

Thorsten Burkhard  
Dr. med.

**NT-proBNP als Prädiktor der Auslösbarkeit ventrikulärer Arrhythmien im Rahmen einer elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und ventrikulärer Extrasystolie im Stadium Lown IV b**

Geboren am 09.05.1977 in Freiburg im Breisgau  
(Staats-)Examen am 18.05.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Prof. Dr.med. Haass

Die Bestimmung der Plasmaspiegel der natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP dient seit einiger Zeit in der Klinik als zusätzliches Instrument zu Schweregradabschätzung, Risikostratifikation und Therapiemonitoring bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Nach jüngeren Erkenntnissen existieren Gemeinsamkeiten in den Pathomechanismen, die zu einer Ausschüttung der natriuretischen Peptide führen und denen, die an der Entstehung ventrikulärer Arrhythmien beteiligt sind. Daher ist eine prognostische Aussagekraft von NT-proBNP hinsichtlich des Risikos, im Krankheitsverlauf potentiell letale Rhythmusereignisse zu erleiden, zu vermuten.

Die Stratifizierung des Arrhythmierisikos und somit die Indikationsstellung zur Implantation eines AICD erweist sich trotz mehrerer Studien gerade zum Zweck der Primärprophylaxe häufig als schwierig. Oft ist der Einsatz einer kosten- und zeitintensiven und für den Patienten risikoreichen elektrophysiologischen Untersuchung (EPU) vonnöten. Sind durch EPU höhergradige ventrikuläre Arrhythmien auslösbar, so besteht ein signifikant erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod.

Es wäre daher wünschenswert, eine Risikostratifizierung zu entwickeln, die auf einfach zu bestimmenden und kostengünstigen Parametern (einzeln oder in Kombination) basiert. Die Intention der vorliegenden Arbeit war daher, (I) in einem Kollektiv von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I-III und nachgewiesener ventrikulärer Extrasystolie im Stadium Lown IVb eine potentielle Abhängigkeit der Plasmakonzentration des natriuretischen Peptids NT-proBNP und der Auslösbarkeit von höhergradigen Arrhythmien im Rahmen einer EPU zu untersuchen (univariate Analyse), (II) neben der Plasmakonzentration von NT-proBNP auch andere kardiopulmonale und laborchemische Parameter in der Analyse zu berücksichtigen (multivariate Analyse) und (III) den

prognostischen Stellenwert der Plasmakonzentration von NT-proBNP hinsichtlich des kombinierten Endpunktes „Tod aus kardialer Ursache“ incl. plötzlicher Herztod bzw. potenziell letales Ereignis bei AICD-Trägern im Hochrisikokollektiv der Patienten im Stadium Lown IVb zu charakterisieren.

Prospektiv wurden 86 Patienten mit einer LVEF < 40 % und einer im LZ-EKG verifizierten ventrikulären Extrasystolie im Stadium Lown IV b untersucht. Alle Patienten hatten sich zuvor einer EPU unterzogen, in der bei 28 (30 %) spezifische Arrhythmien auslösbar waren. Des Weiteren waren bei allen Patienten folgende Parameter bekannt: Alter, Geschlecht, NYHA-Stadium, Blutdruck, Herzfrequenz, Peak VO<sub>2</sub>, Medikation und Plasmaspiegel von Noradrenalin sowie NT-proBNP. Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 38 ± 24 Monaten erreichten 43 (50 %) den primär definierten Endpunkt. Der Vergleich der Patienten mit und ohne Endpunkt ergab signifikante Unterschiede für Geschlecht, NYHA-Stadium, systolischen Blutdruck, LVEF, Peak VO<sub>2</sub> und die Plasmaspiegel von Noradrenalin und NT-proBNP (Viefeldertafel bzw. Student-t-Test). Die Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier und der Logrank-Test bestätigten ein signifikant längeres Überleben der Patienten, deren NT-proBNP-Wert unterhalb des Medians von 281,9 pg/ml lag.

In einem weiteren Schritt wurde das Gesamtkollektiv sukzessive in folgende Subgruppen unterteilt: Patienten mit KHK, Patienten mit DCM und Patienten mit bzw. ohne Endpunkt. Zuletzt wurden die Patienten gemäß ihres NYHA-Stadiums gruppiert. Mittels univariater Analyse und gegebenenfalls multivariater Analyse sollte nun in jeder einzelnen Gruppe der Zusammenhang zwischen dem Mittelwert des NT-proBNP-Plasmawertes allein bzw. in Kombination mit weiteren Parametern und der Auslösbarkeit in der EPU untersucht werden. Der Student-t-Test ergab lediglich in der Subgruppe NYHA II eine Signifikanz für NT-proBNP, zusätzlich zu Peak VO<sub>2</sub>. Die LVEF zeigte eine starke Tendenz. Eine univariate lineare Regressionsanalyse ergab wie schon die Spearmanschen Korrelationskoeffizienten signifikante Korrelationen zwischen NT-proBNP und Peak VO<sub>2</sub> bzw. LVEF.

In einem multivariaten logistischen Regressionsmodell zeigte sich auch bei der Subgruppe der NYHA II-Patienten keiner der Parameter mehr als signifikant und unabhängig, wobei jedoch der NT-proBNP-Wert als einziger das kritische  $p = 0,05$  nur minimal überschritt.

Aus der vorliegenden Arbeit lässt sich daher schließen, dass NT-proBNP hinsichtlich des Endpunktes „Tod aus kardialer Ursache“ incl. plötzlicher Herztod oder potentiell letaler Arrhythmie bei AICD-Trägern in einem Hochrisikokollektiv von Herzinsuffizienzpatienten im NYHA-Stadium I-III mit ventrikulären Extrasystolen im Stadium Lown IVb eine hohe prognostische Aussagekraft besitzt.

Die weitere Analyse der Daten zeigte jedoch, dass die Bestimmung des NT-proBNP-Wertes allein oder in Kombination mit anderen etablierten Prognoseparametern in dem untersuchten Kollektiv die invasive Arrhythmierisikostratifikation mittels einer EPU nicht ersetzen kann.