

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. habil. K. Werdan)



Prognostische Wertigkeit inflammatorischer Marker und natriuretischer Peptide bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
an der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Dietrich Stoevesandt
geboren am 16.12.1976 in Rinteln

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. habil. Karl Werdan
2. Prof. Dr. med. habil. H.-J. Trappe

Verteidigungsdatum: 15.12.2008

urn:nbn:de:gbv:3-000015213

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000015213>]

Meiner Schwester Karoline

Referat und bibliographische Beschreibung

Die koronare Herzerkrankung ist in Deutschland die wichtigste Ursache für einen vorzeitigen Tod. In der Therapie des akuten ST-Hebungs-Infarktes (STEMI) gilt die perkutane Koronarintervention (PCI) als Therapie der Wahl. Eine Identifikation von Hochrisikopatienten ist wünschenswert, dafür wurden in der Vergangenheit viele verschiedene Blutmarker vorgeschlagen. Die vorliegende Studie vergleicht in dem Zeitraum vom März 2000 bis Mai 2001 erstmals verschiedene Risikomarker in einem Patientenkollektiv von 70 Patienten, welches ausschließlich mittels PCI behandelt wurde. Dabei sollte prospektiv die prognostische Wertigkeit von NT-proBNP mit anderen Indikatoren verglichen werden.

Entsprechend wurden ANP-, NT-proBNP-, BNP-, IL-6- und CRP-Spiegel zu bestimmten Zeitpunkten während des stationären Aufenthaltes gemessen und nachfolgend bezüglich ihrer prognostischen Vorhersage der 28-Tage-Letalität verglichen. Zusätzlich erfolgte ein Vergleich mit dem bereits etablierten APACHE-II-Score. Außerdem wurde die Korrelation der linksventrikulären Funktion mit den ermittelten Blutmarkern untersucht.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass auch in der multivariaten Analyse Patienten mit einem deutlich erhöhten NT-proBNP-Wert eine ungünstigere Prognose hatten als jene mit nur mäßig erhöhten Werten. Dabei erfolgte die Einteilung der Patienten anhand ihrer NT-proBNP-Spiegel in 3 Tertile. Eine signifikant erhöhte Letalität fand sich bei Patienten der 3. Tertile. Die Überlegenheit des NT-proBNP im Vergleich zum BNP hängt dabei vermutlich mit dem schnelleren Anstieg nach dem Stimulus durch das Infarktereignis, der längeren Plasma-Halbwertszeit sowie der stärkeren Abhängigkeit des NT-proBNP von weiteren Faktoren der Mortalität, wie Alter und Nierenfunktion, zusammen.

Auch für das in der vorliegenden Studie untersuchte Patientenkollektiv konnte eine gute prognostische Wertigkeit des bereits in anderen Studien etablierten APACHE-II-Scores gezeigt werden.

Ferner stützen die in der Studie gezeigten prolongiert erhöhten IL-6-Spiegel bei älteren Infarkten das Konzept der prolongierten Ischämie/Reperfusion als Trigger der IL-6-Ausschüttung.

Stoevesandt, Dietrich: Prognostische Wertigkeit inflammatorischer Marker und natriuretischer Peptide bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.
Halle, Univ., Med. Fak., 44 Seiten, 2008

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielstellung.....	1
1.1. Natriuretische Peptide.....	1
1.2. Biosynthese und Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids.....	2
1.2.1. Biosynthese des ANP.....	2
1.2.2. Freisetzung des ANP.....	3
1.3. Biosynthese und Freisetzung des B-Typ oder Brain natriuretischen Peptids (BNP).....	4
1.3.1. Biosynthese des BNP.....	4
1.3.2. Freisetzung des BNP.....	5
1.4. Biologische Wirkung der natriuretischen Peptide.....	6
1.5. Risikostratifizierung durch ANP, BNP, NT-proBNP.....	7
1.6. Weitere Marker zur Risikostratifizierung.....	8
1.7. Zielsetzung der Studie.....	9
2. Material und Methoden.....	10
2.1. Patientenkollektiv.....	10
2.1.1. Einschlusskriterien.....	10
2.1.2. Ausschlusskriterien.....	10
2.1.3. Erhobene Patientendaten.....	11
2.2. Blutentnahme.....	12
2.3. Bestimmung von Laborparametern.....	12
2.3.1. ANP-Plasmaspiegel.....	12
2.3.2. BNP-Plasmaspiegel.....	13
2.3.3. NT-proBNP-Plasmaspiegel.....	13
2.3.4. IL-6-Plasmaspiegel.....	13
2.3.5. TNF-alpha-Plasmaspiegel.....	14
2.3.6. CRP-Serumspiegel.....	14
2.3.7 Troponin I - Serumspiegel.....	14
2.4. Bestimmung der linksventrikulären Funktionsparameter.....	14
2.5. Bestimmung des TIMI-Flusses.....	15
2.6. Erhebung des APACHE II-Scores.....	15
2.7. Weitere Untersuchungen.....	16
2.8. Statistische Auswertung.....	17
3. Ergebnisse.....	19

3.1. Demographie des Patientenkollektivs	19
3.1.1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren	19
3.1.2. Infarktereignis, Infarktbehandlung und Nierenfunktion	20
3.2. Linksventrikuläre Funktion und natriuretische Peptide.....	20
3.3. Inflammationsmarker und linksventrikuläre Funktion	23
3.4. Natriuretische Peptide und Inflammationsmarker	24
3.5. TIMI und natriuretische Peptide sowie Inflammationsmarker	24
3.6. Eignung der untersuchten Marker für die Kurzzeitprognose	26
3.7. APACHE II-Score.....	29
4. Diskussion	32
4.1. NT-proBNP als bester unabhängiger Prädiktor des 28-Tage-Überlebens im Vergleich zu den anderen Biomarkern.....	32
4.2. NT-proBNP im Vergleich zu BNP.....	33
4.3. IL-6 und CRP	35
4.4. Prognostische Aussage des APACHE-II-Scores	36
5. Zusammenfassung.....	37
6. Literaturverzeichnis	38
7. Thesen	44

Abkürzungen

AMI	akuter Myokardinfarkt
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AUC	„Area under the curve“
BNP	B-Typ oder brain natriuretisches Peptid
BSA	„Bodysurface area“ = Körperoberfläche [m ²]
CCS	Canadian Cardiovascular Society
cGMP	Zyklisches Guanosin Monophosphat
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinin-Kinase
CK-MB	„Muscle-brain“ = Isoform der Kreatinin- Kinase
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
CRP	C-reaktives Peptid
EDV	Enddiastolisches Volumen
EF	„Ejection fraction“ = Auswurfraction
ESV	Endsystolisches Volumen
ET-1	Endothelin 1
HR	Hazard Ratio
IL-6	Interleukin-6
KHK	Koronare Herzkrankheit
LVEDP	„Left ventricular enddiastolic pressure“ = linksventrikulärer enddiastolischer Druck
MAP	„mean arterial pressure“ = arterieller Mitteldruck
NEP	neurale Endopeptidase
NP	Natriuretische Peptide
NSTEMI	Non-ST-Elevations-Myokardinfarkt
nt-ANP	N-terminales atrial natriuretisches Peptid (pro-ANP ₁₋₉₈)
NT-proBNP	N-terminales brain natriuretisches Peptid (pro-BNP ₁₋₇₆)
NYHA	New York Heart Association
PCI	„Percutaneous coronary intervention“ = Perkutane Koronar-Intervention
ROC	Receiver Operating Characteristic
STEMI	ST-Elevations-Myokardinfarkt

SV	Schlagvolumen
TIMI	“Thrombolysis in myocardial infarction” = Flussgrad des Koronarflusses in der Koronarangiographie
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha

1. Einleitung und Zielstellung

Arteriosklerotische Gefäßerkrankungen im Allgemeinen und die koronare Herzerkrankung im Besonderen sind in Deutschland die wichtigsten Ursachen für einen vorzeitigen Tod [83]. Damit ist das Management für Patienten mit akutem Myokardinfarkt eines der entscheidenden Themen in der klinischen Kardiologie.

Studien der letzten Jahre haben gezeigt, dass eine zeitnah durchgeführte perkutane Koronar-Intervention (PCI) die Prognose der Betroffenen verbessern kann. Somit ist die PCI die Therapie der Wahl für Patienten mit ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI), soweit diese zeitnah zur Verfügung steht [2, 58].

In der vorliegenden Studie (Patienteneinschluss im Zeitraum von März 2000 bis Mai 2001) sollte untersucht werden, ob in einem STEMI-Patienten-Kollektiv, das ausschließlich mittels PCI behandelt wurde, die Prognose der Patienten nicht nur vom Ausmaß der linksventrikulären Pumpfunktionseinschränkung abhängig ist, sondern ob sich auch mit Hilfe systemischer Inflammationsmarker, natriuretischer Peptide und des APACHE II-Scores Rückschlüsse auf die Letalität dieses Kollektivs ziehen lassen. Dabei sollte insbesondere die im Vergleich zu anderen Markern bessere prognostische Aussagekraft des NT-proBNP (pro-BNP₁₋₇₆) evaluiert werden.

1.1. Natriuretische Peptide

Schon vor 50 Jahren wurde eine endokrine Funktion des Herzens vermutet, da gezeigt werden konnte, dass die Dilatation der Vorhöfe eine Natriuresis verursacht [30]. Außerdem wurden bei Elektronenmikroskop-Untersuchungen Granula in den atrialen Myozyten gefunden, die denen in endokrinen Zellen ähnelten [43]. Der definitive Nachweis gelang 25 Jahre später mit der Injektion von Extrakten aus atrialen Myozyten, die bei Ratten zu einer deutlichen Natriuresis und Diuresis führten [16]. Zwei Jahre später identifizierten Flynn et al. das atriale natriuretische Peptid (ANP) als auslösenden Faktor [23]. In den folgenden Jahren konnten zwei weitere natriuretische Peptide, das „Brain natriuretische Peptid“ (BNP) mit Hauptvorkommen im Myokard der Ventrikel und das C-Typ natriuretische Peptid (CNP) mit Hauptvorkommen im Gehirn und Endothel, nachgewiesen werden. Dabei ist allen natriuretischen Peptiden die natriuretische, diuretische und auf glatte Muskelzellen relaxierende Wirkung gemeinsam.

Nachdem die Biosynthese sowie die Freisetzungs- und Wirkmechanismen weiter

erforscht worden sind, gibt es heute erste Ansätze, die vasodilatorische Wirkung des BNP in rekombinanter Form (Nesiritid) in der Therapie der akuten Herzinsuffizienz zu nutzen.

Auf die Biosynthese, die Freisetzung, die Wirkmechanismen sowie die prognostische Wertigkeit der nach heutigem Wissensstand relevanteren natriuretischen Peptide ANP und BNP soll im Folgenden ausführlicher eingegangen werden.

1.2. Biosynthese und Freisetzung des atrialen natriuretischen Peptids

1.2.1. Biosynthese des ANP

Das auf dem Chromosom 1 codierte ANP entsteht beim Menschen vor allem in den atrialen Kardiomyozyten aus dem prepro-ANP, welches aus 151 Aminosäuren besteht. Durch Entfernen von 25 Aminosäuren am N-terminalen Ende wird pro-ANP gebildet, welches in den membrangebundenen spezifischen atrialen Granula bis zu seiner Freisetzung gespeichert wird. Nach der Sekretion wird das pro-ANP durch eine Serin-Protease (Corin) in ein N-terminales Fragment, das inaktive pro-ANP₁₋₉₈ und das eigentliche ANP (ANP₉₉₋₁₂₆), gespalten.

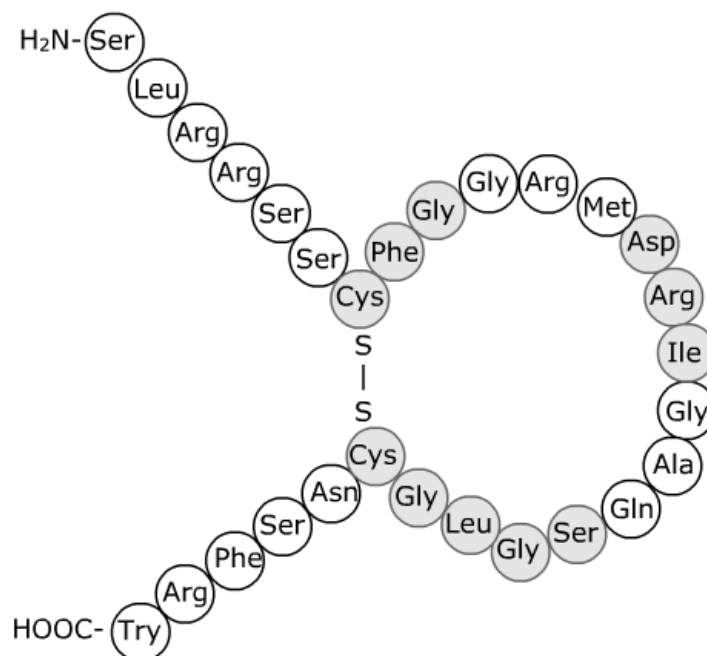


Abb. 1

Aminosäuresequenz des ANP

Mit dem BNP identische Aminosäuren sind grau unterlegt.

Abbildung modifiziert nach [4]

1.2.2. Freisetzung des ANP

Die Freisetzung des ANP erfolgt durch eine Vielzahl physikalischer Reize wie der Erhöhung der atrialen Wandspannung durch Druck- oder Volumenbelastung [48, 97], Hypoxie [5] und durch verschiedene Botenstoffe (z.B. Acetylcholin, Adrenalin, Endothelin und Dopamin) [12] [27], wobei die Ausschüttung, je nachdem ob ein akuter, subakuter oder chronischer Stimulus vorliegt, variiert [17].

Zusätzlich wird ANP kontinuierlich aus dem Myokard in die Blutbahn abgegeben und sorgt damit für einen Basisspiegel im Blut. Diese Basissekretion unterliegt dabei wahrscheinlich einem anderen Sekretionsmodus, welcher sich nicht wie die induzierte Stimulation durch Pertussistoxin hemmen lässt [8].

Eine gesteigerte Sekretion wird unter akut erhöhter atrialer Wandspannung beobachtet, diese ist in ihrer Höhe abhängig von der Größe des intrazellulären ANP-Pools. Auf die Synthese des ANP auf Genebene hat dieser akute Stimulus jedoch keinen Einfluss [18]. Dieses Phänomen wird z.B. beim Schwimmen ohne Eintauchen des Kopfes beobachtet [61]. Sowohl im Tierversuch als auch beim Menschen ist die atriale Wandspannung der Hauptstimulus für die ANP-Freisetzung. Der erhöhte intraatriale Druck spielt dagegen eine eher untergeordnete Rolle [17, 45].

Ein weiterer Stimulus für die ANP-Sekretion ist der Anstieg des intravasalen Volumens und damit des zentralvenösen Drucks, welcher zu einer verstärkten Produktion des ANP in beiden Atrien führt.

Bei Patienten mit chronischer Volumenüberlastung, wie z.B. bei langjähriger Hypertonie oder chronisch-kongestivem Herzversagen, kommt es in den Kardiomyozyten durch die Aktivierung bestimmter Protoonko-Gene (c-myc, c-fos und c-jun) unter anderem zu einer vermehrten Transskription der Gene für kontraktile Proteine, was zur Hypertrophie führt, welche die erhöhte transmurale Wandspannung kompensiert. Durch die Aktivierung der Protoonko-Gene wird das ANP-Gen ebenso vermehrt exprimiert [93] wie das BNP-Gen. Gleichzeitig kommt es zu einer Verschiebung des normalen ANP/BNP-Verhältnisses im Plasma. Hier übersteigt, insbesondere bei linksventrikulärer Dysfunktion, der BNP- den ANP-Spiegel-Anstieg. Die vermehrte Expression und Sekretion von ANP und BNP wird hierbei als kardioprotektiver Mechanismus angesehen, welcher die Volumenbelastung über die renalen Effekte der natriuretischen Peptide reduziert [18]. Druckbelastung allein scheint jedoch im Tiermodell nicht auszureichen, um eine

vermehrte Genexpression des ANP zu verursachen, vielmehr korreliert die vermehrte Expression mit der kardialen Hypertrophie [18, 102].

Für eine Vielzahl von Substanzen konnte eine Beeinflussung von Genexpression und/oder Sekretion der natriuretischen Peptide sowohl in vitro als auch in vivo nachgewiesen werden. Einige dieser Substanzen wirken direkt auf die Kardiomyozyten, andere hingegen wirken indirekt über die von ihnen verursachten hämodynamischen Veränderungen. Viele der die Sekretion stimulierenden Substanzen wirken über G-Protein gekoppelte Rezeptoren und stimulieren den Ras/c-Raf-1 und den Phosphoinositol Signalweg [18, 47]. ET-1 ist einer der stärksten und am besten untersuchten Agonisten zur Genexpression der natriuretischen Peptide. Gleichzeitig wirkt ET-1 als starker Vasokonstriktor; ET-1 wird sowohl in endothelialen als auch mesothelialen Zellen produziert [21, 101].

1.3. Biosynthese und Freisetzung des B-Typ oder Brain natriuretischen Peptids (BNP)

1.3.1. Biosynthese des BNP

Das humane BNP-Gen ist wie das ANP-Gen auf dem Chromosom 1 lokalisiert und wird sowohl in den atrialen als auch ventrikulären Kardiomyozyten exprimiert. Bei Herzgesunden stammt der überwiegende Teil des BNP aus den atrialen Kardiomyozyten, bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz hingegen konnte das Ventrikelmyokard als Hauptort der BNP-Produktion identifiziert werden [33, 55]. BNP entsteht aus dem prepro-BNP, das aus 134 Aminosäuren besteht. Bei Stimulation der Sekretion wird eine aus 26 Aminosäuren bestehende Signalpeptid-Sequenz vom N-terminalen Ende abgespalten. Das so entstandene proBNP₁₋₁₀₈ wird während der Freisetzung durch Furin, einer membranständigen Serin-Protease, weiter in das N-terminale pro-BNP₁₋₇₆ (NT-proBNP) und das aktive, aus 32 Peptiden bestehende BNP (BNP₇₇₋₁₀₈), gespalten.

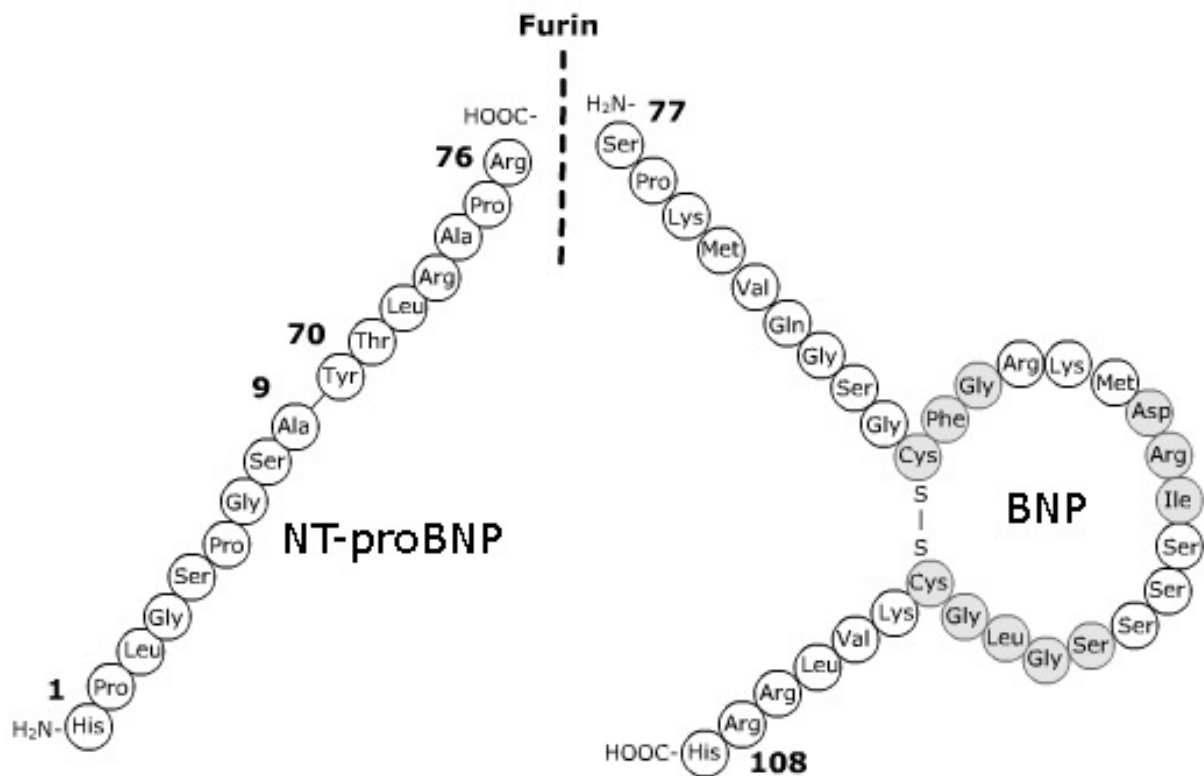


Abb. 2

Aminosäuresequenz des NT-proBNP und BNP

Abbildung modifiziert nach [4, 28]

1.3.2. Freisetzung des BNP

Im Gegensatz zu ANP wird BNP nicht oder nur in geringen Mengen in zytoplasmatischen Granula gespeichert. Die Regulation von Synthese und Sekretion geschieht hauptsächlich auf Genebene, was bei einer akuten Änderung der atrialen Dehnung zu einer langsameren Sekretionsänderung führt [75], jedoch geschieht die Genaktivierung im Vergleich zum ANP schneller [59]. Beim BNP liegt im Gegensatz zum ANP eine deutlich geringere Basissekretion verglichen mit einem deutlicheren Anstieg unter Stimulation vor [28]. Einen Anstieg der BNP-Sekretion findet man sowohl bei der chronischen Herzinsuffizienz als auch beim Myokardinfarkt, hier möglicherweise durch lokale Dehnung der an das Infarktgebiet angrenzenden Kardiomyozyten [88].

1.4. Biologische Wirkung der natriuretischen Peptide

Bei den natriuretischen Peptiden ist die zentrale Ringstruktur mit der Disulfidbrücke für die Bindung an die spezifischen Rezeptoren wichtig. Eine hydrolytische Spaltung der Disulfidbrücke führt zum Verlust der biologischen Aktivität.

Es sind drei Rezeptortypen für die natriuretischen Peptide beschrieben worden, welche sich unter anderem in den Endothelzellen finden [41].

Die Subtypen A und B des NP-Rezeptors sind membrangebundene Guanylatzyklasen, welche die meisten der biologischen Wirkungen der natriuretischen Peptide, wie die natriuretischen und diuretischen Effekte an der Niere und die Vasodilatation, vermitteln. Dem überwiegend im Gehirn lokalisierten B-Typ-Rezeptor kommt hierbei jedoch eine eher untergeordnete Rolle zu. Die Bindung an einen Typ-A-Rezeptor bewirkt eine Erhöhung der intrazellulären cGMP Produktion [87]; cGMP selbst wirkt hierbei als Vasodilatator an den glatten Muskelzellen der Gefäßwand. Zusätzlich kommt es zu einer Verschiebung von intravaskulärer Flüssigkeit ins Interstitium mit daraus resultierendem Abfall des Blutdrucks [31]. Die natriuretischen Peptide werden als natürliche Antagonisten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems angesehen. Sie wirken durch die Hemmung der Freisetzung von Renin in den Nieren und von Aldosteron in den Nebennieren und führen so zu einer Reduktion der Natrium und Volumen retinierenden Funktion dieses Systems [10].

Zusammenfassend bewirkt eine Stimulation des Rezeptors also eine negative Natriumbilanz durch eine verstärkte Natriurese, einen Abfall des systolischen und diastolischen Blutdrucks (durch cGMP-vermittelte Vasodilatation) [80] und eine Erhöhung der Herzfrequenz [36]. Bei Mäusen mit einer BNP-Gen-Überexpression wurden Hypotension und Knochenmalformationen nachgewiesen [67]. BNP-Knockout-Mäuse zeigten hingegen eine kardiale Fibrose, jedoch keine Hypertension oder linksventrikuläre Hypertrophie [90].

Der C-Subtyp-Rezeptor ist ebenfalls Membran gebunden, ihm fehlt jedoch der intrazelluläre Guanylatzyklase-Anteil. Er bewirkt die intrazelluläre Aufnahme und den folgenden lysosomalen Abbau der natriuretischen Peptide. Im Vergleich zu den beiden anderen Subtypen kommt der C-Subtyp-Rezeptor deutlich häufiger vor und spielt so eine zentrale Rolle in der Regulation der Plasma- und Gewebekonzentrationen [1, 26, 51, 57]. Weitere Clearance-Funktionen kommen

einigen Peptidasen, wie zum Beispiel NEP [84], sowie der renalen Exkretion zu [32]. Das N-terminale proBNP₁₋₇₆ hat bisher keine nachgewiesene physiologische Wirkung. Es bindet auch nicht an den C-Subtyp-Rezeptor und kann auf Grund der fehlenden Elimination und der daraus resultierenden längeren Halbwertszeit über einen größeren Zeitraum nach akuten Ereignissen im Serum bestimmt werden.

1.5. Risikostratifizierung durch ANP, BNP, NT-proBNP

Grundsätzlich ist eine frühe Risikoabschätzung bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom zur Identifikation von Hochrisikopatienten wünschenswert, da diese eventuell von einer frühen Koronarintervention (PCI) profitieren [25].

In den Jahren vor Durchführung der vorliegenden Studie konnten verschiedene Blutmarker wie Interleukine (z.B. Interleukin 6) und natriuretische Peptide identifiziert werden, welche die linksventrikuläre Funktion widerspiegeln und zusätzlich eine Aussage bezüglich der kardiovaskulären Prognose zulassen. Die prognostische Wertigkeit konnte hierbei für ein großes Spektrum kardiovaskulärer Erkrankungen, von der schweren Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese bis zur asymptomatischen, ischämischen linksventrikulären Dysfunktion, nachgewiesen werden [3, 7, 14, 15, 24, 29, 37, 68, 71].

Die kardialen natriuretischen Peptide wurden bezüglich ihrer Eignung als kardiovaskuläre Marker ausführlich untersucht. Nach einem akutem Myokardinfarkt sind die Plasmaspiegel des atrialen natriuretischen Peptids (ANP), des N-terminalen atrial natriuretischen Peptids (NT-ANP) und des Brain natriuretischen Peptids (BNP) ein Indikator für die kardiovaskuläre Prognose [68, 69, 78].

Dabei konnte gezeigt werden, dass die zwischen dem ersten und vierten Tag nach einem Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung (STEMI) gemessenen BNP-Spiegel eine höhere prognostische Aussagekraft hatten als ANP oder NT-ANP und dies unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) [3, 68, 76].

Die prognostische Wertigkeit von BNP wurde sowohl für Patienten mit akutem Koronarsyndrom als auch für dessen Untergruppen inklusive der Patienten mit einem Myokardinfarkt ohne persistierende ST-Hebung (NSTEMI) nachgewiesen [19].

Auch für die Plasmaspiegel des N-terminalen Teils des BNP (NT-proBNP) konnte bei Patienten mit STEMI eine gute Aussagekraft bezüglich der Langzeitprognose dieser

Patienten gezeigt werden [70]. Gleiches gilt auch für Patienten mit pektanginösen Beschwerden und gleichzeitigem Verdacht auf einen NSTEMI [39].

Bei Patienten mit kardialer Dysfunktion übersteigt der absolute und proportionale Anstieg der NT-proBNP Plasmaspiegel die des BNP. Damit ist möglicherweise das NT-proBNP der empfindlichere Marker [32].

Die meisten bisherigen Studien über die prognostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP beim akuten Myokardinfarkt wurden jedoch an Patientenkollektiven durchgeführt, die nur zu einem kleinen Teil einer sofortigen PCI zugeführt worden waren [70, 77].

Sowohl die PCI als auch die linksventrikuläre Dysfunktion beeinflussen BNP und NT-proBNP-Spiegel. Somit könnten sie auch die diagnostische Wertigkeit dieser Peptide beeinflussen. So haben bisherige Studien gezeigt, dass die BNP-Plasma- oder Serumspiegel kurz nach der PCI ansteigen [91] und dass BNP ebenso wie NT-proBNP aus den Myozyten als Antwort auf die Dehnung der Ventrikelwand freigesetzt werden [50]. Es gab zum Zeitpunkt unserer Untersuchung keine aktuelle Studie bezüglich eines Vergleichs der diagnostischen Wertigkeit zwischen den Inflammationsmarkern und den natriuretischen Peptiden beim primär mit PCI behandelten STEMI.

1.6. Weitere Marker zur Risikostratifizierung

Erhöhte Werte von Entzündungsparametern, wie dem C-reaktiven Protein (CRP) oder dem Interleukin-6 (IL-6), sind ebenfalls mit einer ungünstigen Prognose bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom assoziiert [52, 53]. Beim NSTEMI konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von NT-proBNP und IL-6-Plasmaspiegeln die Identifikation derjenigen Patienten verbessert, welche von einer frühen invasiven Koronarintervention einen Überlebensvorteil haben [38].

Die sofortige PCI ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit STEMI. Hier konnte gezeigt werden, dass die PCI die Prognose der Patienten [2, 98] ebenso maßgeblich beeinflusst wie die linksventrikuläre Funktion kurz nach dem akuten Myokardinfarkt [64].

Auch ein geringer oder fehlender Blutfluss in dem betroffenen Infarktgefäß vor PCI ist mit einer schlechten Prognose für Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt assoziiert [86]. Ebenso ist ein hoher Kreatinin-Kinase-Spiegel (CK) sowie ein

erhöhter Spiegel der Muscle-brain“-Isoform der Kreatinin-Kinase (CK-MB) ein Prädiktor für eine erhöhte Letalität [66].

Score-Systeme zur Evaluation eines Patientenkollektivs wurden bereits 1981 vorgeschlagen [44], in den folgenden Jahren erweitert und anschließend an diversen Patientenkollektiven durchgeführt [95, 96]. Auch in Patientenkollektiven mit akutem Myokardinfarkt konnte eine Korrelation von Prognose und Score gezeigt werden [56, 73].

1.7. Zielsetzung der Studie

1. Die vorliegende Studie sollte prospektiv bei STEMI-Patienten, welche mittels sofortiger PCI behandelt wurden, die prognostische Wertigkeit von NT-proBNP im Vergleich zu anderen Indikatoren wie BNP, ANP, IL-6, CRP und dem APACHE II-Score prüfen.

2. In einer Subgruppe der Studie wurde der Einfluss der linksventrikulären Funktion und des linksventrikulären enddiastolischen Drucks (LVEDP) auf die Aktivierung der natriuretischen Peptide und der Entzündungsmediatoren untersucht.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Es wurde eine prospektive Fallbeobachtungsstudie an 70 Patienten (47 männlich, 23 weiblich, mittleres Alter 59 ± 2 Jahre) mit akutem STEMI im Zeitraum von März 2000 bis Mai 2001 durchgeführt. Alle Patienten wurden im Herzkatheterlabor der Klinik für Innere Medizin III der Martin-Luther-Universität Halle mittels PCI behandelt. Die PCI wurde bei allen Patienten nach den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) durchgeführt [94].

Die Untersuchung erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg entsprechend der Vorgaben der Deklaration von Helsinki [100].

2.1.1. Einschlusskriterien

Es handelte sich um Patienten mit akutem STEMI. Der akute STEMI wurde definiert über typische EKG-Veränderungen (ST-Hebungen oder Q-Wellen-Infarkte) in 2 oder mehr Ableitungen, einem Kreatinin-Kinase-Anstieg von mindestens dem Zweifachen der Obergrenze des Normwertes von $2,85 \mu\text{mol/l}$ sowie einem Anteil der CK-MB von $\geq 6 \%$. Weitere Einschlusskriterien waren ein Alter > 18 Jahre, Überleben für mindestens 24h nach dem Myokardinfarkt und eine schriftliche Zustimmung zur PCI.

2.1.2. Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren ein bekanntes akutes Tumorleiden, kardiogener Schock bei Aufnahme, größere operative Eingriffe bis zu 14 Tagen vor dem Infarktereignis und Zeichen einer septischen Entzündung. Um eine Verfälschung der Plasmaspiegel vor allem von BNP und ANP durch extrakardiale Einflüsse zu verhindern, wurden Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Leberfunktion und bekannter Leberzirrhose sowie einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung (ab Stadium 4 der chronischen Niereninsuffizienz zu Studienbeginn, entsprechend einer errechneten glomerulären Filtrationsrate von $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ebenfalls ausgeschlossen [34, 60].

2.1.3. Erhobene Patientendaten

Bei allen Patienten wurden einheitlich die folgenden Patientendaten erhoben: Alter, Körperoberfläche (BSA), linksventrikuläre Auswurfraction (EF), linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP), arterieller Mitteldruck (MAP), Daten der PCI (Intervention mit Angabe der betroffenen Gefäße, Anlage eines Stents (ja/nein), Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA) und Flussverhalten über die Infarktstenose (TIMI) vor und nach PCI.

Die Parameter für Leukozyten, Fibrinogen, Kreatinin-Kinase (CK), Kreatinin-Kinase Isoform Muskel/Hirn (CK-MB), Troponin I, C-reaktives Protein (CRP), gamma-Glutamyl-Transferase (gamma-GT) und Bilirubin wurden aus den routinemäßig durchgeführten Laboruntersuchungen erhoben. Gamma-GT und Bilirubin wurden als Marker der Leberfunktion genutzt, um Patienten mit einer deutlich eingeschränkten Leberfunktion zu identifizieren und wegen möglicher Störung der hepatischen Elimination der Biomarker aus der Studie auszuschließen. Der initiale Kreatinin-Wert diente zur Berechnung der glomerulären Filtrationsrate und damit zum Ausschluss einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung (Studienausschluss ab einer errechneten glomerulären Filtrationsrate von $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Die Berechnung erfolgte dabei anhand der vereinfachten Formel der MDRD-Studie [49]. Des Weiteren wurden alle blutdruckrelevanten Medikamente wie Nitrate, beta-Blocker, Katecholamine, AT1-Blocker, ACE-Hemmer erfasst.

Anhand der Anamnese wurden die Risikofaktoren für eine koronare Herzkrankheit (KHK) wie Hypertonus, Diabetes mellitus, Zigarettenrauchen und Fettstoffwechselstörungen ermittelt. Für die Diagnose einer Hypercholesterinämie erfolgte zusätzlich die Messung des Gesamtcholesterins.

Alle Patienten wurden mittels APACHE-II-Scores evaluiert.

Im Rahmen der Studie wurden zusätzlich die Plasmaspiegel von ANP, BNP, NT-proBNP, TNF- α und IL-6 gemessen und echokardiographische Daten der linksventrikulären Funktion wie enddiastolisches Volumen (EDV), endsystolisches Volumen (ESV), Schlagvolumen (SV) und Ejektionsfraction (EF) erhoben.

Die Bestimmung der Plasmaspiegel erfolgte vor PCI, 4h nach PCI, 2 Tage nach Symptombeginn, 4 Tage nach Symptombeginn sowie 7 Tage nach Symptombeginn.

2.2. Blutentnahme

Die Blutentnahme zur Bestimmung der IL-6-, TNF- α -, NT-proBNP-, ANP- und BNP-Plasmaspiegel erfolgte am liegenden Patienten zu folgenden Zeitpunkten:

Probe 1: vor der PCI

Probe 2: 4h nach erfolgter Intervention

Probe 3: am 2. Tag nach Symptombeginn

Probe 4, 5 und 6: am 4., 7. bzw. 14 Tag nach PCI

Weitere Kontrollen erfolgten nach 6 Monaten bzw. einem Jahr.

Außer bei Probe 1, wo die Blutabnahme über die bereits gelegte arterielle Schleuse der PCI stattfand, erfolgte die Blutentnahme über eine für diesen Zweck punktierte Vene oder einen zentralvenösen Zugang, falls möglich im Rahmen der routinemäßigen Blutabnahme im Rahmen der Patientenbetreuung, um zusätzliche venöse Punktionen zu vermeiden.

Die Blutentnahme wurde mit gekühlten 9 ml EDTA-Monovetten durchgeführt. Nach erfolgter Abnahme wurden die Proben während des Transports auf Eis gekühlt und anschließend sofort für 30 min bei ca. 4000 U/min zentrifugiert. Das Plasma wurde für die entsprechenden Bestimmungen von ANP, BNP, NT-proBNP, IL-6, und TNF- α aliquotiert und bei – 80 °C bis zur endgültigen Bestimmung gelagert.

2.3. Bestimmung von Laborparametern

Die Bestimmung der Plasmaspiegel von ANP, BNP, NT-proBNP, IL-6 und TNF-alpha wurden in den Forschungslaboren von Prof. K. Werdan und Prof. O.E. Brodde von mir unter Mithilfe von Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Witthaut durchgeführt.

CRP- und Troponin-Werte wurden im Zentrallabor der Martin-Luther-Universität gemessen.

2.3.1. ANP-Plasmaspiegel

Nach dem Auftauen im Eisbad wurde die 2-ml-Probe geteilt und je 1 ml wurde, wie im Folgenden beschrieben, analysiert. Das Messergebnis beider Probenanteile wurde für die statistische Auswertung gemittelt.

Die Plasmaproben wurden nach der Aliquotierung an aktivierte Amberlite XAD2 Harz Chromatographiesäulen der Firma Biorad Laboratories, Richmond CA 94804

adsorbiert und anschließend mit Trifluoressigsäure (1 mmol/l) gewaschen. Die Elution wurde mit einer mobilen Phase, bestehend aus 1 mol/l Acetonitril (80 Vol.-%) und 1 mmol/l Trifluoressigsäure (20 Vol.-%), durchgeführt [9].

Die so liophilisierten Proben wurden mittels eines Radioimmunoassays mit einem Testkit der Firma Amersham Pharmacia Biotech (Biotrak Human alphaANP [¹²⁵I]radioimmunoassay system) entsprechend den vorgegebenen Empfehlungen des Herstellers in einem Assaypuffer gelöst. Dann wurde eine Eichkurve der ANP-Konzentration für einen Bereich von 1-64 fmol (= 3,1 – 197 pg / ml) erstellt. Die Messung erfolgte nach einem 3-Tage-Protokoll mit Separation durch Zentrifugation in einem Gamma-Szintillationszähler.

2.3.2. BNP-Plasmaspiegel

Die Liophilisierung der BNP-Proben wurde auf gleiche Weise durchgeführt wie im Abschnitt 2.3.1. für die ANP-Plasmaspiegel beschrieben. Danach erfolgte die Messung der Proben mittels eines Radioimmunoassay Testkits der Firma Peninsula Laboratories, Inc. nach einem 3-Tage-Protokoll mit einer Eichkurve der Konzentration von 1-128 pg und Separation durch Zentrifugation. Die Messung der Radioaktivität erfolgte wie bei dem ANP-Kit in einem Gamma-Szintillationszähler.

2.3.3. NT-proBNP-Plasmaspiegel

Eine Bestimmung der NT-proBNP-Werte erfolgte nur zu den Zeitpunkten 1 bis 4, d.h. unmittelbar vor und 4 h nach PCI, sowie am 2. und 4 Tag. Die Messung der NT-proBNP Proben erfolgte mittels eines Sandwich-Immuno-Essays der Firma Elecsys an einem Elecsys 2010 Gerät mit einem Messbereich von 20 bis 35000 ng/l und einem mittleren Variationskoeffizienten von 3,1 %.

2.3.4. IL-6-Plasmaspiegel

Die Plasmaspiegel des Interleukins wurden mittels eines ELISA-Tests der Firma R&D Systems GmbH (Quantikine human IL-6) bestimmt. Hierfür wurden je 2 x 100 µl der zuvor aliquotierten Proben auf Eis aufgetaut und entsprechend den Vorgaben des Herstellers behandelt. Es wurde eine Eichkurve von 3,12 pg/ml bis 300 pg/ml hergestellt. Die Messung der Absorption erfolgte bei einer Wellenlänge von 450 nm,

mit einer Korrekturmessung bei einer Wellenlänge von 540 nm. Die Standardabweichung der Intraassay Präzision beträgt nach Angaben des Herstellers 1,6 für eine Konzentration von 97,7 pg/ml.

2.3.5. TNF-alpha-Plasmaspiegel

Die Bestimmung der TNF-alpha-Plasmaspiegel wurde mittels eines ELISA-Tests der Firma R&D Systems GmbH (Quantikine HS human TNF- α) durchgeführt. Es wurden für eine Doppelbestimmung je 2 x 200 μ l der zuvor aliquotierten Proben auf Eis aufgetaut und entsprechend den Vorgaben des Herstellers behandelt. Die erstellte Eichkurve erstreckte sich über einen Bereich von 0,5 bis 32 pg/ml. Die Messung der Absorption erfolgte bei einer Wellenlänge von 490 nm und einer Korrekturmessung bei einer Wellenlänge von 650 nm.

2.3.6. CRP-Serumspiegel

Die CRP-Serumspiegel wurden im Zentrallabor der Martin-Luther-Universität mittels des Standard turbimetrischen Immunoassay der Firma Roche gemessen. Der turbimetrische Immunoassay hat dabei eine Nachweisgrenze von 5,0 mg/l.

2.3.7 Troponin I - Serumspiegel

Die Plasma Troponinspiegel wurden mittels eines ELISA-Tests der Firma Aventis Behring in einem RXL Dimension Gerät der gleichen Firma im Zentrallabor der Martin-Luther-Universität ermittelt. Die untere Detektionsgrenze betrug bei dieser Testmethode 0,5 ng/ml.

2.4. Bestimmung der linksventrikulären Funktionsparameter

Die linksventrikuläre Angiographie wurde in den Standardprojektionen LAO 30°, RAO 60° in einer Studienuntergruppe von 47 Patienten innerhalb von 90 Minuten nach Aufnahme durchgeführt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde mittels Planimetrie bestimmt, der linksventrikuläre enddiastolische Druck wurde invasiv bei der linksventrikulären Katheterisierung über die Femoralarterie gemessen.

2.5. Bestimmung des TIMI-Flusses

Nach Durchführung des Herzkatheters wurde die Beurteilung des TIMI-Flusses vor und nach PCI durch einen bezüglich des Outcome und der anderen Patientendaten verblindeten Kardiologen durchgeführt. Der TIMI-Fluß wurde hierbei nach folgenden Graden beurteilt [11].

Gradeinteilung	Flussverhalten
0	Kein antegrader Fluss distal des Verschlusses
1	Kontrastmittel passiert die Stenose, kann aber nicht das gesamte Gefäßbett distal der Stenose während einer Sequenz darstellen.
2	Kontrastmittel passiert die Stenose und füllt das gesamte Gefäßbett distal der Stenose aus. Fluss und/oder Clearance des Kontrastmittels sind jedoch deutlich langsamer als in einem nicht stenosierten Gefäß.
3	Fluss über die Stenose und proximal der Stenose sind gleich schnell, die Kontrastmittel-Clearance ist normal.

Tabelle 1

TIMI-Fluss in den Koronarien

Abbildung modifiziert nach [11]

2.6. Erhebung des APACHE II-Scores

Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde der APACHE-II-Score gemäß gültiger Kriterien mit einem Computerprogramm in standardisierter Form erhoben [44, 72].

Die Erhebung des APACHE-II-Scores erfolgte jeweils um 10 Uhr für die vergangenen 24 Stunden und wurde am Aufnahmetag, am ersten Tag nach Aufnahme sowie am 4. und 7. Tag des Krankenhausaufenthalts durchgeführt.

Der APACHE-II-Score beinhaltet drei Komponenten: einen aus 12 Parametern gewonnenen akuten physiologischen Score (APS), einen altersbezogenen Score und einen Score zur Beurteilung des chronischen Krankheitszustandes. Je höher der APACHE-II-Score ausfällt, desto ausgeprägter ist der Schweregrad der Erkrankung und um so ungünstiger ist die Prognose [44].

max. 4 Punkte	0 Punkte	max. 4 Punkte
anomal niedrig	Normbereich	Anomal hoch
<29,9 °C	Körpertemperatur	≥ 41 °C
≤ 49 mmHg	mittlerer Blutdruck	≥ 160 mmHg
≤ 39 bpm	Herzfrequenz	≥ 180 bpm
≤ 5/min	Atemfrequenz	≥ 50/min
≤ 55 mmHg	paO ₂	
≤ 7,15	pH arteriell	≥ 7,70
≤ 110 mmol/l	Serum-Natrium	≥ 180 mmol/l
≤ 2,5 mmol/l	Serum-Kalium	≥ 7,0 mmol/l
≤ 0,6 mg/100 ml	Serum-Kreatinin	≥ 3,5 mg/100 ml
≤ 20%	Hämatokrit	≥ 60%
≤ 1,0 G/L	Leukozyten	≥ 40 G/L
Glasgow Coma Scale: 15 – Punktwert wird zum APACHE II-Score addiert.		
Bei nicht beatmeten Patienten wird dabei der ungünstigste erhobene Wert der letzten 24 Stunden, bei beatmeten der günstigste Wert zur Berechnung herangezogen.		

Tabelle 2

Parameter des APACHE II-Scores

Modifiziert nach [72].

2.7. Weitere Untersuchungen

Das Patientenkollektiv wurde bei Aufnahme mittels der Killip Klassifikation in eine Gruppe für Patienten mit Herzinsuffizienz (Killip ≥ 2) und eine Gruppe für Patienten ohne Herzinsuffizienz eingeteilt (Killip < 2).

Bei der Killip-Klassifikation handelt es sich um eine von Killip und Kimball beschriebene Einteilung mit vier Schweregraden, welche direkt mit der Infarktletalität korrelieren. „Killip I“ entspricht hierbei einer Klinik ohne pulmonale Stauung, „Killip II“ wird als Rasselgeräusche in < 50% der Lunge, 3. Herzton und Halsvenenstauung bei erhöhtem ZVD definiert, „Killip III“ entspricht einem Lungenödem mit Rasselgeräuschen in > 50% der Lunge, „Killip IV“ einem kardiogenen Schock [42].

Klasse	Klinischer Befund	Beurteilung
I	keine Lungen- oder Halsvenenstauung	keine Herzinsuffizienz
II	RG über < 50 % der Lunge, 3. Herzton, Tachypnoe, Halsvenen- oder Leberstauung	mäßige Herzinsuffizienz
III	feuchte RG bis in die Lungenoberfelder, Lungenödem	schwere Herzinsuffizienz
IV	Schock, RR syst. < 90 mmHg, Oligurie, Verwirrtheit	kardiogener Schock

Tabelle 3

Killip-Klassifikation der Herzinsuffizienz

Nach [42]

2.8. Statistische Auswertung

Alle im Folgenden erwähnten Messwerte sind als Mittelwerte \pm Standardfehler des Median angegeben. Durch die Asymmetrie der Messwerte der natriuretischen Peptide und des IL-6 wurden die Werte für die statistische Analyse logarithmisch transformiert.

Für stetige Daten bzw. kategoriale Merkmale in zwei unabhängigen Gruppen wurde je nach Anwendbarkeit entweder der Mann-Whitney-U-Test oder der Fischer-Test eingesetzt.

Tod als unerwünschtes kumulatives Ereignis wurde mittels Chi-Quadrat Test (mit Yates Korrektur für zu erwartende geringe Häufigkeiten) mit relativem Risiko (bei einem Konfidenzintervall von 95 %) verglichen.

Um die Korrelation von natriuretischen Peptiden, Entzündungswerten und den Parametern der LV-Funktion auszuwerten, wurde ein Pearson Korrelationskoeffizient berechnet. Die unabhängige Vorhersagekraft der LV-Funktion $\leq 40\%$ wurde mittels logistischer Regression mit einem oder mehreren Blutwerten als Kovariablen überprüft. Die Assoziation von NT-proBNP, IL-6 und CRP mit dem TIMI-Fluss im Infarktgefäß vor PCI wurde mittels univariater logistischer Regressions-Analyse überprüft.

Für die Überlebensanalyse wurden die Variablen in Tertile unterteilt und anschließend einer Kaplan-Meier-Analyse unterzogen. Die statistische Beurteilung

erfolgte mittels des log-rank-Tests, wobei $p < 0,05$ als signifikant erachtet wurde. Da sich keine Unterschiede im Überleben der Patienten in der ersten und zweiten Tertile von NT-proBNP-Leveln am 2.Tag fanden, wurden sie für die statistische Überlebensanalyse zu einer Gruppe zusammengefasst. Dadurch ergab sich eine Gruppe bestehend aus den Patienten der 1. und 2. und eine weitere Gruppe bestehend aus den Patienten der 3. Tertile.

Um Prädiktoren für das Versterben von Patienten zu identifizieren, wurde eine univariate Cox-Regressions-Analyse durchgeführt. Alle Variablen mit einem $p < 0,10$ wurden anschließend in einer multivariaten Cox-Regressions Analyse mittels schrittweiser Auswahl getestet. Mögliche Prädiktoren wurden dabei als binäre Variablen eingegeben. Standard-Prädiktoren, die in das Modell einfließen, waren Alter, Geschlecht, Herzversagen im Krankenhaus, vorherige Myokardinfarkte, Hypertonus, Diabetes mellitus, Mehrgefäßerkrankung und Serum-Kreatinin $> 120 \mu\text{mol/l}$. Für alle Analysen wurde ein p -Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen.

Zusätzlich wurden die Sensitivität und Spezifität von CRP, NT-proBNP, IL-6 sowie des APACHE II-Scores mittels ROC (Receiver Operating Characteristic) bzw. der zugehörigen AUC (Area under the curve) beurteilt.

3. Ergebnisse

3.1. Demographie des Patientenkollektivs

Alle konsekutiven Patienten mit einem STEMI im Zeitraum von März 2000 bis Mai 2001, bei denen in der Akutphase eine PCI durchgeführt worden war, wurden unter Berücksichtigung der bereits unter 2.1.1 und 2.1.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen.

Insgesamt sind 70 Patienten (47 männliche und 23 weibliche Patienten) im Alter von 29 bis 82 Jahren, entsprechend einem mittleren Alter von 59 ± 2 Jahren, in die Studie eingeschlossen worden.

3.1.1. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Unter den in die Studie eingeschlossenen Patienten fanden sich die folgenden Risikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung:

Patienten (n)	70
Alter > 65 Jahre	25 (35,7 %) weiblich 10 (43,5 %), männlich 15 (31,9 %)
Männliches Geschlecht	47 (67,1 %)
Raucher:	29 (41 %) weiblich 4 (17,4 %), männlich 25 (53,2 %)
Hypertonie:	48 (68,6 %) weiblich 17(73,9 %), männlich 31 (66 %)
Diabetes mellitus:	11 (15,7 %) weiblich 4 (17,4 %), männlich 7 (14,9 %)
Erhöhtes Gesamtcholesterin: (> 5,0 mmol/l)	48 (68,6 %) weiblich 18 (78,2 %), männlich 30 (63,8 %)
Adipositas: (BMI > 30 kg/m²)	23 (32,9 %) weiblich 12 (52,1 %), männlich 11 (23,4 %)
Abgelaufener Myokardinfarkt:	7 (10 %) weiblich 3 (13 %), männlich 4 (8,5 %)

Tabelle 4

Kardiovaskuläre Risikofaktoren des Patienten-Kollektivs.

3.1.2. Infarktereignis, Infarktbehandlung und Nierenfunktion

Nach EKG und angiographischen Befunden wurde bei 37 Patienten (53 %) ein Vorderwandinfarkt, bei 21 Patienten (30 %) ein Hinterwandinfarkt und bei 31 Patienten (44 %) ein Infarkt mit anderer Lokalisation diagnostiziert

Zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme zeigten 26 der Patienten (37 %) klinische Zeichen der Herzinsuffizienz. Die Mehrzahl dieser Patienten (n = 18 entsprechend 25 % des Gesamtkollektivs) wurde als KILLIP II, die übrigen 8 Patienten (11 %) als KILLIP III klassifiziert.

Nach PCI konnte bei 62 Patienten (89 %) ein TIMI III-Fluss und bei 6 Patienten (9 %) ein TIMI II-Fluss im Infarktgefäß ermittelt werden. Bei 2 Patienten (3 %) wurde eine erfolglose PCI (entsprechend TIMI 0 oder I) dokumentiert. Alle 70 Patienten konnten über den Nachbeobachtungszeitraum von 28 Tagen verfolgt werden. Während dieser Zeit verstarben 9 Patienten an einem kardiovaskulären Ereignis.

Die maximalen Kreatin-Kinase-Werte (CK) lagen bei $56.5 \pm 6.3 \mu\text{mol/l}$ (Normalwert von $< 2,4 \mu\text{mol/l}$), die CK-MB-Werte bei $5.0 \pm 0.5 \mu\text{mol/l}$. Der Mittelwert der maximalen Troponinspiegel lag bei $120,9 \pm 19,6 \text{ ng/ml}$ (Normalwert von $< 2,4 \text{ ng/ml}$).

Die Serum-Kreatinin-Werte bei Aufnahme lagen im Mittel bei $89,9 \pm 2,9 \mu\text{mol/l}$ und waren damit im Vergleich zu den Normalwerten (40 - 88 $\mu\text{mol/l}$) gering erhöht. Die Werte lagen zwischen 57 und 166 $\mu\text{mol/l}$.

3.2. Linksventrikuläre Funktion und natriuretische Peptide

Die systolische linksventrikuläre Funktion variierte in der Patientenpopulation erheblich. In der Subgruppe mit LV-Angiographie während der Koronarangiographie wurde im Mittel eine Ejektionsfraktion von $49,1 \pm 2,4 \%$ (bei einer Streubreite von 12 bis 72 %) ermittelt. 17 Patienten (36 %) hatten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von $\leq 40 \%$. Für den linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP), welcher während der ventrikulären Katheterisation gemessen wurde, ergab sich ein mittlerer Wert von $23,1 \pm 1,3 \text{ mmHg}$ (bei einer Streubreite von 5 bis 39 mmHg). Als Normwerte wurden dabei Werte zwischen 5 und 12 mmHg angesehen.

Die Plasmaspiegel von NT-proBNP (Normwert $< 300 \text{ ng/l}$ [89]) und BNP (Kontrollgruppe $5,5 \pm 0,7 \text{ pg/ml}$ [99]) stiegen kontinuierlich von $2272 \pm 444 \text{ ng/l}$ bzw.

43,4 ± 4,2 pg/ml bei Aufnahme auf 3052 ± 624 ng/l bzw. 50,6 ± 4,3 pg/ml ($p < 0,05$ für beide Wertepaare) am zweiten Tag nach Symptombeginn. (siehe Abb. 3)

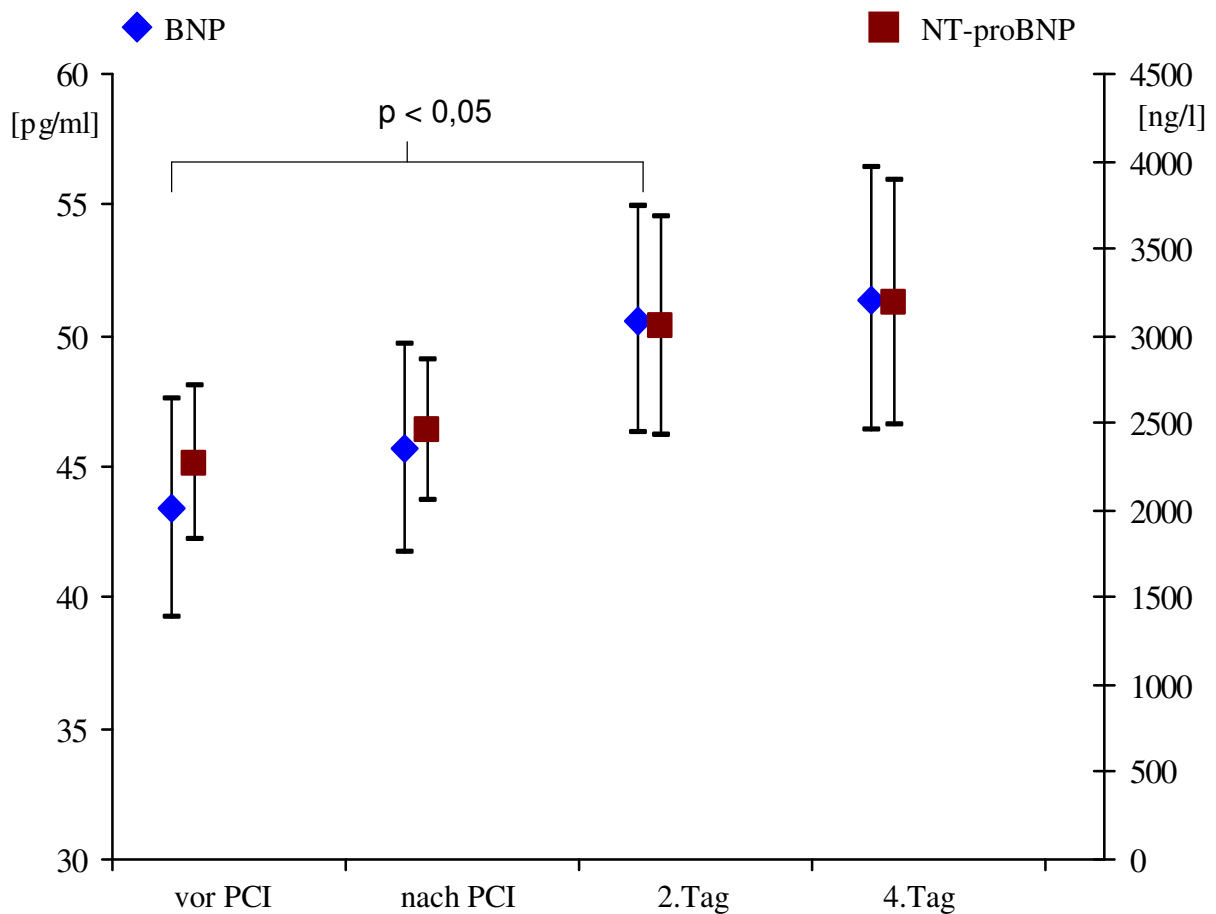


Abb. 3

Plasmaspiegel von BNP und NT-proBNP im zeitlichen Verlauf bei mittels PCI therapierten STEMI-Patienten

Die ANP-Spiegel (Kontrollgruppe 14,9 ± 1,2 pg/ml [99]) zeigten eine Tendenz zu höheren Werten 4 h nach PCI (36,9 ± 2,6 ng/l auf 40,5 ± 2,5 ng/l; $p < 0,14$) und fielen dann zum 2. Tag nach Symptombeginn signifikant ab (33,8 ± 2,2 ng/l; $p < 0,001$). Am 4. Tag kam es zu einem signifikanten Wiederanstieg der Werte (siehe Abb. 4)

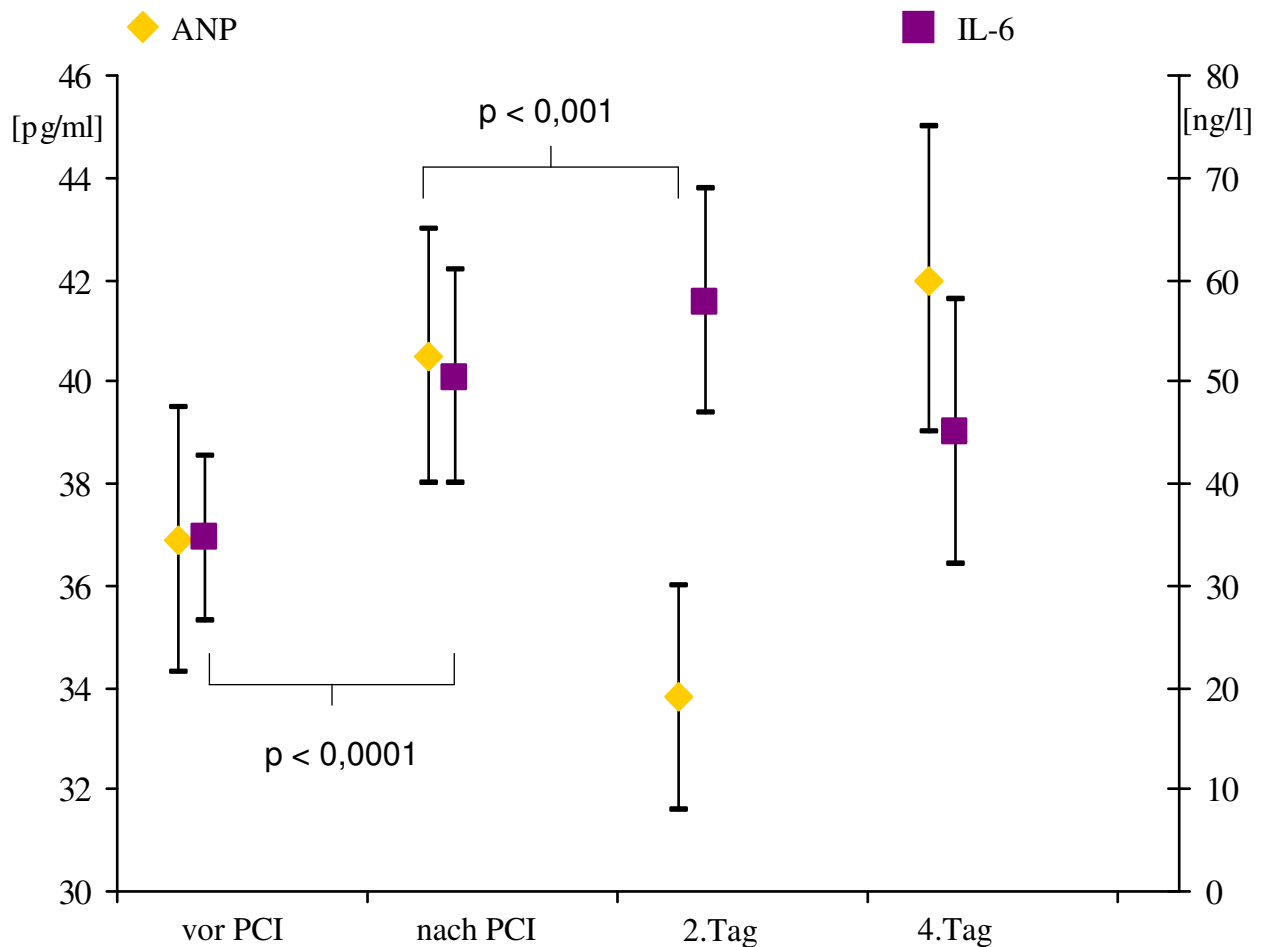


Abb. 4

Plasmaspiegel von ANP und IL-6 im zeitlichen Verlauf

Bei Aufnahme konnte eine enge Korrelation zwischen den Plasmawerten von BNP und NT-proBNP gefunden werden ($r = 0,64$; $p < 0,001$). Dagegen war die Korrelation zwischen zirkulierendem ANP und NT-proBNP ($r = 0,21$; $p = 0,09$) bzw. BNP ($r = 0,34$; $p < 0,05$) weniger eng.

Die Plasmawerte von ANP und NT-proBNP am 2. Tage nach Symptombeginn korrelierten mit den Serum-Kreatinin-Spiegeln (NT-proBNP $r = 0,49$; $p < 0,001$; ANP $r = 0,28$; $p < 0,05$). Die Spiegel der gemessenen natriuretischen Peptide korrelierten nicht mit den maximalen Werten der MB-Fraktion, der Kreatinin-Kinase oder den Troponin I-Spiegeln.

Die BNP- und NT-proBNP-Spiegel, nicht jedoch die ANP-Spiegel, waren in der Gruppe von Patienten mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz bei Aufnahme signifikant erhöht (NT-proBNP: 5009 ± 895 ng/l gegenüber 523 ± 76 ng/l; $p < 0,001$; BNP 621 ± 69 ng/l gegenüber 281 ± 19 ng/l; $p < 0,001$).

Die Plasma BNP-Werte waren bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ signifikant erhöht (552 ± 101 ng/l gegenüber 290 ± 29 ng/l; $p < 0,05$). Die NT-proBNP-Werte zeigten einen Trend zu erhöhten Werten in der Patientengruppe mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (3133 ± 1321 ng/l gegenüber 1520 ± 393 ng/l; $p = 0,074$). Die ANP-Spiegel der Patienten in den beiden Gruppen unterschieden sich nicht ($36,3 \pm 6,3$ ng/l gegenüber $31,4 \pm 2,8$ ng/l).

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die Plasmawerte von NT-proBNP ($r = 0,30$; $p < 0,05$) und BNP ($r = -0,51$; $p < 0,01$) korrelierten invers.

Eine univariate logistische Regression zeigte, dass BNP ($p < 0,05$), NT-proBNP ($p < 0,05$), und CRP ($p < 0,01$), nicht jedoch ANP ($p = 0,60$), signifikant mit einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion (definiert als eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) assoziiert waren.

3.3 Inflammationsmarker und linksventrikuläre Funktion

Die Interleukin-6-Plasmawerte waren 4 h nach PCI signifikant höher als vor der Intervention (von $34,6 \pm 8,0$ ng/l auf $50,4 \pm 10,4$ ng/l; $p < 0,0001$) mit Maximalwerten am 2. Tag nach Symptombeginn ($57,8 \pm 11,0$ ng/l). (siehe Abb. 4)

Bei Patienten mit klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz bei Aufnahme waren die IL-6-Werte signifikant erhöht ($74,3 \pm 18,6$ ng/l gegenüber $10,5 \pm 1,5$ ng/l; $p < 0,001$), ebenso bei einer linksventrikulären Dysfunktion (entsprechend einer EF $\leq 40\%$) ($42,6 \pm 16,5$ ng/l gegenüber $16,9 \pm 3,8$ ng/l; $p < 0,05$).

Linksventrikuläre Funktion und IL-6-Spiegel waren invers korreliert ($r = -0,45$; $p < 0,005$), außerdem korrelierten die IL-6-Spiegel signifikant mit dem LVEDP ($r = 0,34$, $p < 0,02$).

Eine univariate logistische Regression zeigte, dass die IL-6-Spiegel ($p < 0,05$) signifikant mit einer systolischen linksventrikulären Dysfunktion (definiert als eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq 40\%$) assoziiert waren.

Auch die CRP-Werte stiegen 4 h nach der Intervention im Vergleich zu den Werten vor der Intervention signifikant an ($26,4 \pm 6,2$ mg/l auf $41,2 \pm 9,4$ mg/l; $r = 0,9$; $p < 0,01$)).

3.4. Natriuretische Peptide und Inflammationsmarker

Es fand sich eine enge Korrelation der IL-6- und der NT-proBNP-Spiegel bei Aufnahme ($r = 0,41$; $p < 0,001$) sowie zwischen IL-6- und BNP-Spiegeln ($r = 0,56$; $p < 0,001$). Eine Korrelation von IL-6- und ANP-Spiegeln konnte jedoch im Gegensatz zu Patienten mit einer Sepsis [99] nicht gefunden werden ($r = 0,06$; $p = 0,63$). Auch am 2. Tag nach Symptombeginn korrelierten die IL-6-Spiegel noch eng mit den NT-proBNP- ($r = 0,41$; $p < 0,01$) und BNP-Spiegeln ($r = 0,33$; $p < 0,05$).

3.5. TIMI und natriuretische Peptide sowie Inflammationsmarker

Patienten mit einem insuffizienten Koronarfluss entsprechend TIMI 0 oder 1 vor PCI hatten signifikant höhere IL-6- ($60,2 \pm 19,2$ ng/l gegenüber $21,1 \pm 6,2$ ng/l; $p < 0,05$) und CRP-Werte ($42,2 \pm 4,3$ mg/l gegenüber $16,9 \pm 4,5$ mg/l; $p < 0,05$) als Patienten mit einem offenen Gefäß vor PCI (TIMI 2 oder 3). (siehe Abb. 5)

Für NT-proBNP ergaben sich keine Unterschiede bezüglich unterschiedlicher TIMI-Flüsse vor PCI (2322 ± 773 ng/l gegenüber 2302 ± 559 ng/l). (siehe Abb. 5)

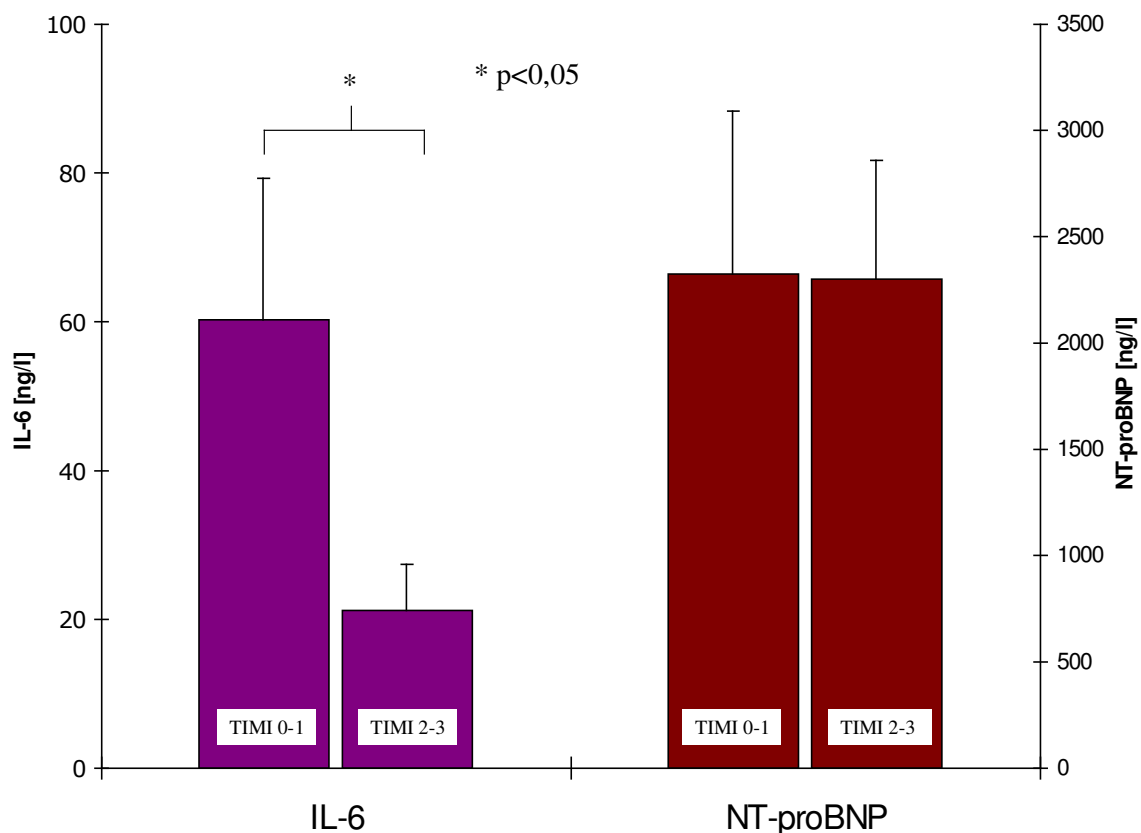


Abb. 5

Plasmaspiegel von IL-6 und NT-proBNP in Abhängigkeit vom TIMI-Fluss vor PCI

Der Zeitraum zwischen Symptombeginn und PCI-Start korrelierte sowohl mit den IL-6- ($r = 0,30$; $p = 0,0023$), den CRP- ($r = 0,43$; $p = 0,0001$) als auch den NT-proBNP-Spiegeln ($r = 0,484$; $p = 0,0002$). (siehe Abb. 6) Patienten mit einem langen Zeitraum zwischen Symptombeginn und PCI-Start (definiert als \geq Median) zeigten höhere IL-6- und NT-proBNP-Plasmaspiegel.

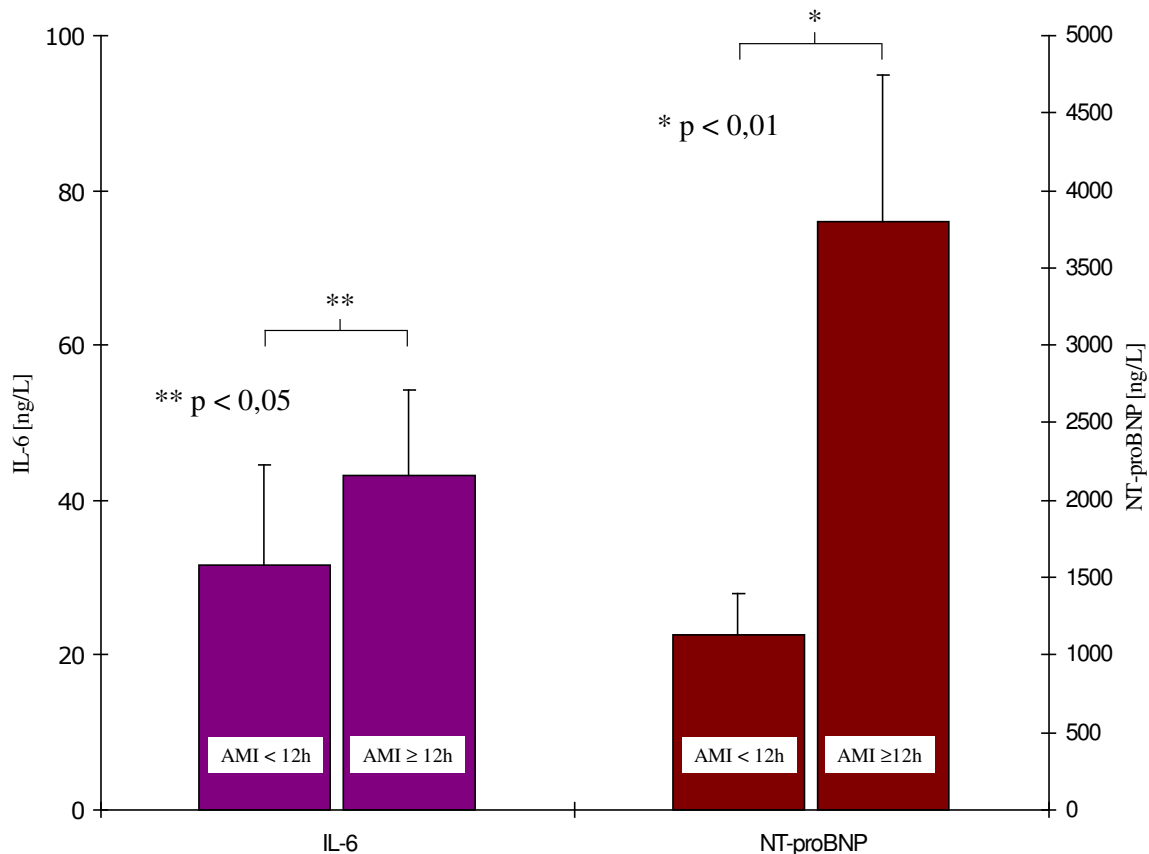


Abb. 6

Plasmaspiegel von IL-6 und NT-proBNP in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen AMI und PCI.

Im Vergleich von Patienten mit Infarktlokalisierung in Vorder- oder Hinterwand ergab sich kein signifikanter Unterschied bei den Plasmaspiegeln von IL-6 ($28,2 \pm 8,4$ ng/l gegenüber $42,6 \pm 14,7$; $p = 0,37$), CRP ($30,3 \pm 8,6$ mg/l gegenüber $22,4 \pm 9,4$ mg/l; $p = 0,54$) und NT-proBNP (2326 ± 626 ng/l gegenüber 2289 ± 655 ng/l; $p = 0,96$).

In der univariaten logistischen Analyse war ein insuffizienter Koronarfluss vor PCI signifikant mit erhöhten IL-6 Plasmaspiegeln assoziiert (2,6 [1,025 – 6,643] (95 % CI)).

3.6. Eignung der untersuchten Marker für die Kurzzeitprognose

Die Kaplan-Meyer-Überlebenskurven für die nach ihrem NT-proBNP-Wert bei Aufnahme unterteilten Patienten sind in Abbildung 7 dargestellt. Hierbei wurden die Patienten in Tertile aufgeteilt, wobei die beiden unteren Tertile zu einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst und der Gruppe von Patienten mit einem BNP von > 1843 ng/l (entsprechend der 3. Tertile) gegenübergestellt wurden.

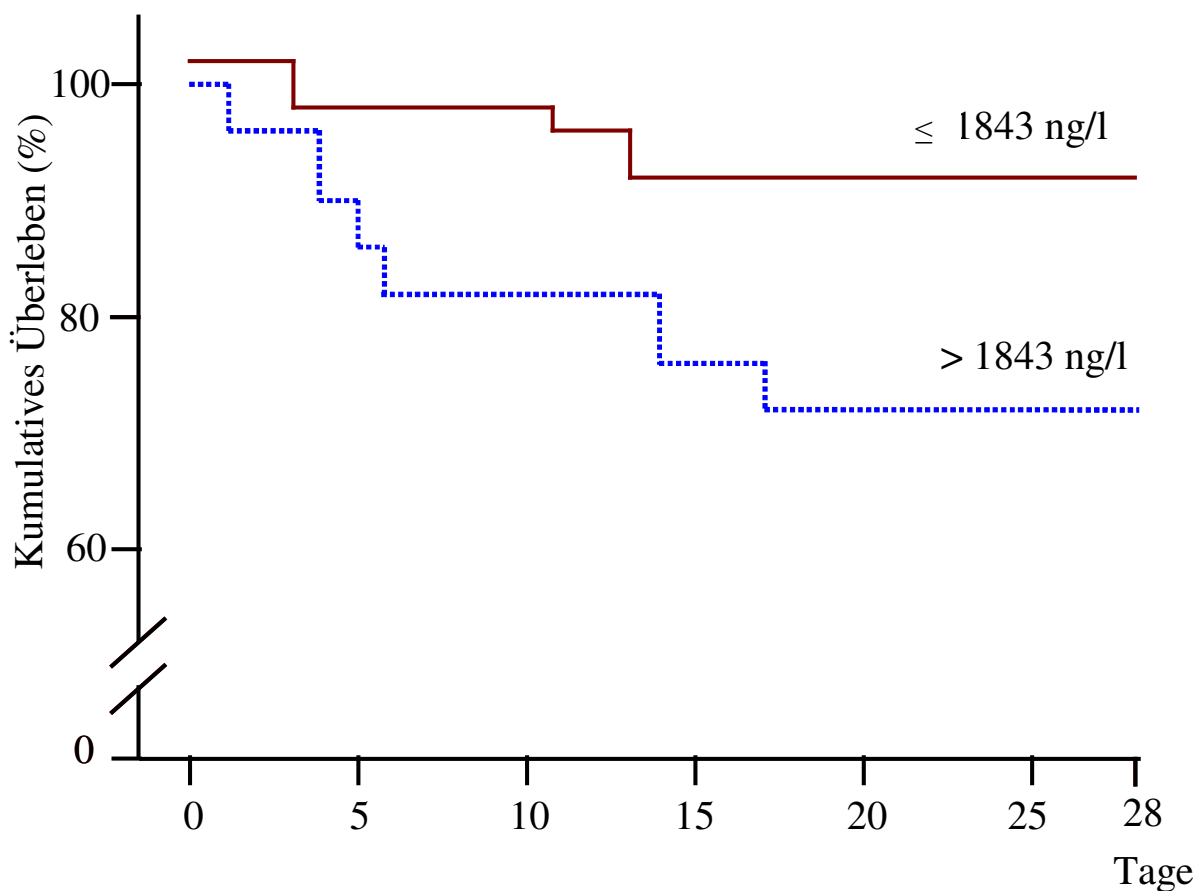


Abb. 7

Überlebensrate von 70 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, eingeteilt nach NT-proBNP-Plasmaspiegeln (höchste Tertile > 1843 ng/l gegenüber 1. und 2. Tertile ≤ 1843 ng/l)

Es gab keine Unterschiede im Überleben der Patienten in der ersten und zweiten Tertile (log-rank $p = 1,4$).

Das Risiko während der ersten 28 Tage nach Myokardinfarkt zu versterben erhöhte sich mit zunehmendem NT-proBNP für Patienten, deren NT-proBNP-Spiegel bei

Aufnahme in der oberen Tertile lag. Patienten mit Werten in der 3. Tertile hatten im Vergleich zu Patienten, deren NT-proBNP-Werte bei Aufnahme in den beiden unteren Tertilen lagen, ein 4,7fach erhöhtes Risiko (Konfidenzintervall (95%) 1,1 – 17,4) zu versterben.

In einer univariaten Analyse mit BNP-, ANP-, IL-6-, CRP-Werten, Alter, Geschlecht und „in-hospital“-Herzinsuffizienz als binären Variablen waren außer NT-proBNP auch noch Herzinsuffizienz, IL-6- und CRP-Werte univariate Prädiktoren des Überlebens mit respektiven univariaten Hazard-Ratios für IL-6 von 4,2 (CI: 1,1 – 11,7) und 4,5 (CI: 1,2 – 11,7) für CRP. (siehe Tabelle 5)

In der multivariaten Cox-Regressions-Analyse mittels schrittweiser Auswahl blieb der NT-proBNP-Wert bei Aufnahme auch nach Einschluss der mutmaßlichen Prädiktoren (vorherige Myokardinfarkte, Hypertonus, Diabetes mellitus, Mehrgefäßerkrankung) als unabhängiger Prädiktor mit 4,4 für den Tod der Patienten bestehen (CI 95% 1,1 – 18,5). (siehe Tabelle 6)

Variable	P, likelihood Ratio Test	HR (95% CI)	X ²
<i>Plasmaspiegel</i>			
N-BNP [ng/l]	< 0,05	4,665 (1,086 - 17,392)	4,8
IL-6 [ng/l]	< 0,05	4,160 (1,046 - 11,677)	4,3
CRP [mg/l]	< 0,05	4,471 (1,207 - 11,677)	4,5
ANP [ng/l]	0,445	1,016 (0,975 - 1,058)	0,6
BNP [ng/l]	0,236	1,015 (0,991 - 1,039)	1,3
<i>klinische und demographische Variablen</i>			
Herzinsuffizienz während stationären Aufenthalts	< 0,01	6,766 (1,435 - 31,899)	7,7
Geschlecht [weiblich vs. männlich]	0,465	1,596 (0,450 - 5,659)	0,5
Patientenalter [Jahre]	0,470	1,019 (0,967 - 1,073)	0,5

Tabelle 5

Univariate Prädiktoren des 28-Tage-Überlebens

HR als Hazard-Ratio, CI als Konfidenzintervall

Variable	HR (95% CI)	p
<i>Plasmaspiegel</i>		
N-BNP [ng/l]	4,390 (1,052 - 18,494)	< 0,05
IL-6 [ng/l]	3,829 (0,981 - 14,951)	0,054
CRP [mg/l]	4,372 (1,195 – 15,995)	< 0,05
<i>klinische und demographische Variablen</i>		
Herzinsuffizienz während stationären Aufenthalts	6,890 (1,427 – 33,353)	< 0,05
Diabetes		0,198
Hypertonie		0,664
Mehrgefäßerkrankung		0,698
frühere Herzinfarkte		0,406

Tabelle 6

Multivariate Cox-Regressions Analyse des 28-Tage-Überlebens mittels schrittweiser Auswahl

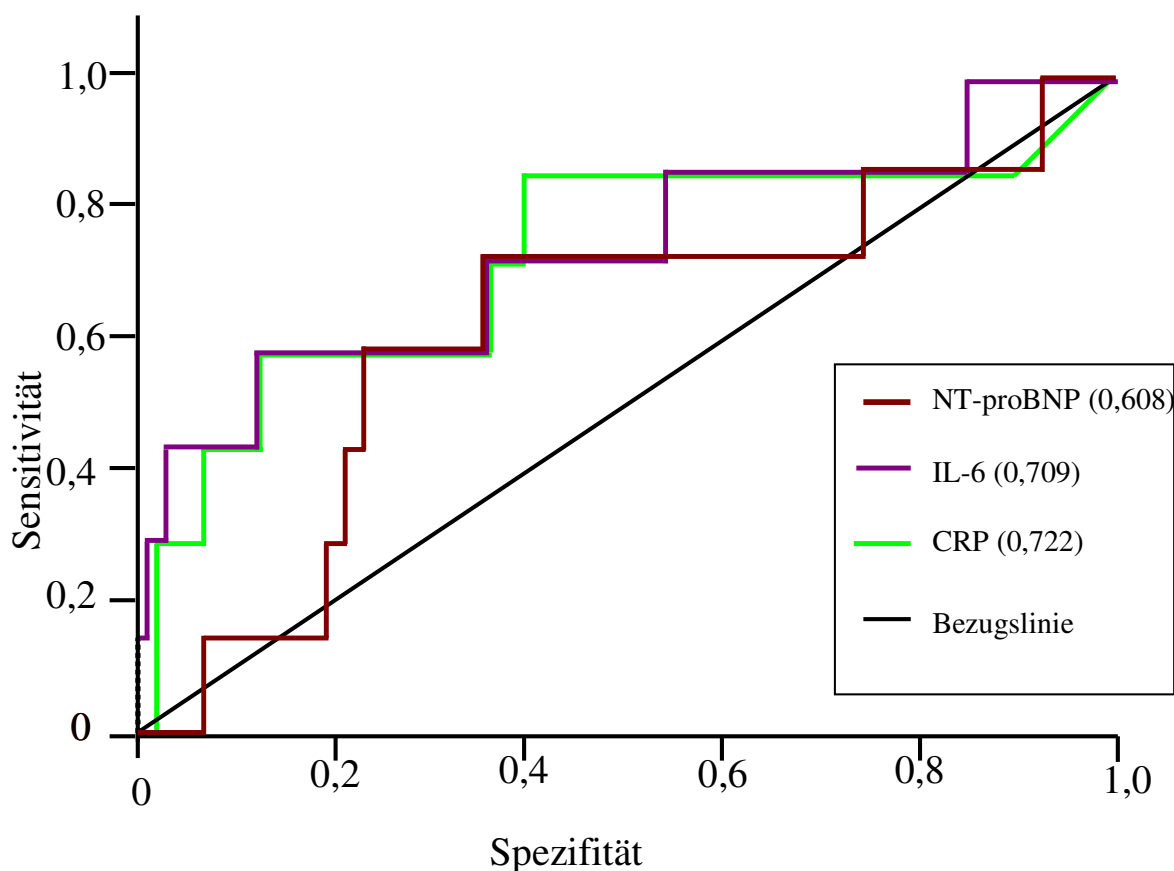


Abb. 8

ROC-Kurve zum Vergleich der Serummarker NT-proBNP, IL-6 und CRP bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit des 28-Tage-Überlebens.

Die Angaben in Klammern entsprechen den ermittelten AUCs.

In der ROC-Analyse (siehe Abb. 8) der gemessenen Plasmawerte bzw. in der ermittelten AUC ergab sich jedoch die höchste Genauigkeit für das CRP (0,722) und das IL-6 (0,719). Das NT-pro-BNP schnitt hier, bei fehlender Einteilung in Tertile, bezüglich der Genauigkeit schlechter ab (0,608).

3.7. APACHE II-Score

In der Analyse des APACHE-Scores der ersten 24 Stunden nach Krankenhausaufnahme und der 28-Tage-Letalität ergab sich für die Gruppe der Verstorbenen ein Mittelwert des APACHE II-Scores von $16,4 \pm 1,5$, für die der Überlebenden ein Mittelwert von $6,6 \pm 0,5$. Die Werte unterschieden sich damit

signifikant ($p < 0,01$). Einen Scatter-Plot der APACHE II-Scores der ersten 24 Stunden beider Gruppen zeigt Abbildung 10.

In der ebenfalls durchgeführten ROC-Analyse (siehe Abb. 9) ergab sich in der AUC außerdem eine höhere Genauigkeit des APACHE-II-Scores (0,729) gegenüber den NT-pro-BNP-Werten (0,608).

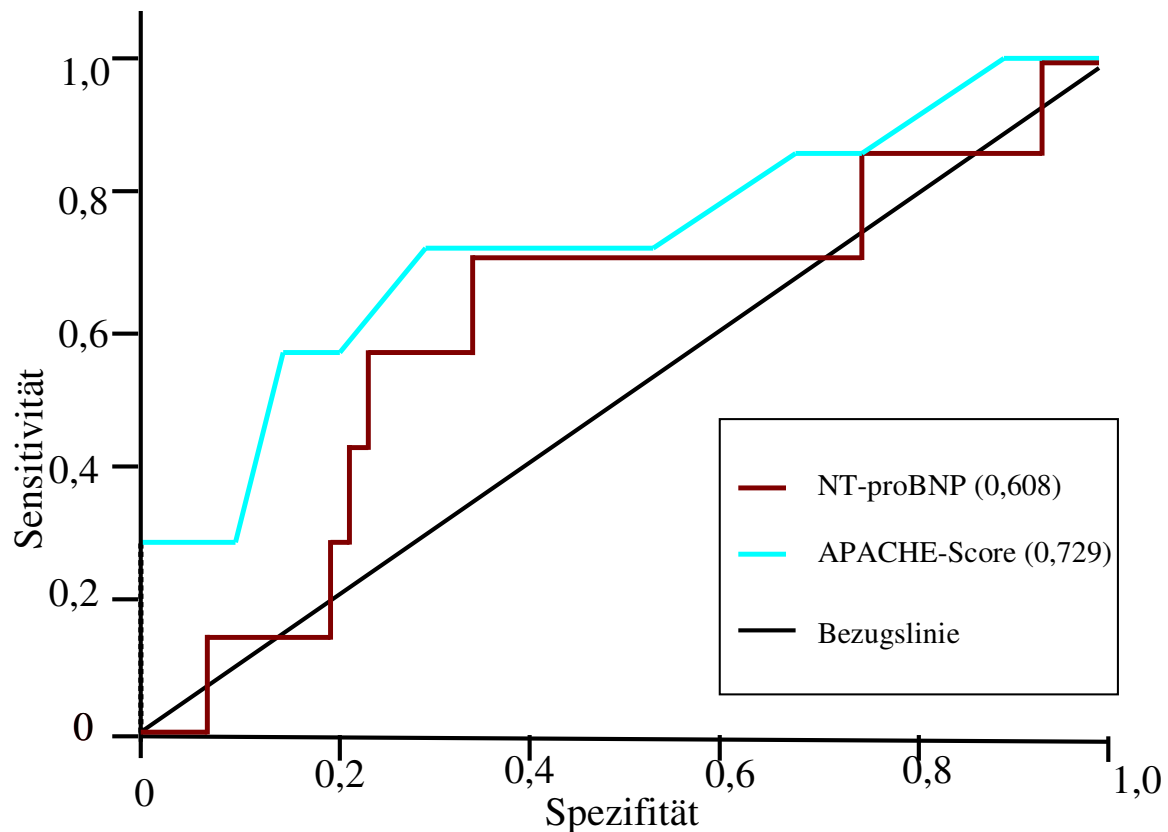


Abb. 9

ROC-Kurve zum Vergleich der NT-proBNP-Werte und den innerhalb der ersten 24 Stunden erhobenen APACHE II-Scores bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit des 28-Tage-Überlebens.

Die Angaben in Klammern entsprechen den ermittelten AUCs.

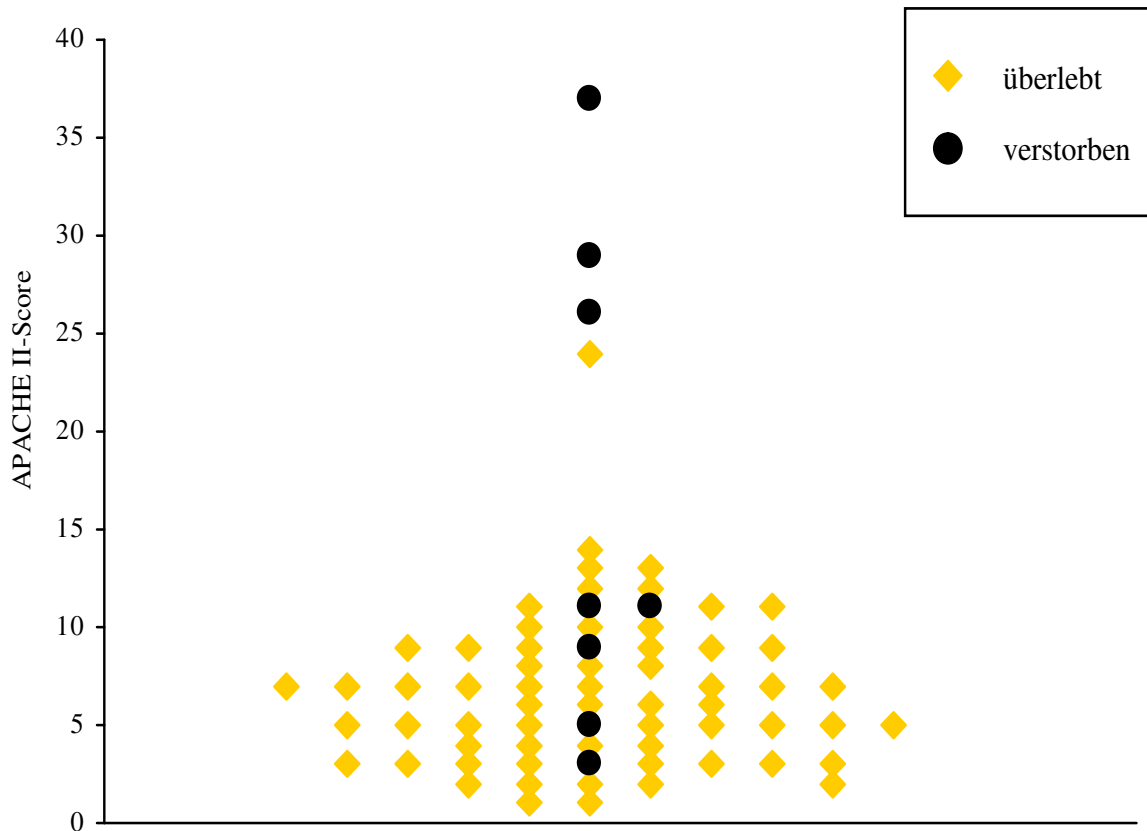


Abb. 10

28-Tage-Letalität in Abhängigkeit vom initialen APACHE II-Score.

4. Diskussion

4.1. NT-proBNP als bester unabhängiger Prädiktor des 28-Tage-Überlebens im Vergleich zu den anderen Biomarkern

Es konnten mehrere Faktoren bestimmt werden, die mit einer ungünstigen Prognose für den mittels PCI behandelten STEMI-Patienten assoziiert waren. In der univariaten Analyse waren sowohl NT-proBNP als auch CRP und eine bestehende Herzinsuffizienz Prädiktoren der 28-Tage-Letalität. (siehe Tabelle 5) Auch in der multivariaten Analyse konnte das NT-proBNP eine über die von CRP und klinischer Herzinsuffizienz in der Killip-Klassifikation hinausgehende Information bezüglich der 28-Tage-Letalität liefern. (siehe Tabelle 6)

Zwischen Patienten, die der ersten oder zweiten Tertile der NT-proBNP-Spiegel zugeordnet waren, fanden sich keine Unterschiede bezüglich der 28-Tage-Letalität. Wurden die beiden unteren Tertile jedoch zu einer gemeinsamen Gruppe zusammengefasst, zeigte sich zur Gruppe mit Patienten in der dritten Tertile ein Letalitätsanstieg in der letzteren. Dies lässt auf einen überschießenden NT-proBNP-Anstieg bei Patienten mit einer ungünstigen Prognose im STEMI schließen.

Neuere Studien, welche nach Abschluss unserer Studie publiziert worden waren, konnten unsere Aussagen bezüglich der Kurzzeitprognose von NT-proBNP als stärksten unabhängigen Prädiktor der Letalität bestätigen. Allerdings wurden in diesen Studien lediglich die Leukozytenzahl als Marker der Inflammation, das Alter, der TIMI-Score, die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck sowie die Ejektionsfraktion (gemessen in der Echokardiographie) als Multivariablen in die logistische Regression aufgenommen. Weitere von uns verwendete Variablen wurden nicht berücksichtigt. [22, 74]. Andere Studien konnten NT-proBNP ebenfalls als stärksten Prädiktor für das 1-Jahres-Überleben bei Patienten mit akutem STEMI [20, 63] sowie anderer kardiovaskulärer Erkrankungen [71] etablieren. Die Autoren verwendeten hierbei z. T. ebenfalls eine Einteilung in Tertilen und fanden ebenso eine deutlich erhöhte Letalität in der höchsten [63]. Auch bei Patienten mit NSTEMI wurden keine Unterschiede im Überleben bei Patienten der ersten beiden Tertile der NT-proBNP-Spiegel beschrieben [39]. Interessanter Weise korrespondierte der in unserer Studie ermittelte Cut-off-Wert für eine ungünstige Prognose von STEMI

Patienten (1843 ng/l) gut mit den publizierten Daten einer Sub-Studienpopulation mit NSTEMI des GUSTO-IV-Trials von 1869 ng/l [35].

Eine erhaltene oder weniger stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion beeinflusst den Plasma-NT-proBNP-Level. Dadurch könnten Unterschiede in der LV-Funktion zwischen Patientengruppen mit primärer PCI und primärer thrombolytischer Therapie die NT-proBNP-Level und somit ihren prädiktiven Wert im akuten Koronarsyndrom beeinflussen. Sowohl unsere eigenen Ergebnisse als auch andere Publikationen zeigen einen mit der LV-Dysfunktion korrelierenden Anstieg der NT-proBNP-Werte [70, 77, 85]. Die von Omland 2002 publizierte Studie konnte jedoch keine Unterschiede zwischen Patientengruppen mit primärer PCI und Thrombolyse in Bezug der NT-proBNP-Spiegel hinsichtlich der Letalität feststellen [70]. Bei bekannter Überlegenheit der primären PCI gegenüber der Thrombolyse bezüglich der linksventrikulären Funktion, der Krankenhausletalität und der Langzeitprognose, die in vielen Studien [2, 40, 62, 64, 82] gezeigt werden konnte, handelt es sich hier um ein erstaunliches Resultat. Möglicherweise lässt sich das Ergebnis mit einer gemischten Studienpopulation von NSTEMI- und STEMI-Patienten, der retrospektiven Analyse und einer geringen Prozentzahl von Patienten, welche während ihres Krankenhausaufenthaltes mit einer PCI oder einer Thrombolyse behandelt worden waren (24%), sowie einem insgesamt späteren Zeitpunkt der Intervention erklären [70]. In die Omland- Studie wurden Patienten im Zeitraum von September 1995 bis Februar 2000 eingeschlossen. Bis zur Durchführung unserer vorliegenden Studie (März 2000 bis Mai 2001) ist es weiterhin sowohl zu einer Verbesserung der PCI selbst als auch der Koronarstents und der adjuvanten Pharmakotherapie gekommen. Dies könnte die Plasmaspiegel von NT-proBNP und deren prädiktiven Wert z.B. durch besseres klinisches Outcome bei besseren Reperfusionsergebnissen weiter beeinflusst haben.

4.2. NT-proBNP im Vergleich zu BNP

Plasma BNP und NT-proBNP-Spiegel korrelieren eng miteinander ($r = 0,65$; $p < 0,001$). In der vorliegenden Untersuchung erwies sich NT-proBNP gegenüber BNP als der bessere prognostische Marker. Beide Peptide waren dem ANP bezüglich der Vorhersage einer 28-Tage-Letalität überlegen. Ähnliche Resultate bezüglich der Langzeitprognose von NT-proBNP und BNP für die Endpunkte Tod

und Herzinsuffizienz konnten auch in einer anderen Studie von Richards et al. an Patienten mit akutem Myokardinfarkt gezeigt werden [77]. Unterschiede in der Behandlungsstrategie könnten die Vorhersagekraft von NT-proBNP und BNP beeinflussen. (In der zitierten Studie wurden nur 10% der Patienten mittels primärer PCI therapiert [77].)

Der Zeitpunkt der Blutentnahme dürfte sowohl die BNP- als auch die NT-proBNP-Spiegel sowie deren prognostische Aussagekraft beeinflussen. Der Zeitpunkt der initialen Blutentnahme lag in unserer Studie innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn verglichen mit 24-96 Stunden bei Richards AM et al [55]. Die Plasmawerte von NT-proBNP steigen im Vergleich zum Stimulus schneller als die BNP-Werte, gleichzeitig hat NT-proBNP eine längere Plasma-Halbwertszeit. Dadurch zirkuliert NT-proBNP früher und in höherer Konzentration als das C-terminale biologisch aktive Fragment BNP. Die Bedeutung des Zeitpunktes der Blutentnahme konnte durch die deutliche Korrelation der NT-proBNP-Werte mit dem Symptombeginn/PCI-Beginn-Intervall sowie dem weiteren Anstieg der NT-proBNP-Spiegel am 2. Tag nach Symptombeginn gezeigt werden.

Das Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion korreliert mit der Ischämiezeit während des Myokardinfarkts. Dadurch, dass NT-proBNP- und BNP-Spiegel als Antwort auf die durch Ischämie induzierte linksventrikuläre Dysfunktion ansteigen, spiegeln sie möglicherweise das Ausmaß der ischämischen Region wider. Patienten mit verlängerter Ischämiezeit zeigten erhöhte NT-proBNP-Werte (siehe Abb. 6).

Diese Auslegung ist auch mit der Assoziation von erhöhten Plasma-Spiegeln von NT-proBNP und BNP mit bekannten anderen Risikofaktoren (wie vorbestehende Einschränkung der linksventrikulären Funktion, Nierenfunktionsstörungen und Alter) für ein negatives Outcome zu vereinbaren. In der vorliegenden Studie erwies sich das stärker von Alter und Nierenfunktion abhängige NT-proBNP als besserer Marker als das weniger stark beeinflusste BNP. Für die hochspezifischen und sensitiven biochemischen Marker der myokardialen Nekrose wie den Troponinen fand sich hingegen keine Assoziation. Damit ist gerade die Assoziation mit anderen Risikomarkern einer der Gründe für die prognostische Überlegenheit des NT-proBNP, auch wenn es in der Multiregressionsanalyse als unabhängiger Faktor bestehen blieb.

4.3. IL-6 und CRP

Im untersuchten Patientenkollektiv konnten systemisch erhöhte IL-6-Spiegel kurz nach der PCI nachgewiesen werden. Möglicherweise ist dieser Anstieg durch eine erhöhte Ausschüttung aus Zellen (Endothel, glatten Muskelzellen und Makrophagen), welche direkt von der PCI betroffen sind, bedingt. In einigen Arbeiten wurden sogar höhere Konzentrationen von IL-6 in menschlichen arteriosklerotischen Plaques beschrieben [79, 81]. Allerdings persistierten die erhöhten IL-6 Spiegel bis zum 2. Tag nach Symptombeginn, was weitere Mechanismen, welche über eine akute Gefäßwandverletzung durch eine PCI hinausgehen, wahrscheinlich macht. Ein steiler Anstieg der IL-6-Spiegel wurde bei myokardialer Ischämie [6], in der Reperfusion bei instabiler Angina pectoris [54] sowie im akuten Myokardinfarkt [46, 65] beschrieben. Folglich könnte die IL-6 Produktion durch Entzündungszellen und Kardiomyozyten nach Reperfusion in den revaskularisierten Myokardarealen die prolongiert erhöhten IL-6-Spiegel erklären. Patienten mit einem langen Zeitintervall bis zur Revaskularisation zeigten erhöhte IL-6 Spiegel (siehe Abb. 6).

Patienten mit spontaner oder pharmakologisch induzierter Revaskularisation des Infarktgefäßes (TIMI II oder III) zeigten niedrigere IL-6-Spiegel als Patienten ohne adäquate Reperfusion vor Intervention (TIMI 0 oder I) (siehe Abb. 5).

Diese Ergebnisse stützen das Konzept der Ischämie/Reperfusion als wichtigen Trigger für eine prolongierte IL-6-Produktion.

Erhöhte IL-6-Spiegel korrelierten in einigen Studien im akuten Myokardinfarkt mit der myokardialen Verletzung [92]. Diese Aussage bestätigte sich in unserem Patientenkollektiv nicht. Es konnte keine Korrelation von IL-6-Spiegeln und den Nekrosemarkern (maximale Troponin I- und maximale CK-MB-Spiegel) gefunden werden. Jedoch beeinflusst die Infarktgröße den Grad der Einschränkung der linksventrikulären Funktion und damit die IL-6-Spiegel.

Erhöhte IL-6-Werte bei Patienten mit NSTEMI wurden in der FRISC II-Studie [53] und anderen Studien [37] als starker unabhängiger Faktor der 6- und 12-Monats-Letalität bzw. der 8-Jahres-Letalität [37] angesehen. In der FRICS-II-Studie hatten Patienten mit hohen IL-6-Spiegeln die höchste Letalität und profitierten am meisten von einer frühen Revaskularisation. [53]. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten wir IL-6 in einer multivariaten Analyse nicht als unabhängigen prognostischen Marker für Patienten mit akutem Myokardinfarkt etablieren. Wir konnten jedoch zeigen, dass IL-6 mit der linksventrikulären Funktion in der

Lävokardiographie assoziiert war. Bei Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion (LVEF \leq 40 %) fanden sich höhere IL-6-Spiegel. Dies lässt sich allerdings auch durch die geringe Teststärke bei einem deutlich geringeren Stichprobenumfang in unserer eigenen Studie erklären.

4.4. Prognostische Aussage des APACHE-II-Scores

Wie schon in anderen Studien [13, 56] gezeigt werden konnte, eignete sich der APACHE II-Score auch in unserem Patientenkollektiv zur Prädiktion der Letalität bei akutem Myokardinfarkt. In der ROC-Analyse (siehe Abb. 9) war er dabei sogar dem NT-proBNP und damit dem Biomarker mit dem höchsten prädiktiven Wert für die 28-Tage-Letalität an Genauigkeit überlegen (siehe Abb. 9). Damit lässt sich dieser relativ einfach zu erhebende klinische Score ebenfalls gut zur Risikoabwägung der Letalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt heranziehen.

5. Zusammenfassung

Die primäre PCI ist die Therapie der Wahl für Patienten mit STEMI, sofern sie innerhalb kurzer Zeit zur Verfügung steht. Sie verbessert das Überleben und die linksventrikuläre Funktion. Nach unserem Wissen war die vorliegende Studie zum Zeitpunkt ihrer Durchführung und Auswertung die erste, die den prognostischen Wert der NT-proBNP-Spiegel in der akuten Phase des STEMI in einem Patientenkollektiv evaluierte, welches ausschließlich mittels einer primären PCI behandelt worden war. Es konnte gezeigt werden, dass die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Symptombeginn gemessenen NT-proBNP-Plasmaspiegel den stärksten unabhängigen Prädiktor der untersuchten Marker für das Kurzzeitüberleben von 28 Tagen darstellen. Die NT-proBNP-Spiegel können somit als nicht invasive Marker zur Identifikation von Risikopatienten für einen kardiovaskulär bedingten Tod genutzt werden.

Die vorliegende Studie ist außerdem die erste, die BNP mit Inflammationsmarkern wie IL-6 und CRP bezüglich ihrer Eignung zur Evaluierung der linksventrikulären Dysfunktion und zur Abschätzung der Krankenhausletalität in einem Patientenkollektiv mit PCI als Therapie eines akuten STEMI vergleicht. Es konnte gezeigt werden, dass innerhalb der ersten 24 h nach Symptombeginn gemessene IL-6- und CRP-Werte enger mit der linksventrikulären Dysfunktion korrelierten als NT-proBNP-Spiegel, was möglicherweise den prädiktiven Wert dieser Marker, der in anderen Studien nachgewiesen werden konnte, erklärt [53]. In unserer Studie waren jedoch IL-6 und CRP dem NT-proBNP als prognostische Marker für das Kurzzeitüberleben unterlegen. Einschränkend muss jedoch die im Vergleich geringe Patientenzahl und damit geringere Teststärke der eigenen Studie erwähnt werden.

Unsere Ergebnisse bezüglich niedriger IL-6-Spiegel bei Patienten mit geringerem Infarktalter (<12 h) oder spontaner bzw. pharmakologisch induzierter Revaskularisation des Infarktgefäßes vor Intervention (TIMI II oder III) im Vergleich zu Patienten mit älteren Infarkten (>12 h) oder ohne adäquate Reperfusion (TIMI 0 oder I) vor Intervention stützen das Konzept der prolongierten Ischämie/Reperfusion als Trigger der IL-6-Ausschüttung.

6. Literaturverzeichnis

1. Almiraz, R. and A.A. Protter: *Clearance of human brain natriuretic peptide in rabbits; effect of the kidney, the natriuretic peptide clearance receptor, and peptidase activity.* J Pharmacol Exp Ther 289 (1999) 976-80
2. Andersen, H.R., et al.: *A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction.* N Engl J Med 349 (2003) 733-42
3. Arakawa, N., et al.: *Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 27 (1996) 1656-61
4. Azzazy, H.M. and R.H. Christenson: *B-type natriuretic peptide: physiologic role and assay characteristics.* Heart Fail Rev 8 (2003) 315-20
5. Baertschi, A.J., J.M. Adams, and M.P. Sullivan: *Acute hypoxemia stimulates atrial natriuretic factor secretion in vivo.* Am J Physiol 255 (1988) H295-300
6. Balbay, Y., et al.: *Circulating interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and soluble ICAM-1 in patients with chronic stable angina and myocardial infarction.* Angiology 52 (2001) 109-14
7. Benedict, C.R., et al.: *Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators.* Circulation 94 (1996) 690-7
8. Bensimon, M., et al.: *Participation of G proteins in natriuretic peptide hormone secretion from heart atria.* Endocrinology 145 (2004) 5313-21
9. Bilzer, M., et al.: *Prevention of ischemia/reperfusion injury in the rat liver by atrial natriuretic peptide.* Gastroenterology 106 (1994) 143-51
10. Boomsma, F. and A.H. van den Meiracker: *Plasma A- and B-type natriuretic peptides: physiology, methodology and clinical use.* Cardiovasc Res 51 (2001) 442-9
11. Campeau, L.: *Letter: Grading of angina pectoris.* Circulation 54 (1976) 522-3
12. Chen, Y.F., et al.: *Blunted pressor responsiveness to quinpirole, a specific dopamine D2 receptor agonist, in conscious deoxycorticosterone acetate/NaCl hypertensive rats is related to atrial natriuretic peptide release.* J Pharmacol Exp Ther 246 (1988) 485-92
13. Chiang, H.T., et al.: *Prediction of in-hospital mortality in patients with myocardial infarction using APACHE II system.* Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 64 (2001) 501-6
14. Darbar, D., et al.: *Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction.* Am J Cardiol 78 (1996) 284-7
15. Davidson, N.C., et al.: *Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction.* Am J Cardiol 77 (1996) 828-31
16. de Bold, A.J., et al.: *A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats.* Life Sci 28 (1981) 89-94
17. de Bold, A.J., B.G. Bruneau, and M.L. Kuroski de Bold: *Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart.* Cardiovasc Res 31 (1996) 7-18
18. de Bold, A.J., et al.: *The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart.* Can J Physiol Pharmacol 79 (2001) 705-14
19. de Lemos, J.A., et al.: *The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes.* N Engl J Med 345 (2001) 1014-21
20. de Winter, R.J., et al.: *Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for prediction of death or nonfatal myocardial infarction following percutaneous*

- coronary intervention. *Am J Cardiol* 94 (2004) 1481-5
21. Eid, H., et al.: *Epicardial mesothelial cells synthesize and release endothelin*. *J Cardiovasc Pharmacol* 24 (1994) 715-20
 22. Ezekowitz, J.A., et al.: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide and the timing, extent and mortality in ST elevation myocardial infarction*. *Can J Cardiol* 22 (2006) 393-7
 23. Flynn, T.G., M.L. de Bold, and A.J. de Bold: *The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties*. *Biochem Biophys Res Commun* 117 (1983) 859-65
 24. Francis, G.S., et al.: *Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)*. *Circulation* 82 (1990) 1724-9
 25. FRISCIinvestigators: *Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators*. *Lancet* 354 (1999) 708-15
 26. Fuller, F., et al.: *Atrial natriuretic peptide clearance receptor. Complete sequence and functional expression of cDNA clones*. *J Biol Chem* 263 (1988) 9395-401
 27. Fyhrquist, F., et al.: *Endothelin antiserum decreases volume-stimulated and basal plasma concentration of atrial natriuretic peptide*. *Circulation* 88 (1993) 1172-6
 28. Hall, C.: *Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP*. *Eur J Heart Fail* 6 (2004) 257-60
 29. Hall, C., et al.: *N-terminal proatrial natriuretic factor. An independent predictor of long-term prognosis after myocardial infarction*. *Circulation* 89 (1994) 1934-42
 30. Henry, J.P., O.H. Gauer, and J.L. Reeves: *Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow*. *Circ Res* 4 (1956) 85-90
 31. Hunt, P.J., et al.: *Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man*. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (1996) 3871-6
 32. Hunt, P.J., et al.: *Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47 (1997) 287-96
 33. Hystad, M.E., et al.: *Regional cardiac expression and concentration of natriuretic peptides in patients with severe chronic heart failure*. *Acta Physiol Scand* 171 (2001) 395-403
 34. Ishizaka, Y., et al.: *Plasma concentration of human brain natriuretic peptide in patients on hemodialysis*. *Am J Kidney Dis* 24 (1994) 461-72
 35. James, S.K., et al.: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy*. *Circulation* 108 (2003) 275-81
 36. Janssen, W.M., et al.: *Antihypertensive effect of a 5-day infusion of atrial natriuretic factor in humans*. *Hypertension* 13 (1989) 640-6
 37. Jaremo, P. and O. Nilsson: *Interleukin-6 and neutrophils are associated with long-term survival after acute myocardial infarction*. *Eur J Intern Med* 19 (2008) 330-3

38. Jernberg, T., et al.: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol 42 (2003) 1909-16
39. Jernberg, T., et al.: *N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation.* J Am Coll Cardiol 40 (2002) 437-45
40. Kastrati, A., et al.: *Myocardial salvage after coronary stenting plus abciximab versus fibrinolysis plus abciximab in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial.* Lancet 359 (2002) 920-5
41. Kato, J., K.L. Lanier-Smith, and M.G. Currie: *Cyclic GMP down-regulates atrial natriuretic peptide receptors on cultured vascular endothelial cells.* J Biol Chem 266 (1991) 14681-5
42. Killip, T., 3rd and J.T. Kimball: *Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients.* Am J Cardiol 20 (1967) 457-64
43. Kisch, B.: *Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig.* Exp Med Surg 14 (1956) 99-112
44. Knaus, W.A., et al.: *APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system.* Crit Care Med 9 (1981) 591-7
45. Koller, P.T., R.J. Grekin, and J.M. Nicklas: *Paradoxical response of plasma atrial natriuretic hormone to pericardiocentesis in cardiac tamponade.* Am J Cardiol 59 (1987) 491-2
46. Kukielka, G.L., et al.: *Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium. Potential role in postreperfusion inflammatory injury.* Circulation 92 (1995) 1866-75
47. Kyosseva, S.V.: *The role of the extracellular signal-regulated kinase pathway in cerebellar abnormalities in schizophrenia.* Cerebellum 3 (2004) 94-9
48. Lang, R.E., et al.: *Atrial natriuretic factor--a circulating hormone stimulated by volume loading.* Nature 314 (1985) 264-6
49. Levey, A., et al.: *A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [Abstract].* J Am Soc Nephrol 11 (2000) A0828
50. Levin, E.R., D.G. Gardner, and W.K. Samson: *Natriuretic peptides.* N Engl J Med 339 (1998) 321-8
51. Li, H., et al.: *Selective downregulation of ANP-clearance-receptor gene expression in lung of rats adapted to hypoxia.* Am J Physiol 268 (1995) L328-35
52. Lindahl, B., et al.: *Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease.* N Engl J Med 343 (2000) 1139-47
53. Lindmark, E., et al.: *Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy.* Jama 286 (2001) 2107-13
54. Liuzzo, G., et al.: *Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina.* Circulation 98 (1998) 2370-6
55. Luchner, A., et al.: *Differential atrial and ventricular expression of myocardial BNP during evolution of heart failure.* Am J Physiol 274 (1998) H1684-9
56. Ludwigs, U. and J. Hulting: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scoring system in acute myocardial infarction: a prospective validation study.* Crit Care Med 23 (1995) 854-9
57. Maack, T., et al.: *Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic*

- factor. *Science* 238 (1987) 675-8
58. Magid, D.J., et al.: *Relation between hospital primary angioplasty volume and mortality for patients with acute MI treated with primary angioplasty vs thrombolytic therapy.* *Jama* 284 (2000) 3131-8
 59. Mantymaa, P., et al.: *Atrial stretch induces rapid increase in brain natriuretic peptide but not in atrial natriuretic peptide gene expression in vitro.* *Endocrinology* 133 (1993) 1470-3
 60. McCullough, P.A., et al.: *B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study.* *Am J Kidney Dis* 41 (2003) 571-9
 61. Miki, K., et al.: *Atrial natriuretic factor during head-out immersion at night.* *Am J Physiol* 254 (1988) R235-41
 62. Montalescot, G., et al.: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction.* *N Engl J Med* 344 (2001) 1895-903
 63. Ndrepepa, G., et al.: *N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission in patients with acute myocardial infarction and correlation with scintigraphic infarct size, efficacy of reperfusion, and prognosis.* *Am J Cardiol* 97 (2006) 1151-6
 64. Neumann, F.J., et al.: *Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on recovery of coronary flow and left ventricular function after the placement of coronary-artery stents in acute myocardial infarction.* *Circulation* 98 (1998) 2695-701
 65. Neumann, F.J., et al.: *Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction.* *Circulation* 92 (1995) 748-55
 66. Nienhuis, M.B., et al.: *Prognostic importance of creatine kinase and creatine kinase-MB after primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction.* *Am Heart J* 155 (2008) 673-9
 67. Ogawa, Y., et al.: *Molecular cloning of the complementary DNA and gene that encode mouse brain natriuretic peptide and generation of transgenic mice that overexpress the brain natriuretic peptide gene.* *J Clin Invest* 93 (1994) 1911-21
 68. Omland, T., et al.: *Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide.* *Circulation* 93 (1996) 1963-9
 69. Omland, T., et al.: *Prognostic significance of N-terminal pro-atrial natriuretic factor (1-98) in acute myocardial infarction: comparison with atrial natriuretic factor (99-126) and clinical evaluation.* *Br Heart J* 70 (1993) 409-14
 70. Omland, T., et al.: *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes.* *Circulation* 106 (2002) 2913-8
 71. Pfister, R., et al.: *Welchen Aussagewert hat der kardiale Funktionsmarker NT-pro-BNP für den Nicht-Kardiologen?* *Dtsch Med Wochenschr* 133 (2008) 564-9
 72. Pilz, G., et al.: *A basic program for calculation of APACHE II and Elebute scores and sepsis evaluation in intensive care medicine.* *Comput Biol Med* 21 (1991) 143-59
 73. Pilz, G., et al.: *The use of scoring systems in patients with cardiogenic and septic shock.* *Prog Clin Biol Res* 308 (1989) 625-31
 74. Puri, A., et al.: *N-terminal probrain natriuretic peptide as a predictor of short-term outcomes in acute myocardial infarction.* *Indian Heart J* 57 (2005) 304-10
 75. Qi, W., J. Kjekshus, and C. Hall: *Differential responses of plasma atrial and*

- brain natriuretic peptides to acute alteration in atrial pressure in pigs.* Scand J Clin Lab Invest 60 (2000) 55-63
76. Richards, A.M., et al.: *Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction.* Australia-New Zealand Heart Failure Group. J Am Coll Cardiol 37 (2001) 1781-7
 77. Richards, A.M., et al.: *B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction.* Circulation 107 (2003) 2786-92
 78. Rouleau, J.L., et al.: *Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril.* J Am Coll Cardiol 24 (1994) 583-91
 79. Rus, H.G., R. Vlaicu, and F. Niculescu: *Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall.* Atherosclerosis 127 (1996) 263-71
 80. Sabrane, K., et al.: *Vascular endothelium is critically involved in the hypotensive and hypovolemic actions of atrial natriuretic peptide.* J Clin Invest 115 (2005) 1666-74
 81. Schieffer, B., et al.: *Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability.* Circulation 101 (2000) 1372-8
 82. Schömig, A., et al.: *Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators.* N Engl J Med 343 (2000) 385-91
 83. Simoons, M.L.: *Cardio-vascular disease in Europe: challenges for the medical profession. Opening address of the 2002 Congress European Society of Cardiology.* Eur Heart J 24 (2003) 8-12
 84. Smith, M.W., et al.: *Delayed metabolism of human brain natriuretic peptide reflects resistance to neutral endopeptidase.* J Endocrinol 167 (2000) 239-46
 85. Steen, H., et al.: *Relative role of NT-pro BNP and cardiac troponin T at 96 hours for estimation of infarct size and left ventricular function after acute myocardial infarction.* J Cardiovasc Magn Reson 9 (2007) 749-58
 86. Suenari, K., et al.: *Predictors and long-term prognostic implications of angiographic slow/no-flow during percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction.* Intern Med 47 (2008) 899-906
 87. Suga, S., et al.: *Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide.* Endocrinology 130 (1992) 229-39
 88. Sumida, H., et al.: *Comparison of secretion pattern between A-type and B-type natriuretic peptides in patients with old myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 25 (1995) 1105-10
 89. Tabbibizar, R. and A. Maisel: *The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive heart failure.* Curr Opin Cardiol 17 (2002) 340-5
 90. Tamura, N., et al.: *Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide.* Proc Natl Acad Sci U S A 97 (2000) 4239-44
 91. Tateishi, J., et al.: *Transient increase in plasma brain (B-type) natriuretic peptide after percutaneous transluminal coronary angioplasty.* Clin Cardiol 23 (2000) 776-80
 92. Ueda, K., et al.: *Decreased soluble interleukin-6 receptor in patients with*

- acute myocardial infarction*. Am Heart J 138 (1999) 908-15
93. van Bilsen, M. and K.R. Chien: *Growth and hypertrophy of the heart: towards an understanding of cardiac specific and inducible gene expression*. Cardiovasc Res 27 (1993) 1140-9
 94. Van de Werf, F., et al.: *Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 24 (2003) 28-66
 95. Vassar, M.J., et al.: *Prediction of outcome in intensive care unit trauma patients: a multicenter study of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE), Trauma and Injury Severity Score (TRISS), and a 24-hour intensive care unit (ICU) point system*. J Trauma 47 (1999) 324-9
 96. Vassar, M.J., et al.: *Comparison of APACHE II, TRISS, and a proposed 24-hour ICU point system for prediction of outcome in ICU trauma patients*. J Trauma 32 (1992) 490-9; discussion 499-500
 97. Wang, D., et al.: *Effects of pressure overload on extracellular matrix expression in the heart of the atrial natriuretic peptide-null mouse*. Hypertension 42 (2003) 88-95
 98. Widimsky, P., et al.: *Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial*. Eur Heart J 28 (2007) 679-84
 99. Witthaut, R., et al.: *Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction*. Intensive Care Med 29 (2003) 1696-702
 100. WorldMedicalAssociation: *Declaration of Helsinki*. Brit Med / 7070 (1996) 1448-1449
 101. Yanagisawa, M. and T. Masaki: *Endothelin, a novel endothelium-derived peptide. Pharmacological activities, regulation and possible roles in cardiovascular control*. Biochem Pharmacol 38 (1989) 1877-83
 102. Zhang, Y., D. Carreras, and A.J. de Bold: *Discoordinate re-expression of cardiac fetal genes in N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) hypertension*. Cardiovasc Res 57 (2003) 158-67

7. Thesen

1. Die koronare Herzerkrankung ist in den westlichen Industrieländern die wichtigste Ursache für einen vorzeitigen Tod.
2. Eine zeitnah durchgeführte PCI verbessert die Prognose der betroffenen Patienten und ist heute die Therapie der Wahl für den STEMI.
3. Die Letalität bei primär mit PCI versorgten Patienten mit STEMI lag in der vorliegenden Studie bei 13% (9 von 70 Patienten). Alle der betroffenen Patienten verstarben an einem kardiovaskulären Ereignis.
4. Die natriuretischen Peptide werden während eines akuten Infarktes vermehrt freigesetzt. Eine Verwendung als prognostische Marker erscheint daher sinnvoll, insbesondere das NT-proBNP scheint als prognostischer Marker gut geeignet.
5. Ein überschießender NT-proBNP-Spiegel lässt bei Patienten mit STEMI auf eine ungünstige Prognose schließen. Dabei liefert der NT-proBNP-Wert auch in der multivariaten Analyse eine über die von CRP und einer klinisch diagnostizierten Herzinsuffizienz hinausgehende Information bezüglich der Kurzzeitprognose.
6. Der NT-proBNP-Spiegel ist den anderen überprüften natriuretischen Peptiden (ANP, BNP) in seiner Wertigkeit als prognostischer Marker überlegen. Dies hängt vermutlich sowohl mit dem schnelleren Anstieg nach dem Stimulus durch das Infarktereignis als auch mit der längeren Plasma-Halbwertszeit im Vergleich zum BNP zusammen. Einen weiteren Einfluss könnte die stärkere Abhängigkeit des NT-proBNP von weiteren Faktoren der Letalität wie Alter und Nierenfunktion haben.
7. Ein Anstieg der IL-6-Spiegel nach PTCA könnte zum Teil direkt durch eine Ausschüttung der direkt von der PCI betroffenen Zellen bedingt sein.
8. Die prolongiert erhöhten IL-6-Spiegel bei Infarkten älter als 12 h weisen auf eine zusätzliche Entzündungsreaktion in den reperfundierten Myokardarealen hin. Diese Aussagen stützen das Konzept der prolongierten Ischämie/Reperfusion als Trigger der IL-6-Ausschüttung.
9. Innerhalb der ersten 24 Stunden korrelieren Entzündungsmarker (IL-6 und CRP) enger mit der Einschränkung der linksventrikulären Funktion als das NT-proBNP.

10. Der APACHE-II-Score ist ein seit Jahren etablierter und einfach zu erhebender prognostischer Marker für viele Patientenkollektive.
11. Auch in der vorliegenden Studie konnte der APACHE-II-Score als guter prognostischer Marker für das 28-Tage-Überleben von Patienten mit akutem Myokardinfarkt identifiziert werden. Er war dabei den gleichzeitig untersuchten inflammatorischen Markern und den natriuretischen Peptiden in der Genauigkeit sogar überlegen.

Lebenslauf

Name: Stoevesandt
Vorname: Dietrich
Adresse: Friedenstraße 9, 06114 Halle (Saale)
Geburtstag: 16. Dezember 1976
Geburtsort: Rinteln

Schulbildung:

1983 - 87 Grundschule Nord, Rinteln
1987 - 89 Orientierungsstufe II, Rinteln
1989 - 93 Gymnasium Ernestinum, Rinteln
1993 - 94 High School, Ord, Nebraska, USA
1994 High School Abschluss
1994 - 96 Gymnasium Ernestinum, Rinteln
1996 Abitur (Note 1,3)

Zivildienst:

1996 - 97 Rettungsdienst, DRK-Rinteln
Ausbildung zum Rettungssanitäter

Medizinstudium:

Herbst 1997 Beginn des Studiums an der MLU Halle-Wittenberg
Herbst 1999 Ärztliche Vorprüfung (Note: 2)
Herbst 2000 Erstes Staatsexamen (Note: 2)
Frühjahr 2003 Zweites Staatsexamen (Note: 2)
Frühjahr 2004 Drittes Staatsexamen (Note: 1)
(Gesamtnote der ärztlichen Prüfung: 1,66)
2003 - 04 Praktisches Jahr in der Klinik für Herz-Thorax-Chirurgie,
der Klinik für Innere Medizin III und der Klinik
für diagnostische Radiologie der MLU Halle-Wittenberg.
Seit Juni 2004 Tätigkeit als Assistenzarzt in der Klinik für diagnostische
Radiologie der MLU Halle-Wittenberg.

Famulaturen / Praktika:

1997	4 Wochen: Abteilung für Anästhesie, Kreiskrankenhaus Rinteln
1998	4 Wochen: Abteilung für Innere Medizin, Kreiskrankenhaus Rinteln
1998	6 Wochen: Notaufnahme, Monklands Hospital, Adrie, UK
1999	4 Wochen: Klink für Neurologie, MLU Halle-Wittenberg
1999	6 Wochen: Klink für Innere Medizin III, Intensivstation
2000	2 Wochen: Klink für Herz-Thorax-Chirurgie, MLU Halle-Wittenberg
2001	2 Wochen: Klinik für diagnostische Radiologie, MLU Halle-Wittenberg
2001	6 Wochen: Klinik für Innere Medizin III, Notaufnahme
2002	4 Wochen Klinik für Innere Medizin III, Funktionsabteilung

Studentische Nebentätigkeiten:

1997-2000	Arbeit im Hospizverein in Halle
1999	Arbeit als Rettungssanitäter, DRK Rinteln
2000 - 05	Gestaltung der Homepage der Fachschaft Medizin
2002 - 05	Gestaltung der Homepage der Klinik für Innere Medizin III
2004 - 05	Gestaltung der Homepage der Klinik für Herz-Thorax-Chirurgie

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder anderer Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Halle/Saale, den 2. Juli 2008

Dietrich Stoevesandt

Publikationen

Abstracts:

Stoevesandt D., Prondzinsky R., Stabenow I., Werdan K., Witthaut R.: Systemische Inflammation und N-terminales proBrain Natriuretic Peptid sind assoziiert zur LVEF und Kurzzeitprognose bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt, behandelt mittels primärer PCI. Med Klin 2004;99 Abstract-Band, p61; Poster 33

Witthaut R., Stoevesandt D., Prondzinsky R., Stabenow I., Werdan K.: Linksventrikuläre Dysfunktion und Interleukin-6 bestimmen die Freisetzung von BNP und ANP beim akuten Myokardinfarkt. Med Klin 2003;98 Abstract-Band I

Witthaut R., Stoevesandt D., Prondzinsky R., Stabenow I., Werdan K.: Endotheliale Schädigung und TNF-a triggern die Freisetzung von Endothelin-1 beim akuten Myokardinfarkt nach PTCA. Z Kardiol, 92: Suppl 1 (2003), p. I/46; Poster 137

Witthaut R., Stoevesandt D., Prondzinsky R., Stabenow I., Werdan K.: B-type and atrial natriuretic peptide in acute myocardial infarction – impact of left ventricular function and systemic inflammatory response. Eur Heart J., 23 (2002) Suppl. p 467, Poster 2375

Witthaut R., Stoevesandt D., Prondzinsky R., Stabenow I., Werdan K.: Freisetzung des brain natriuretic peptide und atrial natriuretic peptide beim akuten Myokardinfarkt in Abhängigkeit der linksventrikulären Funktion und der Entzündungsreaktion. Z.Kardiol, 91. (2002), Suppl 1, p.I/14; Vortrag 28

Danksagung

Herzlich danken möchte ich allen, die mir bei der Entstehung der Arbeit durch Ratschläge, Korrekturen und praktische Hilfe zur Seite gestanden haben. Mein besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. habil. K. Werdan und meinem Betreuer Dr. med. R. Witthaut sowie Professor Dr. med. habil. M. Buerke. Dr. O. Kuß danke ich für die statistische Beratung bei der Fertigstellung und im Vorfeld der Arbeit.

Dr. med. I. Stabenow, Dr. med. R. Prondzinsky und Dr. med. K. Heinroth möchte ich für die Unterstützung im Herzkatheterlabor ebenso danken wie allen MTAs, Schwestern und Pflegern.

Auch für die Unterstützung bei meinen Messungen durch PD Dr. med. rer. nat. habil. H. Loppnow und Prof. Dr. med. habil. U. Müller-Werdan sowie durch die Medizinisch-Technischen Assistenten im Forschungslabor bin ich sehr dankbar.