Patienten (Δ BNP 36,5 vs. 7,5 pg/ml; $p < 0,0001$) verzeichnet werden.

Da bei unserem Patientenkollektiv eine akute Ischämie nicht gesondert betrachtet wurde, kann dies auch der Grund für den im Mittel nur leichten Anstieg der BNP-Werte unter Belastung bei der Hauptdiagnose KHK sein.

Um mich ein wenig näher mit dieser Erkrankung zu beschäftigen, betrachtete ich unser Patientenkollektiv zusätzlich unter dem Gesichtspunkt einer Einordnung in die CCS-Klassifikation, den Zustand eines abgelaufenen Myokardinfarktes und die Differenzierung in eine 1-, 2-, und 3-Gefäßerkrankung:

In Betrachtung der Einteilung des Patientenkollektivs in die Stadieneinteilung der Canadian Cardiovascular Society zeigte sich, wie bereits beschrieben ein tendenzieller Anstieg der BNP-Werte vom Stadium 0 zum Stadium III.

Im Stadium IV wiederum konnte ein Abfall der BNP-Werte unter den Mittelwert des Stadiums 0 gesehen werden. In der Auswertung erwies sich der Vergleich der BNP-Werte im Rahmen der CCS-Klassifikation als nicht signifikant.

Auch bei der Betrachtung der Schwere der koronaren Herzerkrankung bemessen an der Anzahl der betroffenen Gefäße zeigten alle drei Gruppen einen Anstieg der BNP-Werte unter Belastung im Vergleich zu den Ruhewerten. Bei den Patienten mit einem anamnestisch abgelaufenen Infarkt zeigten sich sowohl in Ruhe als auch unter Belastung erhöhte BNP-Konzentrationen im Vergleich zu den Patienten ohne Infarkt.

Insgesamt zeigte sich also bei den Patienten mit der Diagnose KHK ein nur leichter Anstieg der BNP-Werte aus der Ruhesituation in die körperliche

Belastungssituation. Zudem ließ sich sogar ein Abfall der Werte mit zunehmender Schwere der Gefäßerkrankung (CCS-Stadien) messen.

In der Literatur werden diese Verläufe nicht beschrieben. Hier wird, wie bereits erwähnt, zumeist von einem Anstieg der BNP-Werte unter Belastung bei dem Vorliegen einer KHK berichtet ⁵¹.

Trotzdem ist der aufgezeichnete Verlauf der BNP-Werte interessant, da sich hier möglicherweise ein „BNP-Handicap“ darstellt, dem Patienten mit fortgeschrittenen kardialen Erkrankungen unterliegen könnten. Möglicherweise deutet nämlich ein verminderter Anstieg des BNP und der anderen Natriuretischen Peptide auf eine Insuffizienz des Myokards hin, auf eine Belastungssituation hinreichend zu reagieren. Wie bereits beschrieben, führt die Freisetzung von Natriuretischen Peptiden zu einer Vasodilatation und Diurese und wirkt damit kardioprotektiv.

Nach Marie et al hängt das Ausmaß der Steigerung der BNP-Freisetzung unter Belastung vor allem von der BNP-Konzentration in Ruhe und dem Ausmaß von myokardialen Narbengewebe ab⁵². Das myokardiale Narbengewebe setzt bekanntermaßen erhöhte Mengen von BNP frei ^{51;53}, wodurch eine Schonung des restlichen Myokards erreicht werden soll.

Ein anamnestisch stattgehabter Infarkt war auch in unserem Kollektiv mit erhöhten BNP-Werten assoziiert. Zu beachten ist allerdings, dass die Infarktgröße, die für diese Betrachtung wichtig sein dürfte, nicht erfasst wurde.

Eine unzureichende Freisetzung von natriuretischen Peptiden unter Belastung könnte demnach einen Nachteil der Patienten bezüglich der kardialen Belastungsreaktion darstellen.

BNP und linksventrikuläre Funktion, NYHA-Klassifikation

Dass BNP als Indikator für die linksventrikuläre Dysfunktion steht, konnten bereits Zugck et al 2001 zeigen. Hierbei wurde festgestellt, dass die Bestimmung des BNP auch zur Risikoeinschätzung und Prognose bezüglich des Überlebens und der Inzidenz kardialer Dekompensationen verwendet werden kann. Ebenso wie die LVEF steht demnach auch das BNP als signifikanter Prognoseindikator⁵⁴.

Vanderheyden et al werteten in Ihrer Arbeit die BNP-Messung als wichtigen Parameter zur Detektierung einer Frühform der kardialen Dekompensation. Sie beschrieben eine Abhängigkeit der BNP-Werte von der vorhandenen Herzmasse, im Sinne einer Hypertrophie. Sogar bei noch intakter kardialer Auswurfleistung aber bereits erhöhter kardialer Druckbelastung konnten sie erhöhte BNP-Werte nachweisen. Somit könnte der BNP-Verlauf frühzeitig den Wechsel der kardialen Situation vom kompensierten in den dekompensierten Zustand nachweisen²².

Um eine klinische Einstufung vornehmen zu können, wird die Belastbarkeit von Patienten mit kardialer Insuffizienz nach der Klassifikation der New York Heart Association in 4 Stadien eingeteilt (s.o.) In vielen Studien wurde versucht, einen Zusammenhang zwischen den BNP-Werten und der NYHA-Klassifikation darzustellen. Hierin konnte gezeigt werden, dass die gemessenen BNP-Werte sowohl mit der Einteilung der Patienten in die NYHA-Klassifikation⁵⁵ als auch mit der Prognose korrelierten^{56;57}.

In der vorliegenden Studie zeigte die linksventrikuläre Funktion (Ejektionsfraktion) im unselektierten Gesamtkollektiv zwischen den Diagnosegruppen keinen signifikanten Unterschied. In Bezug auf die BNP-Werte konnte jedoch gesehen werden, dass die BNP-Werte mit abnehmender Ejektionsfraktion tendenziell absanken. Dies erwies sich jedoch ebenfalls nicht als signifikant.

Eine Ursache für diesen Verlauf könnte das ausgewertete Patientengut liefern. In der vorliegenden Studie wurden sowohl stationär-elektive Patienten wie auch ambulante Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen und

Kompensationsstatus ausgewertet. Mehr als die Hälfte der Patienten befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt im NYHA-Stadium I (56,4%), 31,1% im NYHA-Stadium II, 10,9% im NYHA Stadium III und 1,4% im Stadium IV. In der oben genannten Studie von Zugk et al.⁵⁴ waren bevorzugt Patienten des NYHA-Stadiums III (46%) erfasst worden, die LVEF betrug zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses $\leq 40\%$ während sie in unserer Studie im Mittel 66,99% betrug (siehe tabellarische Ergebnisdarstellung).

In den von mir ausgewerteten Daten zeigten die BNP-Mittelwerte einen Anstieg in den aufeinanderfolgenden NYHA - Stadien. Im Stadium IV zeigte sich dann wieder ein Abfall der BNP Werte bis unter die Werte im Stadium I.

Wie auch in der Betrachtung der CCS-Klassifikation (s.o.) wirft dieser Verlauf die Frage auf, ob Patienten mit fortgeschrittenen kardialen Erkrankungen zu einer verminderten BNP-Ausschüttung tendieren, im Sinne eines „BNP-Handicaps“.

Alternativ muss diskutiert werden, ob es sich hierbei auch um einen medikamentösen Einfluss handeln kann. Patienten mit kardial dekompensierter Herzinsuffizienz werden häufig auch einer intensivierten medikamentösen Therapie, insbesondere mit Diuretika, unterzogen.

Ferner muss in Betracht gezogen werden, dass durch zeitliche Verzögerungen zwischen Klassifizierung (Akutaufnahme) und der BNP-Bestimmung bereits eine Kompensation erfolgt sein kann.

BNP und dilatative Kardiomyopathie

Bei der Auswertung der vorliegenden Daten wird der Einfluss der kardialen Funktion auf die BNP-Werte bei den Patienten der Hauptdiagnose dilatative Kardiomyopathie sehr deutlich. In Ruhe betragen die BNP-Werte hier 116,57pg/ml, unter Belastung zeigte sich ein Anstieg auf 204,10pg/ml.

In der Echokardiographie zeigte sich die geringste kardiale Auswurfleistung (Ejektionsfraktion) mit 45,5%. Ebenso wurde der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser mit 57,95mm im Durchmesser signifikant größer als bei den Vergleichsgruppen gemessen. Entsprechend fand sich in den ebenfalls betrachteten Parametern im Rahmen der Herzkatheteruntersuchung die Diagnosegruppe DCM mit dem höchsten Wert für den linksventrikulären enddiastolischen Druck von 22mmHg.

Insgesamt kann hier sehr deutlich von einem Einfluss der linksventrikulären Funktion auf die Ausschüttung der BNP-Werte aus dem kardialen Ventrikel gesprochen werden. Die kardiale Veränderung, die im Rahmen der dilatativen Kardiomyopathie auftritt, führt zu einer Dilatation und Drucksteigerung im linken Ventrikel und als Folge zu einer verminderten Auswurfleistung und kardialen Funktion. Dies kann im Rahmen der klinischen Funktionsdiagnostik gesehen werden und spiegelt sich ebenso in der Höhe der BNP-Werte wieder, die mit der zunehmenden kardialen Dekompensation korrelieren.

BNP und arterielle Hypertonie, Hochdruckherz

Die arterielle Hypertonie ist eine in der Gesamtbevölkerung weit verbreitete Erkrankung, die zu verschiedenen kardialen und extrakardialen Erkrankungen führt. In unserer Studie wiesen 73% (664) der Männer und 69% (206) der Frauen neben der Hauptdiagnose eine arterielle Hypertonie auf. Dabei betrug die BNP-Werte in Ruhe im Mittel 81,18 pg/ml während die Patienten ohne diagnostizierte arterielle Hypertonie im Mittel BNP-Werte von 70,18 pg/ml aufwiesen. Unter Belastung stiegen bei beiden Gruppen die BNP-Werte an, sie betragen im Mittel 76,3 pg/ml bei den nicht an arterieller Hypertonie Erkrankten im Vergleich zu 91,33 pg/ml bei den Hypertonikern. Diese Unterschiede erwiesen sich nicht als signifikant.

Um einen Unterschied zwischen primären und sekundären Hypertonus ziehen zu können, wurde in der 24-Stunden-Blutdruckmessung der „Dipper“ bestimmt. Hierin konnte gezeigt werden, dass bei den Patienten mit vorhandenem „Dipper“ höhere Werte des BNP sowohl in Ruhe als auch unter Belastung gemessen wurden (publiziert als Posterbeitrag: Popkirova, Fenkes et al, Medizinische Klinik, 180.Tagung der Rheinisch-Westfälischen Gesellschaft für Innere Medizin). Dies spricht dafür Nebendiagnosen wie Nierenerkrankungen in die Betrachtung der BNP-Werte mit einzubeziehen.

Um die Erkrankung der arteriellen Hypertonie und die Auswirkungen auf die BNP-Werte weiter untersuchen zu können, betrachtete ich die BNP-Plasma-Werte nach Einteilung der Patienten in die Stadieneinteilung der Hochdruck-Liga (JNC/NIH, USA 1997). Hierbei konnte ein Anstieg innerhalb der Stadien gesehen werden.

Dies erwies sich jedoch nicht als signifikant.

Das Bild des sogenannten Hochdruckherzen umfasst die klinisch relevanten Manifestationen der arteriellen Hypertonie. Dies beinhaltet im Wesentlichen die Koronarinsuffizienz, diastolische und systolische Dysfunktion, supraventrikuläre und ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und eine Aortensklerose⁵⁸.

In der vorliegenden Arbeit waren 8,4% der untersuchten Patienten mit der Diagnose eines Hochdruckherzens behaftet. Die BNP-Werte zeigten eher niedrige Werte, ebenso einen nur geringen Anstieg unter Belastung.

In Ruhe betragen die BNP-Werte 57,87pg/ml, unter Belastung 70,71pg/ml. Die gemessenen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte wiesen in dieser Diagnosegruppe die höchsten Werte auf (im Mittelwert 137,63mmHg systolisch, 84,36mmHg diastolisch).

Die Differenz zu den anderen Gruppen erwies sich jedoch nicht signifikant. Jedoch konnte die Dicke des interventrikulären Septums (11,87mm) als signifikant vergrößert im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen gemessen werden. Ebenso wies der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser mit 47,58mm in dieser Diagnosegruppe eine signifikante Differenz zu den anderen Diagnosegruppen auf.

Somit kann hier zwar deutlich die klinisch zu erwartende Herzhypertrophie nachgewiesen werden, doch erwiesen sich die BNP-Werte eher niedrig im Vergleich zu anderen Gruppen. Dies würde die oben beschriebene These der vermehrten BNP-Ausschüttung im hypertrophen Myokard widerlegen. Nach Betrachtung der Parameter in der Echokardiographie zeigten sich jedoch in den genannten Diagnosegruppen eher niedrige bis normwertige Druckverhältnisse im Vergleich zu den anderen Diagnosegruppen. So betrug der linksventrikuläre enddiastolische Druck der Gruppe Hochdruckherz 17,46mmHg, bei der Gruppe hypertrophe Kardiomyopathie 16,44mmHg, trotz eher hoher systolischer und diastolischer Blutdruckwerte in erstgenannter Gruppe (169,87mmHg systolisch, 78,37mmHg diastolisch). Die Parameter im rechten Ventrikel betragen 31,44mmHg systolisch (Hochdruckherz) und 33mmHg systolisch (HCM), 7,79mmHg diastolisch (Hochdruckherz) und 8,33mmHg diastolisch (HCM). Dies war ebenfalls im Vergleich mit den anderen Diagnosegruppen nicht deutlich erhöht. An der Ventrikelgröße lässt sich nach Laplace ableiten, dass die Wanddickenzunahme z.B. bei konzentrischer Hypertrophie zunächst zu einer Reduktion der Wandspannung führt. Möglicherweise ist also nicht allein die Herzhypertrophie sondern vor allem auch die erreichte Druckbelastung des Herzens triggernder Faktor für die BNP-Produktion und Freisetzung.

BNP und Vorhofflimmern

Die größten Werte des linksatrialen Durchmessers konnten bei den Patienten mit Vorhofflimmern als Hauptdiagnose gesehen werden. In der Bestimmung der BNP-Werte hatte diese Diagnosegruppe eher niedrige Werte (44,61pg/ml) aufgewiesen, unter Belastung jedoch einen deutlichen Anstieg gezeigt (176,44pg/ml). Im Gesamtkollektiv konnte man einen tendenziellen Anstieg der BNP-Werte im direkten Vergleich zum echokardiographisch bestimmten linksatrialen Durchmesser sehen.

Da es bekanntermaßen eine ebenfalls vorhandene Freisetzung des BNP aus den Herzvorhöfen gibt, lässt sich dieser Anstieg der Werte mit Dilatation und Drucksteigerung im linken Atrium und damit verstärkter BNP-Freisetzung erklären. Einen weiteren Erklärungsansatz lieferten Ellinor et al. Sie beschrieben eine Diskordanz der ANP- und BNP-Level bei Patienten mit Vorhofflimmern. Diese Veränderung könne möglicherweise als Prädisposition für eine kardiale Arrhythmie gelten, also als Hinweis für das Risiko eines Auftretens einer kardialen Arrhythmie⁵⁹.

Insgesamt scheint die linksatriale Dilatation und die damit verbundene linksatriale Drucksteigerung ebenfalls einen deutlichen Einfluss auf die Höhe der gemessenen BNP-Werte zu haben.

BNP und pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie ist eine Bezeichnung für verschiedene Erkrankungen, die zu einer Drucksteigerung im Lungenkreislauf führen mit den Folgen der Rechtsherzinsuffizienz und Tod innerhalb von 2-5 Jahren nach Diagnosestellung^{60, 61}.

In Studien konnte bereits gezeigt werden, dass zirkulierendes BNP und ANP mit einer Steigerung des pulmonalarteriellen Druckes korrelieren.⁶² Allerdings zeigten sich die Erhöhungen auch erst, wenn es durch die Druckerhöhung zu einer ventrikulären Belastung gekommen war⁶³.

Bei Patienten mit rechtsventrikulärer Druckerhöhung in Verbindung mit idiopathischer pulmonaler Hypertonie konnte eine signifikante BNP-Erhöhung gegenüber der Kontrollgruppe verzeichnet werden⁶⁴.

In der Klinik können Plasma-BNP-Werte zur prognostischen Verwendung und Aussage bezüglich der Mortalität von Patienten mit pulmonaler Hypertonie verwendet werden^{65;66}. So konnte gezeigt werden, dass BNP Werte unter 180pg/ml deutlich mit einem verlängerten Überleben von Patienten mit pulmonaler Hypertonie korrelierten und NT-Pro-BNP Werte über 1400pg/ml mit einem verminderten Langzeitüberleben verbunden waren.

In der vorliegenden Studie verglich ich das Vorliegen einer anamnestisch bekannten pulmonalen Hypertonie ohne Beachtung der Ätiopathogenese mit den gemessenen BNP-Werten, sowie mit den relevanten Parametern der Herzkatheteruntersuchung. Der Pulmonalarteriendruck der anamnestisch ermittelten Patienten mit pulmonaler Hypertonie betrug im Mittel 27,25mmHg, somit lag überwiegend eine milde Form der pulmonalen Hypertrophie vor. Bei den Patienten ohne pulmonale Hypertonie betrug der Mittelwert des Pulmonalarteriendrucks 19,87mmHg.

Allerdings wurden nur 32 der insgesamt 117 anamnestisch an pulmonaler Hypertonie erkrankten Patienten einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt. Bei diesen Patienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied der BNP-Werte. Die BNP-Werte betrugen 103,27pg/ml bei anamnestisch diagnostizierter pulmonaler Hypertonie zu 73,92pg/ml ohne pulmonale Hypertonie in Ruhe.

Unter Belastung waren die BNP-Werte bei pulmonaler Hypertonie 130,27pg/ml zu 83,11pg/ml ohne pulmonale Hypertonie.

Ebenso konnte in der Herzkatheteruntersuchung ein tendenzieller Anstieg der BNP-Werte mit zunehmendem pulmonalarteriellen Druck, sowie steigenden Druckverhältnissen im rechten Ventrikel und rechten Atrium verzeichnet werden. Diese Verläufe erwiesen sich jedoch nicht als signifikant.

Die Messung von BNP-Werten bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie zur Therapieverlaufskontrolle und Einschätzung des klinischen outcome ist mittlerweile etabliert. In einer Richtlinie empfiehlt das American College of Cardiology BNP-Messungen zur Bestimmung des Risikos einer Verschlechterung des klinischen Zustandes bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie durchzuführen⁶⁷. Nicht zuletzt gibt es Ansätze die physiologischen Wirkungen des BNP im Rahmen der Therapie einer pulmonalen Hypertonie einzusetzen: durch Vasodilatation im pulmonalen System und antihypertrophische Funktion soll der Umbau des vaskulären Systems im Lungenkreislauf bei der Pathogenese der pulmonalen Hypertonie verhindert werden⁶³.

BNP und Niereninsuffizienz

Dass eine eingeschränkte Nierenfunktion einen Einfluss auf die Höhe der BNP-Werte hat, zeigten bereits McCullough et al 2003. Sie konnten eine Abhängigkeit der BNP-Werte von der Creatininclearance darstellen⁶⁸. Auch in anderen Studien konnte eine eingeschränkte Funktion bezüglich der klinischen Diagnostik und Einsatz des BNP bei verminderter Nierenfunktion gezeigt werden⁶⁹.

Schou et al veröffentlichten in ihrer Studie 2009 eine erneute Darstellung der BNP-Erhöhung unter eingeschränkter Nierenfunktion. Hierin zeigte sich jedoch nur ein leichter Anstieg der BNP-Werte in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate; demnach sollte bei einer vorliegenden BNP-Erhöhung und eingeschränkter Nierenfunktion zunächst eine Ursache im kardiovaskulären System ausgeschlossen werden⁷⁰.

In den vorliegenden Daten wurde insgesamt bei 144 Patienten (11,9%) eine eingeschränkte Nierenfunktion im kompensierten Stadium erfasst. Ein Patient befand sich unter Dialysetherapie.

Die BNP-Werte zeigten bei diesen Patienten eine deutliche Erhöhung im Vergleich zu den Patienten, die keine Einschränkung der Nierenfunktion aufwiesen (72,24pg/ml ohne Nierenerkrankung; 119,45pg/ml mit eingeschränkter Nierenfunktion). Dieser Unterschied erwies sich mit $p=0,000$ als signifikant. Unter Dialyse zeigte sich ein noch höherer Wert mit 194pg/ml, der jedoch in der vorliegenden Studie keine Vergleichsmöglichkeiten bot.

Epidemiologische Einflussfaktoren

In den vorliegenden Daten konnte ich sowohl in Bezug auf das Geschlecht und das Alter der Patienten, wie auch in Bezug auf das Gewicht, beziehungsweise den Body Mass Index einen Einfluss auf die BNP-Konzentration nachweisen.

Wie auch in vorherigen Studien^{71,72} gezeigt werden konnte, erwiesen sich die BNP-Mittelwerte bei den Frauen leicht erhöht gegenüber den Werten der Männer (90,79pg/ml bei den Frauen und 77,73pg/ml bei den Männern). Auch unter Belastung zeigte sich diese Tendenz: die Frauen hatten im Mittelwert mit 97,16pg/ml höhere BNP-Werte als die Männer mit 83,6pg/ml.

Mc Lean et al konnten in ihrer Studie ebenfalls bei den Frauen höhere BNP-Werte nachweisen. Dabei handelte es sich allerdings um die Gruppe der nicht kardial erkrankten Patienten. In der Gesamtpopulation und der Gruppe der kardial Erkrankten zeigte sich kein Unterschied zwischen den Geschlechtern^{63;71}.

Eine geäußerte Vermutung ist, dass die unterschiedlichen Sexualhormon-Profile der Geschlechter sich auf die BNP-Konzentration auswirken⁷¹. So ist z.B. bekannt, dass das Östrogen als protektiver Faktor im kardiovaskulären System wirkt⁷³.

Die zugrunde liegenden Mechanismen dagegen sind noch nicht vollständig bekannt. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen Östrogen, den Natriuretischen Peptiden und dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System⁷⁴. Somit könnte die BNP-Erhöhung bei dem weiblichen Geschlecht einerseits östrogenbedingt sein, andererseits könnte dieser Anstieg der BNP-Werte auch ein Teil der östrogenbedingten Schutzfunktion im kardiovaskulären System sein⁷⁵.

Eine weitere These ist der Einfluss von Testosteron auf die unterschiedlichen BNP-Werte der Geschlechter. Chang et al und Mc Lean et al zeigten eine inverse Assoziation von BNP und freiem Testosteron-Spiegel, wobei sich kein direkter Zusammenhang zwischen Östrogen und BNP nachweisen ließ^{71;76}.

Auch der hier dargestellte Anstieg der BNP-Konzentration mit zunehmendem Alter konnte in einigen Studien gezeigt werden⁷².

In der vorliegenden Arbeit fand sich kein direkter linearer Zusammenhang des Alters mit dem BNP, aber ein tendenzieller Anstieg der BNP-Werte mit zunehmendem Alter. Allerdings konnte nach Einordnung in Untergruppierungen ein signifikanter Anstieg der BNP-Werte in Ruhe und unter Belastung nachgewiesen werden.

Ein Vergleich der Werte in Ruhe und unter Belastung zeigte, dass vor allem in der Gruppe der über 80jährigen bzw. der Senium-Gruppe die BNP-Werte einen deutlichen Anstieg bei dem Wechsel aus der Ruhe- in die Belastungssituation aufwiesen. Dies lässt sich wahrscheinlich durch die erhöhte Wandspannung des Herzens mit zunehmender Fibrosierung und diastolischer Dysfunktion sowie insgesamt erhöhter Morbidität im Alter erklären.

Der BMI als ein Risikokriterium für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung, ist in vielen Studien untersucht worden⁷⁷. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass der BMI eine inverse Korrelation zu den BNP-Werten aufweist^{78;79}. Kardiale Kachexie, die Schwere der kardialen Erkrankung aber auch das mögliche Vorhandensein von Clearance-Rezeptoren im Fettgewebe, die zu einem schnellen Abbau von natriuretischen Peptiden führen, werden als Ursache diskutiert^{63;78}.

Zudem wurde versucht einen Einfluss von arterieller Hypertension auf die BNP-Werte bei Adipositas zu finden⁷².

In den vorliegenden Daten konnte ich diesen Zusammenhang zwischen BMI und BNP-Werten ebenfalls darstellen: es zeigte sich ein Abfall der BNP-Werte mit zunehmendem BMI. Vor allem in der Einteilung nach dem Grad der Adipositas konnte man dies erkennen. Die niedrigsten Werte erreichten hier die Patienten der Gruppe Adipositas Grad II. Die folgende Gruppe der Patienten mit extremen Übergewicht (Adipositas Grad III) wies wieder einen Anstieg der BNP-Werte auf, erreichte aber nicht die Werte der Normalgewichtigen.

Limitationen der Studie

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive klinische Studie handelt, und somit nicht immer sämtliche Daten verfügbar waren, ergeben sich in den untersuchten Gruppen unterschiedliche Fallzahlen. So wiesen auch die Altersgruppen unterschiedliche Fallzahlen auf, da das Spektrum kardiologischer Patienten überwiegend ältere Patienten einschließt. Ebenso muss beachtet werden, dass hierbei ein relativ selektioniertes Patientengut einer Universitätsklinik betrachtet wurde. Weiterhin konnte bei der Datenauswertung die unterschiedliche medikamentöse Vorbehandlung der Patienten nicht in die Betrachtung mit einbezogen werden. Limitierend wirkte sich auch das Studiendesign aus, das keinen Nachweis kausaler Zusammenhänge zulässt.

Fazit

In der klinischen Routine hat sich die Bestimmung des BNP als Prognosefaktor von kardialen Erkrankungen, wie auch zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung bereits etabliert.

In der vorliegenden Studie konnte ich diese Abhängigkeit der BNP Werte von der Schwere einer kardialen Dysfunktion ebenfalls zeigen. Beispielsweise sei hier die dilatative Kardiomyopathie genannt, bei der sich im Vergleich mit anderen Diagnosen deutlich erhöhte Werte zeigten, sowie eine klinische Funktionseinschränkung in den gemessenen Parametern nachgewiesen werden konnte.

Allerdings konnte ich auch nachweisen, dass Patienten mit deutlich fortgeschrittenen kardialen Erkrankungen einem möglichen Defizit der BNP-Ausschüttung unterliegen. So zeigte sich ein Abnehmen der BNP-Werte in fortgeschrittenen Stadien der KHK, ebenso wie der Herzinsuffizienz, sowie ein ausbleibender Anstieg der Werte unter Belastungsbedingungen. Möglicherweise handelt es sich hier um ein „BNP-Handicap“, das in der klinischen Auswertung der BNP-Werte eine schwere kardiale Erkrankung verschleiern könnte.

Ebenso müssen Nebendiagnosen wie eine Niereninsuffizienz, sowie Alter und Geschlecht in die Bewertung der BNP-Werte mit einbezogen werden. Hier zeigten sich erhöhte Werte bei einer eingeschränkten Nierenfunktion, sowie bei

weiblichem Geschlecht und zunehmendem Alter. Auch der Body Mass Index beeinflusst die Höhe der BNP-Werte. Vor allem bei den Patienten mit mäßiger Adipositas zeigten sich eher niedrige Werte im Vergleich zu den Normalgewichtigen. Bei extremer Adipositas kam es wieder zu einem Anstieg der Parameter.

Insgesamt konnte ich zwar mit den unterschiedlichen betrachteten kardialen Erkrankungen auch verschiedene Ausprägungen der BNP-Werte nachweisen, letztendlich sollten jedoch vor allem bei fortgeschrittenen Erkrankungen zusätzliche klinische Tests zur Einschätzung des Schweregrades der Erkrankung erfolgen. Ferner lässt sich alleine durch die Höhe der BNP-Werte kein Rückschluss auf die zugrundeliegende Erkrankung ziehen.

V. Verzeichnisse

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Genetische Struktur und Biosynthese von BNP (modifiziert von Nakao et al. 1992). ³⁶	3
Abbildung 2: Hauptdiagnosen, BNP in Ruhe	14
Abbildung 3: Hauptdiagnosen, BNP unter Belastung [pg/ml]	16
Abbildung 4: Ergometrie, Belastungsmaximum [W]	17
Abbildung 5: Ergometrie, Belastung in Watt [W]	17
Abbildung 6: Ergometrie, maximale Herzfrequenz unter Belastung [s/min]	18
Abbildung 7: Ergometrie, maximale Herzfrequenz [s/min]	18
Abbildung 8: Ergometrie, maximaler systolischer Blutdruck [mmHg]	19
Abbildung 9: Ergometrie, maximaler systolischer Blutdruck [mmHg]	19
Abbildung 10: Ergometrie, maximaler diastolischer Blutdruck [mmHg]	20
Abbildung 11: Ergometrie, maximaler diastolischer Blutdruck [mmHg]	20
Abbildung 12: Echokardiographie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	21
Abbildung 13: Echokardiographie, linksventrikuläre Ejektionsfraktion [%]	22
Abbildung 14: Echokardiographie, Durchmesser linkes Atrium [mm]	23
Abbildung 15: Echokardiographie, Durchmesser linkes Atrium [mm]	23
Abbildung 16: Echokardiographie, Septumdicke [mm]	24
Abbildung 17: Echokardiographie, Septumdicke [mm]	24
Abbildung 18: Echokardiographie, Posteriorlateralwanddicke [mm]	25
Abbildung 19: Echokardiographie, Posteriorlateralwanddicke [mm]	25
Abbildung 20: Echokardiographie, Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser [mm]	26
Abbildung 21: Echokardiographie, Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser [mm]	26
Abbildung 22: 24-Stunden- Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck systolisch [mmHg]	27
Abbildung 23: 24-Stunden-Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck systolisch [mmHg]	28
Abbildung 24: 24-Stunden-Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck diastolisch [mmHg]	28
Abbildung 25: 24-Stunden-Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck diastolisch [mmHg]	29
Abbildung 26: 24-Stunden-Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck/24Stunden [mmHg]	29
Abbildung 27: 24-Stunden-Blutdruckmessung, mittlerer Blutdruck/24Stunden [mmHg]	30
Abbildung 28: 24-Stunden-Blutdruckmessung,	30
Abbildung 29: 24-Stunden-Blutdruckmessung,	31
Abbildung 30: 24-Stunden-Blutdruckmessung,	32
Abbildung 31: 24-Stunden-Blutdruckmessung,	32
Abbildung 32: Linksherzkatheter, linksventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg]	34
Abbildung 33: Linksherzkatheter, linksventrikulärer enddiastolischer Druck [mmHg]	34
Abbildung 34: Linksherzkatheter, systolischer Blutdruck [mmHg]	35
Abbildung 35: Linksherzkatheter, systolischer Blutdruck [mmHg]	35

Abbildung 36: Linksherzkatheter, diastolischer Blutdruck [mmHg]	36
Abbildung 37: Linksherzkatheter, diastolischer Blutdruck [mmHg]	36
Abbildung 38: Linksherzkatheter, Cardiac Index [l/min/m ²]	37
Abbildung 39: Linksherzkatheter, Cardiac Index [l/min/m ²]	37
Abbildung 40: Rechtsherzkatheter, mittlerer Pulmonalarteriendruck [mmHg] ..	38
Abbildung 41: Rechtsherzkatheter, mittlerer Pulmonalarteriendruck [mmHg] ..	38
Abbildung 42: Rechtsherzkatheter, systolischer Druck rechter Ventrikel [mmHg]	39
Abbildung 43: Rechtsherzkatheter, systolischer Druck im rechten Ventrikel [mmHg]	39
Abbildung 44: Rechtsherzkatheter, diastolischer Druck rechter Ventrikel [mmHg]	40
Abbildung 45: Rechtsherzkatheter, diastolischer Druck rechter Ventrikel [mmHg]	40
Abbildung 46: Rechtsherzkatheter, Druck rechtes Atrium [mmHg]	41
Abbildung 47: Rechtsherzkatheter, Druck rechtes Atrium [mmHg]	41
Abbildung 48: CCS-Stadien	45
Abbildung 49: BNP-Werte und arterielle Hypertonie	46
Abbildung 50: Stadien der arteriellen Hypertonie	48
Abbildung 51: Stadien der arteriellen Hypertonie	48
Abbildung 52: arterielle Hypertonie, Dipper [%].....	50
Abbildung 53: BNP-Werte und pulmonale Hypertonie	51
Abbildung 54: BNP-Werte und Mitralinsuffizienz	53
Abbildung 55: KHK, Gefäßstatus	54
Abbildung 56: Infarktanamnese.....	56
Abbildung 57: Nierenerkrankung.....	57
Abbildung 58: BNP und Geschlecht.....	58
Abbildung 59: BNP und Alter.....	59
Abbildung 60: BNP und Alter (20er Schritte).....	60
Abbildung 61: BNP und Alter (Lebensabschnitte)	60
Abbildung 62: BNP und Body Mass Index	62
Abbildung 63: BNP und Body Mass Index	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation	9
Tabelle 2: CCS-Klassifikation.....	9
Tabelle 3: Häufigkeitsverteilung Hauptdiagnosen	11
Tabelle 4: BNP und Hauptdiagnosen	13
Tabelle 5: Häufigkeitsverteilung Hauptdiagnosen und Geschlecht	14
Tabelle 6: BNP und Belastung	16
Tabelle 7: NYHA-Stadien, Geschlechterverteilung.....	42
Tabelle 8: NYHA-Stadien	43
Tabelle 9: CCS-Stadien, Geschlechterverteilung	44
Tabelle 10: CCS-Stadien	45
Tabelle 11: Stadien der arteriellen Hypertonie	47
Tabelle 12: Stadien der arteriellen Hypertonie, mittlerer systolischer Blutdruck [mmHg]	49

Tabelle 13: Stadien der arteriellen Hypertonie, mittlerer diastolischer Blutdruck [mmHg]	49
Tabelle 14: Pulmonalarteriendruck bei pulmonaler Hypertonie [mmHg]	51
Tabelle 15: BNP-Werte und pulmonale Hypertonie.....	52
Tabelle 16: BNP-Werte und Mitralinsuffizienz	53
Tabelle 17: Nebendiagnosen, KHK, Gefäßstatus.....	54
Tabelle 18: KHK, Gefäßstatus.....	55
Tabelle 19: BNP-Werte und KHK, Infarktanamnese	55
Tabelle 20: BNP-Werte und Nierenerkrankung.....	57
Tabelle 21: Epidemiologische Einflussfaktoren	58
Tabelle 22: BNP und Alter (20er Schritte)	61
Tabelle 23: BNP und Alter (Lebensabschnitte)	61
Tabelle 24: BNP und Body Mass Index.....	64

VI. Tabellarische Ergebnisdarstellung

BNP in Ruhe [pg/ml]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz- erkrankung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen		
N	40	905	99	15	48	35	7	3	7	9	1212	
Mittelwert	45,1250	82,0482	57,8667	116,5667	43,6771	147,8057	44,6143	71,0000	46,4857	41,7444	80,9605	
95% LCi	27,0509	75,3534	45,7000	67,4301	28,6886	64,6487	23,2775	-39,4537	-40,3673	18,2343	74,5620	
95% UCI	63,1991	88,7430	70,0333	165,7033	58,6655	230,9627	65,9511	181,4537	133,3387	65,2546	87,3590	
Standardfehler MW	8,93567	3,41119	6,13093	22,90979	7,45049	40,91880	8,71989	25,67106	35,49494	10,19519	3,26135	
Standardabweichung	56,51412	102,61961	61,00195	88,72922	51,61852	242,0789	23,07065	44,46358	93,91078	30,58558	113,53997	
Median	24,5000	51,2000	39,3000	98,0000	32,1500	53,1000	41,4000	81,9000	12,1000	35,4000	48,0000	
Perzentile 25	12,4750	27,1500	21,7000	45,7000	21,2250	35,5000	29,6000	22,1000	4,9000	17,3500	25,0000	
Perzentile 75	57,1000	96,0000	75,3000	156,0000	51,1750	119,0000	71,3000	22,7000	22,7000	77,4500	92,8750	
Interquartilbereich	44,6250	68,8500	53,6000	110,3000	29,9500	83,5000	41,7000		17,8000	60,1000	67,8750	
Minimum	4,90	1,40	4,90	5,60	4,90	4,90	9,10	22,10	4,90	7,10	1,40	
Maximum	304,0	1070	469,0	301,0	304,0	1230	75,50	109,0	259,0	86,40	1300	
Spannweite	299,1	1069	464,1	295,4	299,1	1225	66,40	86,90	254,1	79,30	1299	

BNP unter Belastung [pg/ml]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz- erkrankung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen		
N	21	464	50	8	26	19	5	1	3	5	625	
Mittelwert	42,5190	92,9942	70,7060	204,1000	38,3808	55,3632	176,4400		141,2667	38,5200	87,0683	
95% LCi	17,9986	84,0122	51,1215	59,9639	30,7814	42,2323	-155,8130		-42,1,8291	10,7672	79,4487	
95% UCI	67,0395	101,9761	90,2905	348,2361	45,9801	68,4941	508,6930		704,3624	66,2728	94,6880	
Standardfehler MW	11,75496	4,57072	9,74558	60,96517	3,68983	6,25006	119,66849		130,87176	9,99582	3,88011	
Standardabweichung	53,86797	98,45639	68,91167	172,4073	18,81451	27,24339	267,58687		226,67654	22,35133	97,00273	
Median	21,6000	63,0000	49,8000	136,0000	33,3000	62,4000	53,8000		12,4000	28,7000	57,5000	
Perzentile 25	10,0000	33,4250	28,3250	63,2750	25,8750	29,1000	53,2500		8,4000	20,5000	29,1000	
Perzentile 75	58,1500	113,5000	104,5000	366,0000	46,0750	72,4000	360,9500			61,4500	107,0000	
Interquartilbereich	48,1500	80,0750	76,1750	302,7250	20,2000	43,3000	307,7000			40,9500	77,9000	
Minimum	4,90	4,90	4,90	26,10	5,80	4,90	53,00		8,40	19,30	4,90	
Maximum	237,0	719,0	406,0	503,0	97,50	102,0	655,0		403,0	71,40	719,0	
Spannweite	232,1	714,1	401,1	476,9	91,70	97,10	602,0		394,6	52,10	714,1	

Echokardiographie: Ejektionsfraktion –	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz- erkrankung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myo-karditis	Herz- rhythmus- störung		
N	9	79	8	2	9	6	1	0	0	1	119	
Mittelwert	69,5556	66,6709	69,1250	45,5000	70,6667	61,8667					66,9933	
95% LCI	62,8203	63,9235	61,4440	-265,8020	60,8680	45,8674					64,7200	
95% UCI	76,2909	69,4183	76,8060	356,8020	80,4653	77,8659					69,2665	
Standardfehler MW	2,92076	1,38003	3,24828	24,50000	4,24918	6,22397					1,14794	
Standardabweichung	8,76229	12,26599	9,18753	34,64823	12,74755	15,24555					12,52260	
Median	70,0000	68,0000	67,0000	45,5000	70,0000	65,5000					70,0000	
Perzentile 25	63,5000	59,0000	61,0000	21,0000	65,5000	45,3000					60,0000	
Perzentile 75	76,0000	75,0000	76,7500		81,0000	75,2500					75,0000	
Interquartilbereich	12,5000	16,0000	15,7500		15,5000	29,9500					15,0000	
Minimum	54,0	21,0	58,0	21,0	43,0	40,2					21,0	
Maximum	83,0	91,0	84,0	70,0	86,0	79,0					91,0	
Spannweite	29,0	70,0	26,0	49,0	43,0	38,8					70,0	

Durchmesser linkes Atrium [mm]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz- Erkrankung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen		
N	36	675	75	11	44	32	7	1	6	7	913	
Mittelwert	34,5639	39,8516	37,9493	40,9000	37,4636	40,2906	41,5857		34,8333	33,9714	39,3022	
95% LCI	32,7213	39,4329	36,7009	36,8152	35,3490	36,4040	35,2835		31,4872	30,5768	38,9107	
95% UCI	36,4065	40,2702	39,1978	44,9848	39,5782	44,1773	47,8879		38,1795	37,3661	39,6937	
Standardfehler MW	,90765	,21322	,62656	1,83328	1,04855	1,90568	2,57557		1,30171	1,38731	,19948	
Standardabweichung	5,44590	5,53971	5,42620	6,08030	6,95531	10,78013	6,81431		3,18852	3,67047	6,02759	
Median	33,9500	39,9000	38,0000	42,0000	37,0000	40,0000	43,0000		35,0000	36,0000	39,0000	
Perzentile 25	30,0000	36,8000	35,0000	36,9000	31,5500	32,2750	40,0000		32,2500	29,0000	36,0000	
Perzentile 75	38,7500	43,0000	41,0000	46,0000	42,7500	46,5750	46,0000		37,5000	37,0000	43,0000	
Interquartilbereich	8,7500	6,2000	6,0000	9,1000	11,2000	14,3000	6,0000		5,2500	8,0000	7,0000	
Minimum	26,0	20,0	22,8	30,0	26,0	16,1	27,0		30,0	29,0	16,1	
Maximum	47,0	64,0	53,0	52,0	54,4	71,0	46,1		39,0	37,0	71,0	
Spannweite	21,0	44,0	30,2	22,0	28,4	54,9	19,1		9,00	8,00	54,9	

Echokardiographie: Septumdicke [mm]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herzerkrankung	KHK	Hochdruck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen	Gesamt	
N	35	647	74	11	43	30	7	1	6	7	880	
Mittelwert	10,2600	11,3632	11,8689	11,2364	11,1651	11,2167	11,0143		10,0833	10,5714	11,3244	
95% LCI	9,8228	11,2443	11,4420	9,7882	10,3775	10,5364	9,6153		9,5674	8,5133	11,2146	
95% UCI	10,6972	11,4821	12,2959	12,6845	11,9527	11,8970	12,4132		10,5992	12,6296	11,4343	
Standardfehler MW	,21515	,06055	,21423	,64993	,39026	,33263	,57173		,20069	,84112	,05599	
Standardabweichung	1,27284	1,54005	1,84286	2,15558	2,55910	1,82191	1,51265		,49160	2,22539	1,66079	
Median	10,0000	11,0000	12,0000	11,0000	10,9000	11,0000	11,0000		10,0000	10,0000	11,0000	
Perzentile 25	10,0000	10,0000	11,0000	10,0000	10,0000	10,0000	10,0000		9,8750	9,0000	10,0000	
Perzentile 75	11,0000	12,0000	13,0000	13,0000	12,0000	12,0000	12,0000		10,2500	11,0000	12,0000	
Interquartilbereich	1,0000	2,0000	2,0000	3,0000	2,0000	2,0000	2,0000		,3750	2,0000	2,0000	
Minimum	7,40	6,10	7,50	7,80	8,00	8,00	9,30		9,50	8,00	6,10	
Maximum	14,0	19,0	17,0	15,0	23,0	16,1	13,8		11,0	15,0	23,0	
Spannweite	6,60	12,9	9,50	7,20	15,0	8,10	4,50		1,50	7,00	16,9	

Echokardiographie: Posterolateralwand- dicke [mm]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herzerkrankung	KHK	Hochdruck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen	Gesamt	
N	35	613	69	11	42	31	6	0	6	7	839	
Mittelwert	9,2600	9,9850	9,9420	10,3364	9,3214	11,2290	9,4667		9,3333	9,8429	9,9555	
95% LCI	8,8604	9,8985	9,6953	9,8517	8,9861	8,9907	8,8488		8,7914	8,2305	9,8467	
95% UCI	9,6596	10,0715	10,1888	10,8211	9,6567	13,4674	10,0846		9,8753	11,4553	10,0644	
Standardfehler MW	,19662	,04403	,12366	,21754	,16603	1,09602	,24037		,21082	,65895	,05546	
Standardabweichung	1,16321	1,09003	1,02719	,72149	1,07602	6,10236	,58878		,51640	1,74342	1,60629	
Median	9,3000	10,0000	10,0000	10,0000	9,3000	10,0000	9,5000		9,0000	10,0000	10,0000	
Perzentile 25	9,0000	10,0000	9,3000	10,0000	8,2250	9,5000	8,9500		9,0000	8,0000	9,4000	
Perzentile 75	10,0000	10,0000	10,0500	11,0000	10,0000	11,0000	10,0000		10,0000	11,0000	10,0000	
Interquartilbereich	1,0000	,0000	,7500	1,0000	1,7750	1,5000	1,0500		1,0000	3,0000	,6000	
Minimum	6,20	5,70	6,60	9,00	7,60	6,00	8,80		9,00	8,00	5,70	
Maximum	11,4	16,2	12,4	11,5	12,0	43,0	10,0		10,0	12,9	43,0	
Spannweite	5,20	10,5	5,80	2,50	4,40	37,0	1,20		1,00	4,90	37,3	

Echokardiographie: LVEDD [mm]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herzerkrankung	KHK	Hochdruckherz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhofflimmern	HOCM	Myokarditis	Herzrhythmusstörungen	Gesamt	
N	34	651	73	11	44	31	7	1	6	6	883	
Mittelwert	47,8765	49,0694	47,5767	57,9455	48,3386	49,0710	52,2429		49,5000	50,3333	49,0494	
95% LCI	46,4398	48,6000	46,6244	51,4360	46,8499	46,7323	46,8391		43,9172	44,3353	48,6494	
95% UCI	49,3131	49,5388	48,5290	64,4549	49,8274	51,4096	57,6466		55,0828	56,3314	49,4493	
Standardfehler MW	,70615	,23904	,47771	2,92147	,73823	1,14514	2,20841		2,17179	2,33333	,20378	
Standardabweichung	4,11752	6,09916	4,08151	9,68941	4,89685	6,37585	5,84290		5,31977	5,71548	6,05551	
Median	47,0000	47,7000	46,0000	54,0000	48,1000	49,0000	53,9000		48,0000	49,5000	48,0000	
Perzentile 25	45,0000	45,0000	45,0000	50,0000	45,0000	44,0000	51,0000		46,5000	45,0000	45,0000	
Perzentile 75	51,0000	52,0000	50,1500	66,0000	51,0000	53,0000	56,0000		51,7500	55,7500	52,0000	
Interquartilbereich	6,0000	7,0000	5,1500	16,0000	6,0000	9,0000	5,0000		5,2500	10,7500	7,0000	
Minimum	41,0	11,0	36,0	48,7	40,0	37,8	40,0		45,0	45,0	11,0	
Maximum	58,0	82,0	57,0	79,7	65,0	64,0	58,0		60,0	58,0	82,0	
Spannweite	17,0	71,0	21,0	31,0	25,0	26,2	18,0		15,0	13,0	71,0	

Ergometrie: Belastung [W]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herzerkrankung	KHK	Hochdruckherz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhofflimmern	HOCM	Myokarditis	Herzrhythmusstörungen	Gesamt	
N	32	752	82	13	41	28	5	2	7	9	975	
Mittelwert	174,22	144,87	140,37	167,31	160,98	131,25	160,00	75,00	189,29	166,67	146,51	
95% LCI	150,82	141,79	130,45	132,76	144,14	115,07	95,63	-242,66	143,32	111,47	143,64	
95% UCI	197,62	147,95	150,28	201,86	177,81	147,43	224,37	392,66	235,25	221,86	149,39	
Standardfehler MW	11,474	1,569	4,984	15,858	8,330	7,887	23,184	25,000	18,785	23,936	1,464	
Standardabweichung	64,908	43,025	45,132	57,177	53,341	41,736	51,841	35,355	49,701	71,807	45,718	
Median	150,00	150,00	150,00	150,00	125,00	125,00	175,00	75,00	200,00	150,00	150,00	
Perzentile 25	125,00	125,00	100,00	125,00	125,00	100,00	112,50	50,00	150,00	100,00	125,00	
Perzentile 75	225,00	175,00	175,00	200,00	200,00	150,00	200,00		250,00	237,50	175,00	
Interquartilbereich	100,00	50,00	75,00	75,00	75,00	50,00	87,50		100,00	137,50	50,00	
Minimum	100	25	50	100	100	75	75	50	125	75	25	
Maximum	300	300	275	300	350	225	200	100	250	275	350	
Spannweite	200	275	225	200	250	150	125	50	125	200	325	

Ergometrie: maximale Herzfrequenz unter Belastung	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz-erkrankung	KHK	Hoch-druck-herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen	Gesamt	
N	27	704	81	11	40	24	5	2	7	9	914	
Mittelwert	141,96	123,71	127,21	133,55	133,95	127,38	124,60	111,50	149,86	139,89	125,61	
95% LCI	130,05	121,99	121,93	119,20	125,25	114,70	91,69	-9,21	132,69	125,68	124,04	
95% UCI	153,87	125,43	132,49	147,89	142,65	140,05	157,51	232,21	167,02	154,10	127,18	
Standardfehler MW	5,794	,876	2,655	6,436	4,302	6,125	11,852	9,500	7,015	6,161	,799	
Standardabweichung	30,108	23,244	23,895	21,346	27,209	30,008	26,501	13,435	18,560	18,483	24,143	
Median	145,00	123,00	129,00	131,00	130,00	126,50	133,00	111,50	157,00	133,00	126,00	
Perzentile 25	120,00	108,00	112,50	108,00	115,25	104,25	97,50	102,00	130,00	127,50	109,00	
Perzentile 75	163,00	139,00	144,00	150,00	151,75	154,75	147,50		164,00	151,00	142,00	
Interquartilbereich	43,00	31,00	31,50	42,00	36,50	50,50	50,00		34,00	23,50	33,00	
Minimum	66	14	57	105	78	72	93	102	123	120	14	
Maximum	193	219	179	164	214	173	157	121	173	180	219	
Spannweite	127	205	122	59	136	101	64	19	50	60	205	

Ergometrie: max. Blutdruck systolisch [mmHg]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz-erkrankung	KHK	Hoch-druck-herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen	Gesamt	
N	26	696	80	11	40	24	5	1	6	7	900	
Mittelwert	178,54	180,86	193,28	175,91	174,83	170,42	179,40		200,17	181,57	181,29	
95% LCI	164,31	178,23	185,19	157,11	163,72	155,69	147,69		159,57	149,81	178,97	
95% UCI	192,77	183,48	201,36	194,71	185,93	185,15	211,11		240,76	213,33	183,60	
Standardfehler MW	6,910	1,337	4,064	8,437	5,488	7,120	11,422		15,793	12,980	1,178	
Standardabweichung	35,235	35,265	36,346	27,984	34,710	34,881	25,540		38,685	34,341	35,353	
Median	167,50	180,00	191,00	181,00	168,50	171,00	170,00		196,00	202,00	181,00	
Perzentile 25	150,75	158,00	169,75	161,00	150,50	141,50	159,50		170,75	135,00	158,00	
Perzentile 75	206,25	205,00	215,50	195,00	188,00	199,25	204,00		224,00	207,00	205,00	
Interquartilbereich	55,50	47,00	45,75	34,00	37,50	57,75	44,50		53,25	72,00	47,00	
Minimum	128	83	96	130	120	106	150		155	134	83	
Maximum	268	290	286	229	284	241	217		269	213	290	
Spannweite	140	207	190	99	164	135	67		114	79	207	

Ergometrie: max. Blutdruck diastolisch [mmHg]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz-erkrankung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen		
N	26	689	80	11	40	24	5	1	6	7	893	
Mittelwert	91,81	85,29	90,55	86,18	80,30	84,21	89,20	85,17	85,17	88,57	85,73	
95% LCI	84,55	84,08	86,30	76,84	75,39	76,75	67,49	74,15	74,15	68,30	84,64	
95% UCI	99,06	86,49	94,80	95,52	85,21	91,67	110,91	96,18	96,18	108,85	86,82	
Standardfehler MW	3,523	,615	2,135	4,191	2,426	3,607	7,819	4,285	4,285	8,286	,554	
Standardabweichung	17,962	16,147	19,095	13,898	15,341	17,671	17,484	10,496	10,496	21,923	16,554	
Median	93,00	85,00	92,00	83,00	82,00	84,00	91,00	84,00	84,00	98,00	85,00	
Perzentile 25	79,75	75,00	79,00	76,00	73,50	71,50	75,00	78,00	78,00	70,00	75,00	
Perzentile 75	107,25	96,00	102,25	95,00	91,50	95,75	102,50	95,25	95,25	102,00	97,00	
Interquartilbereich	27,50	21,00	23,25	19,00	18,00	24,25	27,50	17,25	17,25	32,00	22,00	
Minimum	60	36	38	70	36	54	60	69	69	47	36	
Maximum	121	150	136	115	109	122	105	99	99	108	150	
Spannweite	61	114	98	45	73	68	45	30	30	61	114	

24h-RR: mittlerer Blutdruck systolisch [mmHg]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz-erkrankung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen		
N	10	114	32	7	10	4	0	1	1	4	187	
Mittelwert	126,9300	131,4649	137,6250	117,0571	126,3500	131,1000				122,9500	130,9824	
95% LCI	114,1031	128,8214	132,3365	104,8080	116,9309	95,1186				112,1527	128,8288	
95% UCI	139,7569	134,1084	142,9135	129,3062	135,7691	167,0814				133,7473	133,1359	
Standardfehler MW	5,67022	1,33432	2,59300	5,00594	4,16377	11,30619				3,39276	1,09160	
Standardabweichung	17,93080	14,24668	14,66820	13,24448	13,16698	22,61239				6,78552	14,92747	
Median	125,1000	130,4000	137,3000	119,3000	124,6500	124,4000				124,4500	130,0000	
Perzentile 25	112,4250	120,6500	124,7750	109,4000	113,4000	114,2500				115,8500	120,1000	
Perzentile 75	141,3500	140,4750	149,6500	130,7000	136,6500	154,6500				128,5500	140,1000	
Interquartilbereich	28,9250	19,8250	24,8750	21,3000	23,2500	40,4000				12,7000	20,0000	
Minimum	99,00	102,4	113,0	93,00	111,5	112,0				113,9	93,00	
Maximum	158,1	174,1	170,2	131,3	152,4	163,6				129,0	174,1	
Spannweite	59,10	71,70	57,20	38,30	40,90	51,60				15,10	81,10	

24h-RR: mittlerer Blutdruck diastolisch [mmHg]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herzerkrankung	KHK	Hochdruckherz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhofflimmern	HOCM	Myokarditis	Herzrhythmusstörungen	Gesamt	
N	10	114	32	7	10	4	0	1	1	4	187	
Mittelwert	80,2500	79,1061	84,3562	76,5714	78,4500	76,5500				79,0750	79,8620	
95% LCi	73,0905	77,2351	80,9343	68,7874	71,9908	65,6981				70,5342	78,4575	
95% UCi	87,4095	80,9772	87,7782	84,3555	84,9092	87,4019				87,6158	81,2666	
Standardfehler MW	3,16489	,94440	1,67783	3,18117	2,85534	3,40991				2,68371	,71195	
Standardabweichung	10,00825	10,08339	9,49122	8,41659	9,02937	6,81982				5,36742	9,73583	
Median	82,2000	78,7000	85,0000	78,7000	80,5000	73,7500				76,6000	79,0000	
Perzentile 25	70,6750	70,9000	76,0500	71,5000	70,7750	72,3750				76,0500	73,0000	
Perzentile 75	90,5250	85,4750	89,3750	84,0000	85,0000	83,5250				84,5750	86,0000	
Interquartilbereich	19,8500	14,5750	13,3250	12,5000	14,2250	11,1500				8,5250	13,0000	
Minimum	62,50	59,00	61,70	61,00	64,00	72,00				76,00	59,00	
Maximum	92,00	116,0	103,6	85,10	91,50	86,70				87,10	116,0	
Spannweite	29,50	57,00	41,90	24,10	27,50	14,70				11,10	57,00	

24h-RR: mittlerer Blutdruck [mmHg]/24h	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herzerkrankung	KHK	Hochdruckherz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhofflimmern	HOCM	Myokarditis	Herzrhythmusstörungen	Gesamt	
N	8	106	30	6	8	4	0	1	1	4	170	
Mittelwert	92,6125	96,8519	101,9067	90,9667	94,8750	95,0500				93,3500	97,0741	
95% LCi	82,1057	94,7850	98,0467	80,7226	86,9480	76,3928				85,1643	95,4520	
95% UCi	103,1193	98,9188	105,7667	101,2107	102,8020	113,7072				101,5357	98,6962	
Standardfehler MW	4,44331	1,04242	1,88731	3,98511	3,35233	5,86252				2,57213	,82168	
Standardabweichung	12,56758	10,73235	10,33724	9,76149	9,48182	11,72504				5,14425	10,71336	
Median	94,2500	96,1000	102,0000	93,1000	95,0000	91,6000				92,5000	96,4500	
Perzentile 25	79,9000	88,9750	93,7000	85,0750	86,2500	86,5500				88,9000	89,0750	
Perzentile 75	104,4500	102,8250	106,3250	98,0250	100,6250	107,0000				98,6500	103,5500	
Interquartilbereich	24,5500	13,8500	12,6250	12,9500	14,3750	20,4500				9,7500	14,4750	
Minimum	74,00	78,70	84,10	73,00	81,60	85,00				88,20	73,00	
Maximum	107,0	129,7	123,4	100,2	111,5	112,0				100,2	129,7	
Spannweite	33,00	51,00	39,30	27,20	29,90	27,00				12,00	56,70	

24h-RR: > 135 mmHg systolisch [%]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herzerkrankung	KHK	Hochdruckherz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhofflimmern	HOCM	Myokarditis	Herzrhythmusstörungen	Gesamt	
N	10	114	32	7	10	10	4	0	1	1	4	187
Mittelwert	35,2900	42,3623	56,9688	18,1286	31,9100	36,0000	24,6750				24,6750	41,7508
95% LCi	9,9104	36,3446	45,8508	3,9500	10,9615	-29,2347	3,8195				3,8195	37,0852
95% UCi	60,6696	48,3800	68,0867	32,3072	52,8585	101,2347	46,4164				46,4164	58,4000
Standardfehler MW	11,21920	3,03743	5,45127	5,79448	9,26039	20,49829	2,36495				2,36495	3,4023
Standardabweichung	35,47824	32,43093	30,83705	15,33077	29,28391	40,99659	13,10658				13,10658	17,4000
Median	26,9500	33,3000	62,6500	17,9000	23,2500	24,9000	26,3000				26,3000	35,2000
Perzentile 25	4,6500	14,7500	30,2500	,0000	5,8750	4,3500	11,3500				11,3500	13,0000
Perzentile 75	60,3250	72,5500	85,2250	37,1000	63,7750	78,7500	36,3750				36,3750	46,4000
Interquartilbereich	55,6750	57,8000	54,9750	37,1000	57,9000	74,4000	25,0250				25,0250	30,9
Minimum	2,80	,00	,00	,00	,00	,00	7,60				7,60	100
Maximum	100	100	100	37,8	81,0	94,2	94,2				94,2	100
Spannweite	97,2	100	100	37,8	81,0	94,2	94,2				94,2	100

24h-RR: > 90 mmHg diastolisch [%]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herzerkrankung	KHK	Hochdruckherz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhofflimmern	HOCM	Myokarditis	Herzrhythmusstörungen	Gesamt	
N	10	114	32	7	10	10	4	0	1	1	4	187
Mittelwert	34,7800	32,9079	51,2187	31,4286	33,1100	23,8000	34,2250				34,2250	35,6412
95% LCi	13,8574	27,8214	40,4904	11,9382	15,0374	-10,4159	1,1731				1,1731	31,6411
95% UCi	55,7026	37,9944	61,9471	50,9190	51,1826	58,0159	67,2769				67,2769	71,4000
Standardfehler MW	9,24896	2,56739	5,26026	7,96530	7,98910	10,75143	2,02761				2,02761	2,72719
Standardabweichung	29,24778	27,41221	29,75650	21,07421	25,26374	21,50287	20,77135				20,77135	28,3000
Median	35,0000	21,9500	50,6000	25,6000	36,6500	18,4000	25,7000				25,7000	35,2000
Perzentile 25	6,3750	8,4750	29,3250	16,0000	4,9000	6,9500	21,1500				21,1500	28,3000
Perzentile 75	63,6750	54,6000	70,6500	48,6000	58,6500	46,0500	55,8250				55,8250	65,0
Interquartilbereich	57,3000	46,1250	41,3250	32,6000	53,7500	39,1000	34,6750				34,6750	44,5
Minimum	,00	,00	2,70	,00	,00	4,20	20,5				20,5	100
Maximum	71,4	100	100	60,5	65,2	54,2	65,0				65,0	100
Spannweite	71,4	100	97,3	60,5	65,2	50,0	44,5				44,5	100

Herzkatheteruntersuchung: LVEDP	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herzerkrankung	KHK	Hochdruckherz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhofflimmern	HOCM	Myokarditis	Herzrhythmusstörungen		
N	9	761	46	4	16	8	3	1	2	864		
Mittelwert	16,33	19,59	17,46	22,00	16,44	21,25	11,33	10,00	18,00	19,32		
95% LCI	12,23	19,09	15,57	7,07	13,67	12,35	3,74	1,39	-58,24	18,85		
95% UCI	20,44	20,09	19,35	36,93	19,20	30,15	18,92	18,61	94,24	19,79		
Standardfehler MW	1,780	,255	,939	4,690	1,297	3,764	1,764	2,000	6,000	,239		
Standardabweichung	5,339	7,037	6,366	9,381	5,189	10,647	3,055	3,464	8,485	7,018		
Median	16,00	20,00	16,00	26,00	17,50	19,00	12,00	8,00	18,00	19,00		
Perzentile 25	12,00	15,00	14,00	12,50	12,00	13,00	8,00	8,00	12,00	14,00		
Perzentile 75	20,00	24,00	20,00	27,50	20,00	26,25				24,00		
Interquartilbereich	8,00	9,00	6,00	15,00	8,00	13,25				10,00		
Minimum	8	6	6	8	8	11	8	8	12	6		
Maximum	26	80	36	28	25	44	14	14	24	80		
Spannweite	18	74	30	20	17	33	6	6	12	74		

Herzkatheteruntersuchung: Blutdruck systolisch [mmHg]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herzerkrankung	KHK	Hochdruckherz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhofflimmern	HOCM	Myokarditis	Herzrhythmusstörungen		
N	8	772	46	4	16	10	4	3	1	2	877	
Mittelwert	143,13	156,73	160,87	141,25	145,63	143,00	146,25	133,33	125,00	155,89		
95% LCI	122,17	154,74	153,14	43,08	133,32	124,28	113,53	81,62	61,47	154,03		
95% UCI	164,08	158,71	168,60	239,42	157,93	161,72	178,97	185,04	188,53	157,76		
Standardfehler MW	8,861	1,012	3,839	30,847	5,771	8,273	10,282	12,019	5,000	,952		
Standardabweichung	25,062	28,109	26,041	61,695	23,085	26,162	20,565	20,817	7,071	28,194		
Median	147,50	160,00	160,00	130,00	147,50	145,00	150,00	140,00	125,00	160,00		
Perzentile 25	121,25	140,00	138,75	88,75	126,25	118,75	125,00	110,00	120,00	135,00		
Perzentile 75	160,00	180,00	180,00	205,00	160,00	165,00	163,75	160,00	120,00	180,00		
Interquartilbereich	38,75	40,00	41,25	116,25	33,75	46,25	38,75			45,00		
Minimum	105	80	110	85	100	110	120	110	120	80		
Maximum	180	260	205	220	190	180	165	150	130	260		
Spannweite	75	180	95	135	90	70	45	40	10	180		

Herzkatheter-untersuchung: Blutdruck diastolisch [mmHg]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz- erkrankung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen	Gesamt	
N	8	772	46	4	16	10	4	3	1	2	877	
Mittelwert	71,88	75,37	78,37	73,75	75,63	69,50	73,75	68,33		75,00	75,33	
95% LCI	59,86	74,44	74,24	43,72	69,33	58,13	53,86	61,16		11,47	74,45	
95% UCI	83,89	76,30	82,50	103,78	81,92	80,87	93,64	75,50		138,53	76,20	
Standardfehler MW	5,083	,473	2,050	9,437	2,954	5,025	6,250	1,667		5,000	,446	
Standardabweichung	14,377	13,146	13,907	18,875	11,815	15,890	12,500	2,887		7,071	13,210	
Median	67,50	75,00	80,00	67,50	72,50	70,00	72,50	70,00		75,00	75,00	
Perzentile 25	61,25	66,25	70,00	60,00	70,00	66,25	62,50	65,00		70,00	65,00	
Perzentile 75	80,00	80,00	90,00	93,75	80,00	82,50	86,25				80,00	
Interquartilbereich	18,75	13,75	20,00	33,75	10,00	26,25	23,75				15,00	
Minimum	55	8	50	60	60	45	60	65		70	8	
Maximum	100	140	100	100	100	90	90	70		80	140	
Spannweite	45	132	50	40	40	45	30	5		10	132	

Herzkatheteruntersuchung: Cardiac Index	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz- erkrankung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen	Gesamt	
N	8	630	32	3	15	10	4	2	3	2	712	
Mittelwert	2,9750	3,1740	2,8647	3,0333	3,1187	3,2580	2,6800	3,1500	3,4800	3,3000	3,1558	
95% LCI	2,6045	3,1189	2,6658	2,6539	2,7363	2,4586	1,1513	2,5147	2,6667	2,0294	3,1042	
95% UCI	3,3455	3,2291	3,0636	3,4128	3,5011	4,0574	4,2087	3,7853	4,2933	4,5706	3,2073	
Standardfehler MW	,15670	,02805	,09753	,08819	,17829	,35338	,48035	,05000	,18903	,10000	,02627	
Standardabweichung	,44320	,70412	,55171	,15275	,69050	1,11748	,96069	,07071	,32741	,14142	,70084	
Median	2,9000	3,1000	2,7850	3,0000	3,2600	3,0500	2,3100	3,1500	3,4000	3,3000	3,1000	
Perzentile 25	2,5500	2,7000	2,5000	2,9000	2,4200	2,5500	2,0550	3,1000	3,2000	3,2000	2,7000	
Perzentile 75	3,3000	3,5000	3,2000	3,1000	3,6950	3,3000	3,2500	3,2000	3,6200	3,4000	3,5000	
Interquartilbereich	,8500	,8100	,7000		1,3700	,8250	1,6200				,8000	
Minimum	2,5	1,4	2,0	2,9	1,9	2,4	2,0	3,1	3,2	3,2	1,4	
Maximum	3,7	6,3	4,3	3,2	4,3	6,2	4,1	3,2	3,8	3,4	6,3	
Spannweite	1,2	4,9	2,3	,30	2,4	3,8	2,1	,10	,64	,20	4,9	

Herzkatheter- untersuchung: Pulmonalarteriendruck [mmHg]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz- erkrankung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen		
N	4	136	14	4	8	8	4	1	3	0	182	
Mittelwert	17,00	21,97	19,50	17,00	18,38	20,00	19,50		15,67		21,15	
95% LCI	11,49	20,34	15,54	10,91	13,78	12,32	8,06		11,87		19,84	
95% UCI	22,51	23,61	23,46	23,09	22,97	27,68	30,94		19,46		22,47	
Standardfehler MW	1,732	,827	1,833	1,915	1,945	3,246	3,594		,882		,667	
Standardabweichung	3,464	9,642	6,858	3,830	5,502	9,181	7,188		1,528		8,995	
Median	18,00	20,00	19,50	18,00	17,50	20,00	17,00		16,00		20,00	
Perzentile 25	13,50	16,00	15,50	13,00	14,00	12,00	14,50		14,00		16,00	
Perzentile 75	19,50	27,75	24,00	20,00	22,00	25,50	27,00				26,00	
Interquartilbereich	6,00	11,75	8,50	7,00	8,00	13,50	12,50				10,00	
Minimum	12	2	9	12	12	8	14		14		2	
Maximum	20	60	35	20	28	36	30		17		60	
Spannweite	8	58	26	8	16	28	16		3		58	

Herzkatheter- untersuchung: Druck im rechten Ventrikel syst. [mmHg]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz- erkrankung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen		
N	4	483	18	0	6	3	0	1	0	2	520	
Mittelwert	28,00	35,83	31,44		33,00	57,33				26,00	35,61	
95% LCI	22,19	35,13	26,27		30,43	-16,41				,59	34,89	
95% UCI	33,81	36,53	36,62		35,57	131,08				51,41	36,32	
Standardfehler MW	1,826	,356	2,451		1,000	17,140				2,000	,364	
Standardabweichung	3,651	7,823	10,399		2,449	29,687				2,828	8,299	
Median	28,00	36,00	34,00		32,00	50,00				26,00	36,00	
Perzentile 25	24,50	30,00	24,00		32,00	32,00				24,00	30,00	
Perzentile 75	31,50	40,00	40,00		33,50						40,00	
Interquartilbereich	7,00	10,00	16,00		1,50						10,00	
Minimum	24	12	6		32	32				24	6	
Maximum	32	80	44		38	90				28	90	
Spannweite	8	68	38		6	58				4	84	

Herzkatheter- untersuchung: Druck im rechten Ventrikel diast[mmHg]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herz- Erkrankung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen	
N	4	482	18	0	6	3	0	0	0	2	519	
Mittelwert	7,00	8,58	7,78		8,33	9,33				10,00	8,53	
95% LCI	3,82	8,22	6,46		4,10	3,60				-15,41	8,19	
95% UCI	10,18	8,93	9,09		12,57	15,07				35,41	8,86	
Standardfehler MW	1,000	.181	.624		1,647	1,333				2,000	.171	
Standardabweichung	2,000	3,964	2,647		4,033	2,309				2,828	3,890	
Median	6,00	8,00	8,00		7,50	8,00				10,00	8,00	
Perzentile 25	6,00	6,00	6,00		6,25	8,00				8,00	6,00	
Perzentile 75	9,00	10,00	10,00		10,00						10,00	
Interquartilbereich	3,00	4,00	4,00		3,75						4,00	
Minimum	6	2	4		4	8				8	2	
Maximum	10	60	12		16	12				12	60	
Spannweite	4	58	8		12	4				4	58	

Herzkatheter- untersuchung: Druck rechtes Atrium [mmHg]	Diagnosen											Gesamt
	Keine Herzkrank- ung	KHK	Hoch- druck- herz	DCM	HCM	HCM	Vitium cordis	Vorhof- flimmern	HOCM	Myokarditis	Herz- rhythmus- störungen	
N	6	262	20	4	10	6	1	4	3	2	318	
Mittelwert	3,67	6,81	5,55	4,75	6,70	5,42		5,00	6,33	5,50	6,57	
95% LCI	2,23	6,38	4,26	2,03	4,24	1,87		,32	1,16	-26,27	6,20	
95% UCI	5,10	7,24	6,84	7,47	9,16	8,97		9,68	11,50	37,27	6,95	
Standardfehler MW	.558	.217	.618	.854	1,086	1,381		1,472	1,202	2,500	.192	
Standardabweichung	1,366	3,505	2,762	1,708	3,433	3,383		2,944	2,082	3,536	3,418	
Median	3,50	7,00	5,50	4,50	6,00	4,50		4,50	7,00	5,50	6,00	
Perzentile 25	2,75	4,00	3,00	3,25	4,00	3,00		2,50	4,00	3,00	4,00	
Perzentile 75	4,50	8,13	7,00	6,50	8,25	7,13		8,00			8,00	
Interquartilbereich	1,75	4,13	4,00	3,25	4,25	4,13		5,50			4,00	
Minimum	2	1	1	3	3	3		2	4	3	1	
Maximum	6	24	12	7	15	12		9	8	8	24	
Spannweite	4	23	11	4	12	9		7	4	5	23	

BNP in Ruhe [pg/ml]	Arterielle Hypertonie		Gesamt
	Nein	Ja	
N	302	867	1212
Mittelwert	70,1791	81,1822	80,9605
95% LCI	60,2258	73,9258	74,5620
95% UCI	80,1325	88,4387	87,3590
Standardfehler MW	5,05791	3,69715	3,26135
Standardabweichung	87,89704	108,86218	113,53997
Median	40,4000	50,1000	48,0000
Perzentile 25	22,7000	27,0000	25,0000
Perzentile 75	82,3750	94,0000	92,8750
Interquartilbereich	59,6750	67,0000	67,8750
Minimum	1,40	4,90	1,40
Maximum	769,0	1230	1300
Spannweite	767,6	1225	1299

BNP unter Belastung [pg/ml]	Arterielle Hypertonie		Gesamt
	Nein	Ja	
N	153	448	625
Mittelwert	76,2928	91,3275	87,0683
95% LCI	62,5040	81,9465	79,4487
95% UCI	90,0816	100,7084	94,6880
Standardfehler MW	6,97922	4,77334	3,88011
Standardabweichung	86,32813	101,03248	97,00273
Median	43,5000	61,9500	57,5000
Perzentile 25	28,3500	32,3500	29,1000
Perzentile 75	92,7000	108,7500	107,0000
Interquartilbereich	64,3500	76,4000	77,9000
Minimum	4,90	4,90	4,90
Maximum	503,0	719,0	719,0
Spannweite	498,1	714,1	714,1

BNP in Ruhe [pg/ml]	Pulmonale Hypertonie		Gesamt
	Nein	Ja	
N	993	176	1212
Mittelwert	73,9202	103,2744	80,9605
95% LCI	67,9611	82,5294	74,5620
95% UCI	79,8793	124,0195	87,3590
Standardfehler MW	3,03671	10,51120	3,26135
Standardabweichung	95,69241	139,44689	113,53997
Median	45,7000	62,9500	48,0000
Perzentile 25	24,4000	31,7500	25,0000
Perzentile 75	87,7500	116,0000	92,8750
Interquartilbereich	63,3500	84,2500	67,8750
Minimum	1,40	4,90	1,40
Maximum	1070	1230	1300
Spannweite	1069	1225	1299

BNP unter Belastung [pg/ml]	Pulmonale Hypertonie		Gesamt
	Nein	Ja	
N	545	56	625
Mittelwert	83,1051	130,2714	87,0683
95% LCI	75,1834	98,2452	79,4487
95% UCI	91,0269	162,2976	94,6880
Standardfehler MW	4,03280	15,98079	3,88011
Standardabweichung	94,14658	119,58929	97,00273
Median	54,2000	94,0000	57,5000
Perzentile 25	28,8000	48,5750	29,1000
Perzentile 75	100,5000	168,0000	107,0000
Interquartilbereich	71,7000	119,4250	77,9000
Minimum	4,90	6,40	4,90
Maximum	719,0	603,0	719,0
Spannweite	714,1	596,6	714,1

BNP in Ruhe [pg/ml]	Mitralinsuffizienz		Gesamt
	Nein	Ja	
N	1077	93	1212
Mittelwert	73,1409	139,7247	80,9605
95% LCI	67,5238	103,9882	74,5620
95% UCI	78,7581	175,4613	87,3590
Standardfehler MW	2,86272	17,99344	3,26135
Standardabweichung	93,94794	173,52250	113,53997
Median	46,3000	94,3000	48,0000
Perzentile 25	24,4000	41,2000	25,0000
Perzentile 75	86,2000	169,5000	92,8750
Interquartilbereich	61,8000	128,3000	67,8750
Minimum	1,40	4,90	1,40
Maximum	1070	1230	1300
Spannweite	1069	1225	1299

BNP unter Belastung [pg/ml]	Mitralinsuffizienz		Gesamt
	Nein	Ja	
N	561	42	625
Mittelwert	84,4954	129,4381	87,0683
95% LCI	76,5463	94,0678	79,4487
95% UCI	92,4444	164,8084	94,6880
Standardfehler MW	4,04693	17,51401	3,88011
Standardabweichung	95,85341	113,50376	97,00273
Median	56,3000	97,2500	57,5000
Perzentile 25	28,7000	44,3500	29,1000
Perzentile 75	101,0000	164,7500	107,0000
Interquartilbereich	72,3000	120,4000	77,9000
Minimum	4,90	19,90	4,90
Maximum	719,0	503,0	719,0
Spannweite	714,1	483,1	714,1

BNP in Ruhe [pg/ml]	NYHA - Stadien				Gesamt
	I	II	III	IV	
N	581	324	113	15	1212
Mittelwert	64,3305	77,4154	140,6381	62,6000	80,9605
95% LCI	58,4063	67,5850	103,0999	30,4830	74,5620
95% UCI	70,2547	87,2458	178,1762	94,7170	87,3590
Standardfehler MW	3,01631	4,99682	18,94554	14,97445	3,26135
Standardabweichung	72,70486	89,94268	201,39381	57,99580	113,53997
Median	43,3000	50,1500	68,0000	54,4000	48,0000
Perzentile 25	24,4000	28,1000	31,3000	13,7000	25,0000
Perzentile 75	79,4000	95,5750	183,5000	101,0000	92,8750
Interquartilbereich	55,0000	67,4750	152,2000	87,3000	67,8750
Minimum	4,90	1,40	4,90	4,90	1,40
Maximum	796,0	769,0	1230	212,0	1300
Spannweite	791,1	767,6	1225	207,1	1299

BNP unter Belastung [pg/ml]	NYHA - Stadien			Gesamt
	I	II	III	
N	297	162	55	620
Mittelwert	76,3933	86,8012	134,4527	87,0683
95% LCI	67,5126	72,5254	92,9820	79,4487
95% UCI	85,2739	101,0771	175,9234	94,6880
Standardfehler MW	4,51249	7,22900	20,68489	3,88011
Standardabweichung	77,76678	92,01010	153,40323	97,00273
Median	54,2000	57,0500	70,2000	57,5000
Perzentile 25	30,9500	31,7000	36,4000	29,1000
Perzentile 75	96,1000	103,2500	195,0000	107,0000
Interquartilbereich	65,1500	71,5500	158,6000	77,9000
Minimum	4,90	4,90	4,90	4,90
Maximum	718,0	603,0	719,0	719,0
Spannweite	713,1	598,1	714,1	714,1

BNP in Ruhe [pg/ml]	CCS-Stadien			Gesamt
	0	I	II	
N	575	209	140	1212
Mittelwert	81,1153	71,8770	74,0750	80,9605
95% LCI	71,8110	58,6859	59,8163	74,5620
95% UCI	90,4196	85,0682	88,3337	87,3590
Standardfehler MW	4,73718	6,69113	7,21162	3,26135
Standardabweichung	113,59364	96,73255	85,32907	113,53997
Median	49,3000	44,9000	48,5000	48,0000
Perzentile 25	26,1000	24,5000	24,3500	25,0000
Perzentile 75	93,0000	80,8000	99,3250	92,8750
Interquartilbereich	66,9000	56,3000	74,9750	67,8750
Minimum	4,90	1,40	4,90	1,40
Maximum	1230	873,0	591,0	1300
Spannweite	1225	871,6	586,1	1299

BNP unter Belastung [pg/ml]	CCS - Stadien				Gesamt
	0	I	II	III	
N	294	103	64	24	625
Mittelwert	87,5605	82,4913	98,6188	82,1417	87,0683
95% LCI	76,8666	64,1983	68,5641	47,8612	79,4487
95% UCI	98,2545	100,7842	128,6734	116,4221	94,6880
Standardfehler MW	5,43368	9,22257	15,03980	16,57134	3,88011
Standardabweichung	93,16820	93,59882	120,31840	81,18265	97,00273
Median	56,6500	51,2000	64,3000	53,0500	57,5000
Perzentile 25	31,6750	32,5000	32,1250	26,9000	29,1000
Perzentile 75	106,2500	91,7000	122,2500	108,0000	107,0000
Interquartilbereich	74,5750	59,2000	90,1250	81,1000	77,9000
Minimum	4,90	4,90	4,90	12,90	4,90
Maximum	718,0	695,0	719,0	297,0	719,0
Spannweite	713,1	690,1	714,1	284,1	714,1

BNP in Ruhe [pg/ml]	KHK Gefäßstatus			Gesamt
	1-Gefäß- erkrankung	2-Gefäß- erkrankung	3-Gefäß- erkrankung	
N	115	193	543	1212
Mittelwert	70,7757	65,1829	92,9875	80,9605
95% LCI	55,2428	54,7041	83,1551	74,5620
95% UCI	86,3085	75,6617	102,8199	87,3590
Standardfehler MW	7,84094	5,31273	5,00541	3,26135
Standardabweichung	84,08477	73,80687	116,63786	113,53997
Median	41,8000	44,1000	58,8000	48,0000
Perzentile 25	26,0000	22,5000	30,9000	25,0000
Perzentile 75	78,6000	91,1500	105,0000	92,8750
Interquartilbereich	52,6000	68,6500	74,1000	67,8750
Minimum	4,90	1,40	4,90	1,40
Maximum	541,0	674,0	1070	1300
Spannweite	536,1	672,6	1065	1299

BNP unter Belastung [pg/ml]	KHK Gefäßstatus			Gesamt
	1-Gefäß- erkrankung	2-Gefäß- erkrankung	3-Gefäß- erkrankung	
N	73	123	252	625
Mittelwert	80,5507	78,8276	107,9258	87,0683
95% LCI	60,1218	64,2583	93,7516	79,4487
95% UCI	100,9796	93,3970	122,1000	94,6880
Standardfehler MW	10,24794	7,35974	7,19698	3,88011
Standardabweichung	87,55846	81,62344	114,24848	97,00273
Median	49,8000	51,3000	71,4500	57,5000
Perzentile 25	34,9000	28,4000	37,5500	29,1000
Perzentile 75	100,5000	107,0000	124,7500	107,0000
Interquartilbereich	65,6000	78,6000	87,2000	77,9000
Minimum	4,90	4,90	4,90	4,90
Maximum	603,0	655,0	719,0	719,0
Spannweite	598,1	650,1	714,1	714,1

BNP in Ruhe [pg/ml]	Infarkt		Gesamt
	Kein Infarkt bekannt	Zustand nach Infarkt	
N	758	356	1212
Mittelwert	74,2078	90,7784	80,9605
95% LCI	67,2455	78,1849	74,5620
95% UCI	81,1700	103,3719	87,3590
Standardfehler MW	3,54656	6,40348	3,26135
Standardabweichung	97,64305	120,82054	113,53997
Median	46,0000	56,0000	48,0000
Perzentile 25	24,0000	28,1750	25,0000
Perzentile 75	87,9250	101,0000	92,8750
Interquartilbereich	63,9250	72,8250	67,8750
Minimum	1,40	4,90	1,40
Maximum	1230	1070	1300
Spannweite	1229	1065	1299

BNP unter Belastung [pg/ml]	Infarkt		Gesamt
	Kein Infarkt bekannt	Zustand nach Infarkt	
N	398	182	625
Mittelwert	83,1894	100,4626	87,0683
95% LCI	74,1282	84,2779	79,4487
95% UCI	92,2507	116,6474	94,6880
Standardfehler MW	4,60909	8,20248	3,88011
Standardabweichung	91,95097	110,65748	97,00273
Median	53,4000	69,8500	57,5000
Perzentile 25	28,4750	34,9750	29,1000
Perzentile 75	101,0000	124,0000	107,0000
Interquartilbereich	72,5250	89,0250	77,9000
Minimum	4,90	4,90	4,90
Maximum	655,0	719,0	719,0
Spannweite	650,1	714,1	714,1

BNP in Ruhe [pg/ml]	Nierenerkrankung			Gesamt
	Nein	Kompensiert	Dialyse	
N	1024	144	1	1212
Mittelwert	72,4453	119,4521		80,9605
95% LCI	66,8295	92,8009		74,5620
95% UCI	78,0612	146,1033		87,3590
Standardfehler MW	2,86189	13,48272		3,26135
Standardabweichung	91,58063	161,79269		113,53997
Median	46,0000	64,7000		48,0000
Perzentile 25	24,4000	37,9750		25,0000
Perzentile 75	87,0500	144,5000		92,8750
Interquartilbereich	62,6500	106,5250		67,8750
Minimum	1,40	4,90		1,40
Maximum	1230	1070		1300
Spannweite	1229	1065		1299

BNP unter Belastung [pg/ml]	Nierenerkrankung			Gesamt
	Nein	Kompensiert	Dialyse	
N	529	71	1	625
Mittelwert	80,8499	135,5761		87,0683
95% LCI	73,5878	98,6258		79,4487
95% UCI	88,1120	172,5264		94,6880
Standardfehler MW	3,69674	18,52668		3,88011
Standardabweichung	85,02492	156,10858		97,00273
Median	54,2000	81,3000		57,5000
Perzentile 25	28,7000	42,2000		29,1000
Perzentile 75	100,5000	142,0000		107,0000
Interquartilbereich	71,8000	99,8000		77,9000
Minimum	4,90	4,90		4,90
Maximum	719,0	718,0		719,0
Spannweite	714,1	713,1		714,1

VII. Literatur

1. Sudoh T., Kangawa K., Minamino N. et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
2. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *American Heart Journal* 1998;135:825-32.
3. 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.
4. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K et al. Brain natriuretic peptide (BNP) as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *The Journal of clinical investigation* 1991;87:1402-12.
5. Wei C-M, Heublein D, Perrella M et al. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993;88:1004-9.
6. Krüger S, Hoffmann R, Graf J et al. Brain natriuretic peptide. *Medizinische Klinik (Munich, Germany)* 2003;98:562-7.

7. Yip HK, Sun CK, Chang LT et al. Time course and prognostic value of plasma levels of N-Terminal Pro-Brain Natriuretic peptide in patients after ischemic stroke. *Circulation Journal* 2006;70:447-52.
8. Jarai R, Penka M, Jordanova N et al. Bedeutung des B-natriuretischen Peptids (BNP) bei koronarer Herzkrankheit. *Journal für Kardiologie* 2005;12:42-5.
9. Mc Donagh TA, Robb SD, Murdoch DR et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
10. Talwar S, Downie PF, Ng LL et al. Towards a blood test for heart failure:the potential use of circulating natriuretic peptides. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000;50:15-20.
11. Lang CC, Prasad N, McAlpine HM et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with isolated diastolic dysfunction. *American Heart Journal* 1994;127:1635-6.
12. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction:comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.
13. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M et al. Increased plasma levels of B-Type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *American Heart Journal* 1996;132:101-7
14. Talwar S, Squire IB, Downie PF et al. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart (British cardiac society)* 2000;84:421-4.

15. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2001;345:1014-21.
16. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:437-45.
17. Omland T, de Lemos J, Morrow D et al. Prognostic value of N-terminal pro-atrial and pro-brain natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *The American Journal of Cardiology* 2002;89:463-5.
18. Darbar D, Davidson N, Gillespie N et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology* 1996;78,284-7.
19. 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.
20. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:976-82.
21. Racek J, Kralova H, Trefil L et al. Brain natriuretic peptide and N-terminal proBNP in chronic haemodialysis patients. *Nephron. Clinical practice* 2006;103:c162-72.

22. Vanderheyden M, Goethals M, Verstreken S et al. Wall stress modulates Brain Natriuretic Peptide production in pressure overload cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44:2349-54.
23. Kreutzkamp B. B-Typ-natriuretisches Peptid in der Diagnostik. *Arzneimitteltherapie* 2005;23(2):62-3.
24. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB Journal* 2003;17:1105-7.
25. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England Journal of Medicine* 2002;347:161-7.
26. Christ M, Mueller C. Bestimmung natriuretischer Peptide bei Atemnot. *Deutsches Ärzteblatt* 2008;105:95-100.
27. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *The New England Journal of Medicine* 2004;350:647-54.
28. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126-30.
29. Jourdain P, Jondeau G, Funck F et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure:the STARS-BNP Multicenter Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49:1733-9.

30. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT et al. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sciences*. 1981;28:89-94.
31. Sudoh T., Minamino N., Kangawa K. et al. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1990;168:863-70.
32. Schweitz H, Vigne P, Moinier D et al. A new member of the natriuretic peptide family is present in the venom of the green mamba (*Dendroaspis angusticeps*). *The Journal of Biological Chemistry* 1992;267:13928-32.
33. Schulz-Knappe P, Forssmann K, Herbst F et al. Isolation and structural analysis of "urodilatin", a new peptide of the cardiodilatin-(ANP)-family, extracted from human urine. *Klinische Wochenschrift*. 1988;66:752-9.
34. Greenberg R, Hill M, Crytzer J et al. Comparison of effects of uroguanylin, guanylin and *Escherichia coli* heat-stable enterotoxin STa in mouse intestine and kidney: evidence that uroguanylin is an intestinal natriuretic hormone. *Journal of investigative medicine* 1997;45:276-83.
35. Beltowski J. Guanylin and related peptides. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2001;52:351-75.
36. Nakao K, Ogawa Y, Suga S et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system I:Natriuretic peptides. *Journal of Hypertension* 1992;10:907-12.

38. Arden KC, Viars CS, Weiss S et al. Localization of the human B-type natriuretic peptide precursor (NPPB) gene to chromosome 1p36. *Genomics* 1995;26:385-9.
39. Bruneau BG., et al. Alpha 1-adrenergic stimulation of isolated rat atria results in discoordinate increases in natriuretic peptide secretion and gene expression and enhances Egr-1 and c-Myc expression. *Endocrinology* 1996;137:137-41.
40. Ogawa T., et al. Evidence for load-dependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation* 1996;93:2059-67.
41. Felker G, Peterson J, Mark D. Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006;175:611-7.
42. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
43. Silver MA, Maisel A, Yancy CW et al. BNP consensus panel 2004:A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congestive Heart Failure* 2004;10:1-30.
44. Schulz S, Singh S, Bellet RA et al. The primary structure of a plasma membrane guanylate cyclase demonstrates diversity within this new receptor family. *Cell* 1989;58:1155-62.
45. Chang M, Lowe D, Lewis M et al. Differential activation by atrial and brain natriuretic peptides of two different receptor guanylate cyclases. *Nature* 1989;341:68-72.

46. Franklin H, Epstein MD. Natriuretic peptides. *The New England Journal of Medicine* 1998;339:321-8.
47. Maack T, Suzuki M, Almeida FA et al. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987;238:675-8.
48. Morrison L, Harrison A, Krishnaswamy P et al. Utility of rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;39:202-09.
49. Mair J, Hammerer-Lercher A, Puschendorf B. The impact of cardiac natriuretic peptide determination on the diagnosis and management of heart failure. *Clinical chemistry and laboratory medicine* 2001;39:571-88.
50. Trappe Hj, Löllgen H, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Leitlinien zur Ergometrie. *Zeitschrift für Kardiologie* 2000;89:821-37.
51. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH et al. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-Type natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;44:1980-7.
52. Marie P-Y, Mertes PM, Hassan-Sebbag N et al. Exercise release of cardiac natriuretic peptides is markedly enhanced when patients with coronary artery disease are treated medically by beta-blockers. *Journal of the American College of Cardiology* 2004;43:353-9.
53. Sumida H, Yasue H, Yoshimura M et al. Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 1995;25:1105-10.

54. Zugck C, Gerhards A, Kell R et al. BNP ist ANP, Endothelin und Noradrenalin als Prognoseindikator bei chronisch herzinsuffizienten Patienten überlegen. *Journal für Kardiologie* 2001;8:286-92.
55. Wieczorek.SJ, Wu A, Christenson R et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *American Heart Journal* 2002;144:834-9.
56. Harrison A, Morrison L, Krishnaswamy P et al. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Annals of Emergency Medicine* 2002;39:131-8.
57. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P et al. Utility of B-type natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *The American Journal of Medicine* 2001;111:274-9.
58. Kelm M, Strauer BE. Hochdruckherz und hypertensive Mikroangiopathie. *Internist* 2003;44:793-805.
59. Ellinor PT, Low AF, Patton KK et al. Discordant atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide levels in lone atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45:82-6.
60. D'Alonzo GE., et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine* 1991;115:343-9.
61. Olschewski H et al, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clinical Research in Cardiology* 2007;96:301-30.

62. Nagaya N., et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 1998;31:202-8.
63. Casserly B, Klinger JR. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and therapeutic agent. *Drug Design, Development and Therapy* 2009;3:269-87.
64. Nagaya N., et al. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thrombendarterectomy. *The Annals of Thoracic Surgery* 2002;74:180-4.
65. Nagaya N., et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;102:865-70.
66. Fijalkowska A., et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-21.
67. McLaughlin VV., et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250-94.
68. McCullough PA, Duc P, Omland T et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not

Properly Multinational Study. *American Journal of Kidney Diseases* 2003;41:571-9.

69. Reddie PR, Dieter RS, Das P et al. Utility of BNP in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy in patients with renal insufficiency. *Journal of Cardiac Failure* 2007;13:668-71.
70. Schou M, Alehagen U, Goetze JP et al. Effect of estimated glomerular filtration rate on plasma concentration of B-type natriuretic peptide measured with multiple immunoassays in elderly individuals. *Heart* 2009;95:1514-1519.
71. McLean AS, Huang SJ, Nalos M et al. The confounding effects of age, gender, serum creatinine and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2003;31:2611-8.
72. Wang T, Larson MG, Levy D. et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;90:254-8.
73. Hayward C, Kelly R, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovascular Research* 2000;46:28-49.
74. Kuroski de Bold. Estrogen, natriuretic peptides and the renin-angiotensin system. *Cardiovascular Research* 1999;41:524-31.
75. Boomsma F, van den Meiracker A. Plasma A- and B-type natriuretic peptides: Physiology, methodology and clinical use. *Cardiovascular Research* 2001;51:442-9.

76. Chang AY, Abdullah SM, Jain T et al. Associations Among Androgens, Estrogens, and Natriuretic Peptides in Young Women: Observations From the Dallas Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;49:109-16.
77. Kenchaiah S., Evans J, Levy D. Obesity and the risk of heart failure. *The New England Journal of Medicine* 2002;347:305-13.
78. Mc Cord J, Mundy BJ, Hudson MP et al. Relationship between obesity and B-Type Natriuretic Peptide levels. *Archives of Internal Medicine* 2004;164:2247-52.
79. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation* 2004;109:594-600.

VIII. Anhang

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Steiner für die Bereitstellung des Themas und die freundliche Hilfe bis zur Fertigstellung meiner Arbeit. Ich danke Herrn Dr. med. A. Drabik aus dem Institut für Statistik in der Medizin für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.