

Bernd Schälling

Dr. med.

## **Abhängigkeit des NT-proBNP-Plasmaspiegels und dessen prognostischer Wertigkeit vom Body Mass Index bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. L. Frankenstein

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Abhängigkeit des Plasmaspiegels und der prognostischen Wertigkeit des NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) vom Body Mass Index (BM) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz.

Die erhöhte kardiale Wandspannung stellt den Hauptstimulus für die Freisetzung der natriuretischen Peptide im Rahmen der Herzinsuffizienz dar. Die proportional zum Schweregrad der Erkrankung erhöhten Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide werden zur Diagnosestellung, zur Risikostratifizierung, zum Therapie monitoring und zur Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz benutzt. Bisher sind eine Vielzahl an kardialen und extrakardialen Einflussgrößen auf die Höhe dieser Plasmaspiegel bekannt. Für den BM konnte anhand der Daten aus der Framingham-Offspring-Studie und der Dallas Heart Study bei Herzgesunden eine inverse Beziehung zu den Plasmaspiegeln der natriuretischen Peptide im Allgemeinen aufgezeigt werden. Diese inverse Abhängigkeit konnte man auch an Patienten mit Herzinsuffizienz bestätigen. Für NT-proBNP im Speziellen ist die Datenlage bei der chronischen Form der Herzinsuffizienz allerdings nur durch sehr wenige Studien abgesichert, die darüber hinaus die oben erwähnten kardialen und extrakardialen Einflussfaktoren entweder nur indirekt oder gar nicht berücksichtigen. Da die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei adipösen Patienten erhöht ist und sowohl Adipositas als auch chronische Herzinsuffizienz über die letzten Jahre in der westlichen Welt einen erheblichen Anstieg verzeichneten, ist es essentiell, den Einfluss des BMs auf die Validität der NT-proBNP-Spiegel besser zu verstehen.

Ziel unserer prospektiven klinischen Beobachtungsstudie an 1743 Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz war es deshalb zu untersuchen, ob eine inverse Korrelation zwischen NT-proBNP und dem BM besteht und ob der Einfluss des BM unabhängig von

anderen bekannten Einflussgrößen ist. Weiterhin prüften wir, ob die prognostische Information der NT-proBNP-Spiegel vom BM beeinflusst wird. Das Studiendesign sah eine Einteilung in drei BM-Gruppen vor [Gruppe I (BM 20 - 24,9 kg/m<sup>2</sup>); Gruppe II (BM 25 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>); Gruppe III (BM  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>)]. Wir führten eine Matching nach den wesentlichen Einflussgrößen auf die NT-proBNP-Spiegel durch: Geschlecht, NYHA-Klasse, Alter und Nierenfunktion. Für die statistische Auswertung blieben 206 Patienten-Triplets übrig, die für diese vier wichtigen Störgrößen keine signifikanten Unterschiede mehr aufwiesen. Die mit dem quantitativen Immunoassay Hecsys® der Firma Roche Diagnostics ermittelten NT-proBNP-Plasmaspiegel unterschieden sich signifikant zwischen den verschiedenen BM-Gruppen. Wir fanden eine inverse Korrelation zwischen den NT-proBNP-Spiegeln und dem BM: Statistisch konnte für jede Steigerung des BM um einen Punktwert ein um vier Prozent verringertes NT-proBNP-Plasmaspiegel gefunden werden. Der Einfluss des BMs auf den NT-proBNP-Spiegel zeigte sich in der multivariablen Regressionsanalyse als unabhängig von anderen Einflussgrößen.

Der genaue Mechanismus dieser inversen Korrelation ist bislang nicht aufgeklärt. Diskutiert wird eine gesteigerte Plasma-Clearance der natriuretischen Peptide via Endozytose an den bei adipösen Menschen verstärkt exprimierten *natriuretic peptide receptors* sowie eine verringerte Synthese und Freisetzung aus den Kardiomyozyten. Weiterhin scheint eine Überschätzung des Schweregrads der Herzerkrankung bei hohem BM denkbar. Auch in unserer Studie hatten z. B. adipöse Patienten eine bessere Pumpfunktion als Patienten mit einem BM < 30 kg/m<sup>2</sup>. Des Weiteren sind kürzlich im Bereich der Bindungsstellen der Hecsys-Antikörper O-Glykosylierungen am NT-proBNP-Molekül gefunden worden, die das Detektieren durch die Antikörper negativ beeinflussen könnten. Dafür spricht eine signifikante Verbesserung der Interaktion zwischen monoklonalem Antikörper und NT-proBNP nach enzymatischer Deglykosylierung. Da die Glykosylierungsraten abhängig vom Blutzuckerspiegel sind und die Prävalenz von Diabetes mit zunehmendem BM ansteigt, könnten die niedrigen NT-proBNP-Spiegel adipöser Patienten als falsch-negatives Testergebnis interpretiert werden. Unsere Studie fand jedoch keinen signifikanten Einfluss von Diabetes auf NT-proBNP.

Der Einfluss des BMs auf die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz wird immer noch kontrovers diskutiert. Obwohl der BM ein Risikofaktor für die Entwicklung der Herzinsuffizienz ist, wurde bei chronischer Herzinsuffizienz von mehreren Studien ein

paradoxe Überlebensvorteil für adipöse Patienten beschrieben. Auch wir konnten einen Überlebensvorteil für adipöse Patienten in unserer Studie reproduzieren, der aber zumindest teilweise durch Unterschiede bei den klinischen Basis-Variablen bedingt sein könnte.

NT-proBNP war in jeder der drei BM-Gruppen ein zuverlässiger Prädiktor erhöhter Mortalität, wobei zwischen den einzelnen Gruppen kein statistischer Unterschied gefunden werden konnte. Unsere Studie war allerdings nur in zweiter Linie zur Detektierung eines solchen Unterschieds konzipiert, da dazu auch NT-proBNP in den Matching-Ansatz integriert hätte werden müssen, um dessen intrinsischer prognostischer Information gerecht zu werden.

Die von uns gewonnenen Erkenntnisse tragen signifikant dazu bei, die Datenlage für die inverse Beziehung zwischen BM und NT-proBNP bei der chronischen Herzinsuffizienz weiter auszubauen. Wir konnten für den von anderen Variablen unabhängigen Einfluss des BM auf NT-proBNP einen mathematisch ableitbaren Zusammenhang darstellen. Eine davon abgeleitete Korrekturformel trägt im klinischen Alltag dazu bei, einer Verzerrung der Ergebnisse bei adipösen Patienten vorzubeugen und die valide Anwendung von NT-proBNP als diagnostischer und prognostischer Marker sicherzustellen.