

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

**Perioperativer Verlauf
von BNP (brain natriuretic peptide)
nach aortokoronarer Bypassoperation
bei Patienten mit präoperativ reduzierter LV-Funktion**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
MELANIE KOFLER
aus Biberach

2003

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen
1. Berichterstatter: Professor Dr. G. Ziemer
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Hofbeck

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Das Herz als endokrines Organ – die natriuretischen Peptide	1
1.2 Chemische Struktur, Bildungsort und Synthese der natriuretischen Peptide	2
1.3 Plasmakonzentrationen von ANP und BNP und Faktoren der vermehrten Synthese und Sekretion	3
1.4 Clearance und Halbwertszeit	5
1.5 Systemische Wirkung der natriuretischen Peptide	6
1.6 Wirkung der natriuretischen Peptide am Herzen	7
1.7 Diagnostische und prognostische Bedeutung von BNP	8
1.8 Wirkung von BNP bei intravenöser Gabe	9
1.9 Zusammenhang von BNP mit hämodynamischen Parametern	11
1.10 Perioperativer Verlauf von BNP bei kardiochirurgischen Eingriffen	12
1.11 Fragestellung	14
2. Material und Methoden	15
2.1 Patienten	15
2.2 Anästhesie und Operationstechnik	16
2.3 Probengewinnung und Bestimmung von BNP	17
2.3.1 Blutentnahme	17
2.3.2 Extraktion des Peptids	18
2.3.3 Das Prinzip des Radioimmunoassays (RIA)	19

2.3.4	Durchführung des RIA	19
2.4	Messung hämodynamischer Parameter	20
2.5	Laborchemische Parameter und perioperativ verabreichte Katecholamine	21
2.6	Statistik	21
3.	Ergebnisse	22
3.1	BNP-Mittelwerte im Verlauf	22
3.2	Δ -BNP	23
3.3	Hämodynamik	24
3.3.1	Präoperative BNP-Werte und linksventrikuläre Funktion	24
3.3.2	Hämodynamik im perioperativen Verlauf	24
3.3.2.1	Herzzeitvolumen (HZV), Cardiac index (CI) und Schlagvolumen (SV)	24
3.3.2.2	Pulmonalarterieller Verschußdruck (PCWP), pulmonalarterieller Druck (PAP), zentralvenöser Druck (ZVD) und systemischer Gefäßwiderstand (SVR)	25
3.3.3	Statistischer Vergleich der Hämodynamik prä- und postoperativ	27
3.3.4	BNP und Hämodynamik 24 Stunden postoperativ	28
3.4	Δ -BNP und Dauer der Aortenabklemmung (AKZ), der EKZ- Dauer und der OP-Dauer	29
3.5	BNP und Kreatinphosphokinase (CK/CK-MB)	30
3.6	BNP und perioperativ verabreichte Katecholamine	31

3.7	BNP bei Aufnahme und präoperativ verabreichte Medikamente	32
4.	Diskussion	33
4.1	Präoperative BNP-Werte und linksventrikuläre Funktion	34
4.2	Der perioperative Verlauf von BNP	35
4.3	Hämodynamik prä- und postoperativ	39
4.4	Korrelationen von BNP und Hämodynamik	41
4.5	Die Kreatinphosphokinase (CK/CK-MB) und BNP	43
4.6	Zusammenhang des BNP-Anstiegs (Δ -BNP) mit der Dauer der AKZ und der OP-Dauer	44
4.7	BNP und perioperativ verabreichte Katecholamine	45
4.8	BNP und präoperative Medikation	46
4.9	Schlussfolgerung	47
5.	Zusammenfassung	50

Anhang

Anhang 1 : Abbildungen und Tabellen

Anhang 2 : Literaturverzeichnis

Anhang 3 : Abkürzungsverzeichnis

Anhang 4 : Lebenslauf

1. Einleitung

1.1 Das Herz als endokrines Organ- die natriuretischen Peptide

Die vom Herzen gebildeten natriuretischen Peptide ANP (atrial natriuretic peptide), BNP (brain natriuretic peptide) und CNP (c-type natriuretic peptide) sind aufgrund ihrer natriuretischen, diuretischen und vasodilatativen Effekte und aufgrund der Hemmung des Renin- Angiotensin- Aldosteron-Systems (RAAS) maßgeblich an der kardiopulmonalen und hämodynamischen Homöostase beteiligt. Bereits 1956 konnte die endokrine Funktion des Herzens nachgewiesen werden. Kisch entdeckte elektronenmikroskopisch granuläre Strukturen im linken Vorhof.¹ Henry und Gauer erreichten durch eine balloninduzierte Dehnung des linken Vorhofes eine Erhöhung der Urinausscheidung.² 1981 gelang es de Bold erstmals ANP zu isolieren.³ Die intravenöse Gabe von ANP bewirkte eine gesteigerte Natriuresis und Diuresis. Damit war nachgewiesen, dass ANP durch die Wirkung an einem entfernten Zielorgan ein Hormon ist, und das Herz aufgrund der Synthese und Sekretion von ANP ein endokrines Organ darstellt. Die genaue Struktur von ANP wurde 1984 identifiziert.⁴ Das BNP (brain natriuretic peptide) wurde 1988 von Sudoh zunächst aus Hirngewebe von Schweinen isoliert.⁵ Später gelang die Isolierung auch aus Herzgewebe und bald darauf wurde die Ähnlichkeit zum verwandten ANP nachgewiesen. Diese sowohl strukturelle, als auch funktionelle Ähnlichkeit der beiden natriuretischen Peptide und der Nachweis des kardialen Ursprungs führte dazu, dass BNP ebenfalls den kardialen Hormonen zugeordnet wurde.⁶⁻⁹ 1990 wurde CNP oder c-type natriuretic peptide, ein weiteres Polypeptid mit ähnlicher Wirkung, aus Schweinehirn isoliert.^{10;11}

1.2 Chemische Struktur, Bildungsort und Synthese der natriuretischen Peptide

Alle drei natriuretischen Peptide bestehen aus einem Aminosäurenring von 17 Aminosäuren. Davon sind 11 dieser 17 Aminosäuren bei allen drei Peptiden homolog. ANP besteht aus 28 und BNP aus 32 Aminosäuren (BNP-32). CNP kommt in 2 Formen vor, mit 53 (CNP-53) bzw. 22 (CNP-22) Aminosäuren.^{4;12}

ANP wird hauptsächlich im Vorhof synthetisiert. Dies wurde anhand der höchsten ANP- Genexpression im Vorhof nachgewiesen. In geringeren Mengen wird ANP jedoch auch vom Ventrikel, sowie von Gehirn, Lunge und Niere gebildet.^{4;13-16} Der Hauptbildungsort von BNP ist das linksventrikuläre Myokard. In geringeren Konzentrationen sind aber auch Gehirn, sowie Nieren und Lungen an der Synthese beteiligt.^{4;7;13;14;16-18}

CNP wird hauptsächlich im vaskulären Endothel gebildet. Immunhistologische Färbungen lokalisierten CNP in der glatten Muskulatur der epikardialen Koronararterien und im Endothel der Koronararteriolen.⁴

Sowohl bei der Bildung von ANP, als auch bei der Bildung von BNP wird zunächst eine Vorstufe der Peptide (pro-ANP bzw. pro-BNP) synthetisiert. Das pro- ANP wird in atrialen Granula gespeichert und bei Bedarf zu reifem ANP gespalten und sezerniert, sodass ANP im Plasma hauptsächlich in der reifen Form zirkuliert.^{4;16} BNP hingegen wird im myokardialen Gewebe hauptsächlich als reifes BNP-32 und nur in geringer Menge als pro- BNP gespeichert, jedoch findet man in der Zirkulation neben reifem BNP-32 auch pro-BNP und dessen weiteres Spaltprodukt NT-pro-BNP.¹⁹

Sowohl die Genexpression über die BNP-mRNA, als auch die Sekretion erfolgt bei BNP deutlich schneller als bei ANP. Dies konnte nicht nur im hypertrophierten Myokard, sondern auch nach akutem Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Hier konnte ein sehr viel früherer Anstieg der BNP-Genexpression nachgewiesen werden, dem erst einige Stunden später ein Anstieg der ANP-Genexpression folgte.^{4;20}

1.3 Plasmakonzentrationen von ANP und BNP und Faktoren der vermehrten Synthese und Sekretion

Beim Gesunden beträgt die BNP-Plasmakonzentration 7-15 pg/ml.²¹⁻²³ Dies entspricht ca. 1/6 der ANP-Plasmakonzentration.^{7;8;18;13;24} Eine Erhöhung der BNP-Konzentration erfolgt entweder durch eine gesteigerte Syntheserate oder durch eine vermehrte Freisetzung aus den Speicher-pools.²⁴ Unter physiologischen Bedingungen führen eine erhöhte Natriumbelastung¹², sowie zahlreiche endokrine Faktoren zu höheren BNP-Konzentrationen. Ogawa stellte fest, dass beispielsweise Endothelin, Angiotensin II, Phenylephrine oder die Stimulation des α -1-adrenergen Systems zu höheren BNP-Konzentrationen führen.²⁵ Die meisten Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass hauptsächlich mechanische Faktoren zu einer gesteigerten Synthese und Sekretion der natriuretischen Peptide beitragen. Dabei scheint vor allem die Dehnung des Myokards eine entscheidende Rolle zu spielen.^{13;18} Da BNP überwiegend in ventrikulären Myozyten, ANP hingegen in erster Linie im Vorhof gebildet wird, kommt es entsprechend der Hauptsyntheseorte bei starker Vorhofdehnung vermehrt zu einem ANP-Anstieg.^{12;15} Eine erhöhte Wandspannung im Ventrikel hingegen führt zu einem BNP-Anstieg.

^{13;17;18;26;27}

Aus diesem Grund hat eine ventrikuläre Überbelastung und Hypertrophie vor allem einen BNP-Anstieg zur Folge. Eine linksventrikuläre Dysfunktion führt deshalb zu einem stärkeren BNP- als ANP-Anstieg.^{7;12;13;28} Zwar steigen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz anfangs die ANP- und BNP-Konzentrationen gleichermaßen an, jedoch kommt es im weiteren Krankheitsverlauf zu einem wesentlich höheren BNP-Anstieg. Bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz sind die BNP-Plasmakonzentrationen um ein Vielfaches höher als die ANP-Plasmakonzentrationen^{7;8;18}, und sind proportional zur linksventrikulären Dysfunktion erhöht. Die BNP-Plasmakonzentrationen stellen deshalb einen sehr sensitiven und spezifischen Marker dar, um die linksventrikuläre Dysfunktion zu beurteilen und können zur nichtinvasiven Diagnostik herangezogen werden.^{7;12;13;18;28-30} Einige Studien zeigten sogar, dass durch erhöhte BNP-Werte eine linksventrikuläre Dysfunktion erkannt werden kann noch bevor Symptome auftreten.^{31;32}

Auch bei koronarer Herzerkrankung sind die natriuretischen Peptide erhöht.^{8;13;18;33} Bei Patienten mit instabiler Angina pectoris sind die BNP-Plasmakonzentrationen signifikant höher als bei Patienten mit stabiler Angina pectoris. Die ANP-Plasmakonzentrationen hingegen zeigen bei stabiler und instabiler Angina pectoris praktisch keinen Unterschied. Die verminderte ventrikuläre Pumpleistung, wie sie beim Präinfarktsyndrom der instabilen Angina pectoris gefunden wird, wird für diesen Unterschied der BNP-Konzentrationen verantwortlich gemacht.^{4;34}

Nach akutem Myokardinfarkt kommt es zu einem sehr raschen und starken Anstieg der BNP-Konzentration. BNP stellt nach akutem Myokardinfarkt ein Akuthormon dar. Im frühen Infarktstadium steigt BNP bis zum 60-fachen der Norm an.³⁵

Bislang ist jedoch ungeklärt, ob dieser Anstieg durch die Nekrose selbst oder durch die Infarktfolgen, also die vermehrte Volumenbelastung und die ventrikuläre Dysfunktion, bedingt ist. Es konnte ein Zusammenhang des BNP-Anstiegs mit der späteren linksventrikulären Dysfunktion nachgewiesen werden.³⁶ BNP ist ein Marker für die Schwere der Ventrikelumbildung (remodelling) innerhalb der ersten 30 Tage nach akutem Myokardinfarkt.³⁷ Außerdem konnte durch mehrere Studien ein Zusammenhang der BNP-Konzentrationen in der Frühphase des Infarkts mit der Mortalität nachgewiesen werden.^{33;35-38} Im Gegensatz zum BNP steigt ANP nach akutem Myokardinfarkt nur mäßig an.^{7;35}

1.4 Clearance und Halbwertszeit

ANP und BNP werden über zwei verschiedene Wege inaktiviert. Bei dem einen handelt es sich um ein rezeptorvermitteltes System, bei dem der Abbau über die Bindung an einen Clearancerezeptor, den natriuretic peptide clearance receptor (NPC-R) stattfindet. Bei dem anderen handelt es sich um ein enzymatisches Abbausystem mittels der neutralen Endopeptidase 24.11 (NEP).^{39;40} Es konnte nachgewiesen werden, dass die Bindungsaffinität von BNP gegenüber der von ANP zum NP-C-Rezeptor deutlich geringer ist.^{12;13;41;42} Mukoyama konnte eine 14fach geringere Affinität von BNP zum Clearancerezeptor nachweisen.⁸ Auch beim enzymatischen Abbau durch die NEP wird ANP schneller eliminiert. BNP weist eine geringere Abbaurate auf.^{8;41-43} Daher ist die Plasmahalbwertszeit von BNP mit 20,7 Minuten deutlich länger als die Plasmahalbwertszeit von ANP mit 13,3 Minuten.^{13;41;42}

1.5 Systemische Wirkung der natriuretischen Peptide

ANP und BNP bewirken durch Hemmung des Natriumtransportes in die Sammelrohre der Niere eine Natriuresis und eine dadurch bedingte Diuresis.^{12-14;16;42;44} In den Arterien und Venen führen sie zu einer Vasodilatation. Dieser vasodilatative Effekt wird durch die Bindung von ANP und BNP an einen spezifischen NP-Rezeptor (natriuretic peptide receptor) vermittelt. Der NP-Rezeptor in der vaskulären Muskelzelle führt zu einer Aktivierung der Guanylatzyklase, wodurch die Bildung des second messengers 3',5'-Guanosylmonophosphat (cGMP) katalysiert wird. Der Anstieg des intrazellulären cGMP führt zur Erschlaffung der Muskelzelle und dadurch zur Vasodilatation.^{12-14;16;42;44;45}

Neben der direkten Vasodilatation sind ANP und BNP an der indirekten Vasodilatation durch Hemmung des Renin- Angiotensin- Aldosteron-Systems (RAAS) beteiligt. Diese führt außerdem zur Reduktion des Blutvolumens und insgesamt zu einer deutlichen Senkung des Blutdrucks. ANP und BNP hemmen darüber hinaus das sympathische Nervensystem und das Wachstum der glatten Muskel- und Endothelzelle.⁴ CNP hemmt ebenfalls das RAAS und das vaskuläre Zellwachstum, jedoch ist der natriuretische und diuretische Effekt von CNP gegenüber ANP und BNP geringer. CNP zeigt eine bevorzugt venöse Vasodilatation.^{4;44}

1.6 Wirkung der natriuretischen Peptide am Herzen

Durch die natriuretische, diuretische und vasodilatative Wirkung der natriuretischen Peptide wird die Vor- und Nachlast des Herzens gesenkt. Sie steigern das Schlagvolumen und verbessern die linksventrikuläre Funktion.^{15;28;42} Die direkte Vasodilatation der Koronargefäße wirkt einer myokardialen Ischämie entgegen. BNP und ANP haben also eine anti-anginöse Wirkung.^{15;28;35;42} Der nach einem akuten Myokardinfarkt verstärkten Stimulation des RAAS und des sympathischen Systems wird durch den raschen und hohen Anstieg vor allem des Plasma-BNPs entgegengewirkt. Die natriuretischen Peptide übernehmen hier also eine gegenregulatorische Aufgabe und dienen dem Schutz der ventrikulären Funktion.^{4;15;46}

Auch bei der chronischen Herzinsuffizienz kommt es zu einer Überstimulation des sympathischen Systems und des RAAS. Dies führt konsekutiv zu einer Verstärkung der Herzinsuffizienz durch Vaskonstriktion und Retention von Natrium und Wasser. In der Frühphase der chronischen Herzinsuffizienz sind die natriuretischen Peptide in der Lage, den negativen Mechanismen des sympathischen- und RAA-Systems entgegenzuwirken. Insbesondere spielt aber die über cGMP-vermittelte direkte Vasodilatation eine wichtige Rolle, d.h. dass ANP und BNP auch hier eine kompensatorische Funktion übernehmen.^{4;44} Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz steigen die Plasmakonzentrationen von ANP, vor allem aber von BNP stark an.^{12;13;28} Zwar bleibt die Hemmung der Sympathikusaktivität und des RAAS erhalten, jedoch nimmt die über cGMP vermittelte direkte Vasodilatation ab. Die Ursache ist möglicherweise die Downregulation der NP-Rezeptoren bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz. Die Folge wäre die vermehrte Bildung natriuretischer Peptide mit verminderter biologischer Aktivität.⁴³

1.7 Diagnostische und prognostische Bedeutung von BNP

BNP ist bei linksventrikulärer Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz proportional zur Schwere der Erkrankung erhöht und kann deshalb als hochsensibler, nichtinvasiver und zugleich kostengünstiger Marker bei der Abklärung der Herzinsuffizienz herangezogen werden.^{12;21;44;14-16;18;30}

Auch bei asymptomatischen Patienten mit milder linksventrikulärer Dysfunktion konnten bereits erhöhte BNP-Werte festgestellt werden.^{31;32}

Daneben können die natriuretischen Peptide auch einen Hinweis auf den Schweregrad der Ischämie bei koronarer Herzkrankheit geben. Die BNP-Werte sind bei schwerer Ischämie bereits vor dem Infarktereignis vermutlich stark erhöht. Der Grund liegt darin, dass BNP vorwiegend von vitalen, nicht wie die anderen Herzenzyme, von nekrotischen Myozyten gebildet wird.⁴

Einige Studien zeigten darüber hinaus einen Zusammenhang der BNP-Plasmakonzentration und der Mortalität nach akutem Myokardinfarkt. BNP stellt damit auch ein Mittel zur Risikoabschätzung nach akutem Myokardinfarkt dar.^{4;38;44;33;35-37} BNP wird als unabhängiger Indikator der kardiovaskulären Sterblichkeitsrate nach akutem Myokardinfarkt angesehen.⁴⁷

1.8 Wirkung von BNP bei intravenöser Gabe

In zahlreichen Studien wurden die renalen, endokrinen und hämodynamischen Effekte von BNP bei intravenöser Gabe untersucht. Beim Gesunden führt die intravenöse Verabreichung von humanem BNP in geringer Dosierung zu Plasmakonzentrationen, wie sie etwa bei einer milden Herzinsuffizienz gefunden werden. In der Niere steigt der renale Plasmafluss und die glomeruläre Filtrationsrate. Dadurch steigt die Natriumausscheidung, während das Plasmavolumen sinkt. Es stellt sich eine Hemmung des RAAS mit einer verminderten Aldosteron- und Reninaktivität ein. Der Blutdruck sinkt zunächst nur mäßig ab.^{41;48-50}

Bei höheren Dosen erhält man neben dem natriuretischen auch einen diuretischen Effekt und eine Senkung des Blutdruck vor allem über den Mechanismus der Vasodilatation.^{28;51} Es kommt zu einer signifikanten Reduktion des enddiastolischen Druckes im linken Ventrikel (LVEDP) und zu einer Zunahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF).^{27;52}

Gleichzeitig steigt das endogene ANP und die NoradrenalinKonzentration im Plasma an. Es kommt zu einer Flüssigkeitsverschiebung vom intravasalen in den extravasalen Raum.^{28;52}

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bewirkt die intravenöse Gabe von BNP vor allem hämodynamische Veränderungen. Der arterielle Mitteldruck (MAP), der systemische Gefäßwiderstand (SVR), der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP) und der linksventrikuläre Füllungsdruck werden gesenkt. Dadurch kommt es zu einer Senkung der Vor- und Nachlast des Herzens und damit zu einer Verbesserung der linksventrikulären Funktion, die sich durch die Zunahme des Cardiac index (CI) äußert.^{4;7;16;28;53;54} Auch die einmalige Bolusgabe von BNP bei schwerer Herzinsuffizienz führt zu einer signifikanten Abnahme des PCWP, des mittleren pulmonalarteriellen Druckes (PAP), des MAP und des SVR und in Folge dessen zu einem Anstieg des Schlagvolumens

(SV) und des Cardiac index (CI).⁵⁵ Bei der akuten dekompensierten Herzinsuffizienz führt die BNP-Infusion zu einer signifikanten Steigerung der Natriuresis und zu einer Senkung der Füllungsdrücke und des PCWP. Durch die Hemmung des RAAS und des Sympathikus kommt es zu einer Steigerung des HZV und des CI ohne Anstieg der Herzfrequenz.⁵⁴

Die intravenöse Verabreichung von BNP bei Patienten mit Angina pectoris führt zu einer Verminderung des koronaren Widerstandes durch Vasodilatation der Koronararterien und damit zu einer verbesserten Perfusion der ischämischen Bezirke. Dadurch werden die anginösen Beschwerden gebessert. Diese Effekte sind vergleichbar mit der Gabe von Nitroglycerin, jedoch ohne Toleranzentwicklung bei fortlaufender Infusion.^{4;42}

Die genannten Wirkungen von BNP bei intravenöser Verabreichung machen den therapeutischen Nutzen bei verschiedenen kardialen Erkrankungen deutlich. Dazu kommt, dass bisher keine ungünstigen Wirkungen bei der intravenösen Gabe von BNP aufgetreten sind.

Neben der intravenösen Verabreichung von BNP kann die biologische Aktivität von endogenem BNP durch Hemmung des enzymatischen Abbauweges erhöht werden.^{4;56;57} Die Hemmung der neutralen Endopeptidase (NEP) führt zu einem verminderten Abbau der vom Körper gebildeten natriuretischen Peptide und damit zu deren Wirkungsverstärkung- und verlängerung. Die NEP-Hemmer (z.B. Candoxatril) können oral verabreicht werden. Die Kombination der NEP-Hemmer mit ACE-Hemmern führten bei Patienten mit Herzerkrankungen zu einer Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit.^{4;57}

1.9 Zusammenhang von BNP mit hämodynamischen Parametern

In der Vergangenheit wurden hauptsächlich internistische Studien veröffentlicht, die den Zusammenhang der endogenen BNP-Plasmaspiegel mit hämodynamischen Parametern untersucht haben. 1993 fanden Haug und Richards^{12;58} in unabhängigen Studien positive Korrelationen der BNP-Werte mit dem PCWP, sowie dem PAP und negative Korrelationen der BNP-Werte mit dem HZV und der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF). Zuvor hatte bereits Kohno et al. bei Patienten mit arterieller Hypertonie positive Korrelationen der BNP-Werte mit dem PCWP und dem PAP festgestellt.⁵⁹ Im selben Jahr untersuchte Morita et al. Patienten nach akutem Myokardinfarkt³⁵, und fand zum Zeitpunkt des BNP-Maximums eine positive Korrelation der BNP-Werte mit dem Cardiac index (CI). Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz wurden positive Korrelationen der BNP-Werte mit dem PAP, und negative Korrelationen der BNP-Werte mit dem CI, dem HZV und der LVEF nachgewiesen.^{60;61}

1997 und 1998 untersuchten Hata und Morimoto erstmals den Zusammenhang der BNP-Werte mit hämodynamischen Parametern vor und nach kardiochirurgischen Eingriffen. Beide fanden negative Korrelationen der postoperativen BNP-Werte mit dem postoperativen CI, aber auch negative Korrelationen der präoperativen BNP-Werte mit dem postoperativen CI. Sie folgerten daraus, dass präoperativ erhöhte BNP-Werte mit dem erhöhten Risiko einer postoperativen Herzinsuffizienz in Zusammenhang stehen.⁶²⁻⁶⁴

1.10 Perioperativer Verlauf von BNP bei kardiochirurgischen Eingriffen

Erstmals wurde der perioperative Verlauf von BNP bei kardiochirurgischen Operationen 1993 von Ationu et al.^{14;16} dokumentiert. Er untersuchte 9 Kinder mit verschiedensten angeborenen Herzfehlern, die mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) eine Korrekturoperation erhalten hatten. Bei allen 9 Patienten waren die präoperativen BNP-Plasmakonzentrationen stark erhöht. Während der EKZ fielen die BNP-Plasmakonzentrationen signifikant ab, und stiegen postoperativ wieder kontinuierlich an. Das Maximum stellte sich 12 Stunden postoperativ ein. Diese Maximalwerte lagen jedoch signifikant unter den BNP-Ausgangswerten. Ationu deutete diesen signifikanten Abfall der BNP-Werte postoperativ, verglichen mit den BNP-Ausgangswerten, als Zeichen der durch die Operation erreichten Verbesserung der kardialen Situation.

1997 gab es eine weitere Studie, die sich mit dem Einfluss der EKZ auf die BNP-Plasmakonzentrationen befasste. Mair et al.¹⁵ untersuchten 19 Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die einer Bypassoperation unterzogen wurden. Mair beschrieb den Verlauf von Plasma-BNP während der Reperfusionphase und verglich die Werte vor Aortenabklemmung mit den Werten 1, 5, 10 und 20 Minuten nach Wiedereröffnen der Aorta. Er stellte einen Anstieg der BNP-Werte in den ersten 5 Minuten der Reperfusionphase fest. Danach sanken die BNP-Werte wieder ab, und lagen 20 Minuten nach EKZ-Ende unter den präoperativen Werten. Mair interpretierte den BNP-Anstieg nach Eröffnen der Aorta als Folge der globalen Ischämie nach kardioplegischem Herzstillstand.

Morimoto^{62;63} untersuchte 1998 den perioperativen BNP-Verlauf nach kardiochirurgischen Operationen mit Hilfe der EKZ an einer Patientengruppe mit unterschiedlichsten kardialen Erkrankungen. Davon hatten nur 7 Patienten eine koronare Herzerkrankung. Alle Patienten hatten präoperativ eine normale linksventrikuläre Funktion, aber erhöhte BNP-Ausgangswerte. Er untersuchte erstmals die Beziehung der BNP-Plasmakonzentrationen mit anderen klinischen und hämodynamischen Parametern. Morimoto fand eine negative Korrelation der BNP-Ausgangswerte mit der präoperativen linksventrikulären Funktion. Nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation fielen die Werte stark ab, was Morimoto als Folge der Hämodilution deutete. Die gleichbleibenden BNP-Werte während der EKZ erklärte er durch die reduzierte Synthese und Sekretion einerseits und die verminderte Clearance andererseits. Beides war seiner Meinung nach durch die generalisierte Kühlung des Herzens und den Herzstillstand bedingt. Postoperativ fand er einen kontinuierlichen Anstieg der BNP-Plasmakonzentrationen mit einem Maximum am ersten postoperativen Tag. Aufgrund der signifikant negativen Korrelation der BNP-Werte zum Zeitpunkt des BNP-Maximums mit dem Cardiac index (CI) und dem Schlagvolumenindex (SVI) und der positiven Korrelation mit der gleichzeitig verabreichten Dopamindosis, deutete Morimoto den postoperativen BNP-Anstieg als Zeichen einer postoperativen Herzinsuffizienz. Weiterhin fand er Zusammenhänge zwischen dem postoperativen BNP-Anstieg und der Dauer der Aortenabklemmung, sowie dem postoperativen Maximum der Kreatinphosphokinase.

Aus der positiven Korrelation der präoperativen BNP-Werte mit dem postoperativen BNP-Anstieg folgerte Morimoto, dass präoperative BNP-Werte die Vorhersage des postoperativen BNP-Anstiegs einerseits, und die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Herzinsuffizienz andererseits, erlauben.

1.11 Fragestellung

In der vorliegenden Studie wurde der perioperative Verlauf der BNP-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und präoperativ stark eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (mittlere LVEF $33,8 \pm 6,0\%$) bei aortokoronarer Bypassoperation untersucht. Bezüglich des perioperativen Verlaufes von BNP interessierten uns insbesondere die BNP-Werte nach Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine und der Verlauf der Werte während der extrakorporalen Zirkulation. Aus diesem Grund haben wir intraoperativ kurze Intervalle der BNP-Bestimmung gewählt, um etwaige kurzfristige Veränderungen, z.B. in der Reperfusionphase zu erkennen. Wie verhalten sich die BNP-Werte nach erfolgreicher Bypassoperation? Kommt es postoperativ zu einem Anstieg? Wenn ja, gibt es einen Zusammenhang mit den präoperativen BNP-Werten? Geben die präoperativen BNP-Werte Hinweise auf das potentielle perioperative Risiko? Ganz besonders interessierte uns auch die Frage nach den Zusammenhängen der BNP-Werte mit verschiedenen hämodynamischen Parametern wie HZV, CI, SV, SVR, PCWP, PAP und ZVD und deren Veränderung im perioperativen Verlauf. Aber auch Zusammenhänge der BNP-Werte mit anderen klinischen und laborchemischen Parametern, wie z. B. der Kreatinphosphokinase (CK/CK-MB) oder den perioperativ verabreichten Katecholaminen, sollten anhand dieser Studie geklärt werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Wir untersuchten 11 Patienten mit koronarer Herzerkrankung (9 Männer, 2 Frauen; mittleres Alter $63,7 \pm 8,5$ Jahre, zwischen 44 und 80 Jahren), die sich einer Bypassoperation unterziehen mussten. Alle Patienten hatten eine stark reduzierte linksventrikuläre Funktion (mittlere LVEF: $33,8 \pm 6,0$ %, zwischen 25% und 45 %). Bei 10 der 11 Patienten lag in der Anamnese mindestens ein Infarkt ereignis vor, und bei mehr als der Hälfte der Patienten war es im Krankheitsverlauf bereits zu einer kardialen Dekompensation gekommen. Nach den Richtlinien der New York Heart Association wurden alle 11 Patienten dem NYHA-Stadium III zugeordnet. Bei der stationären Aufnahme fand eine eingehende klinische und labochemische Untersuchung statt. Patienten mit primären Lungenerkrankungen, sowie mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen wurden von der Studie ausgeschlossen. Neben den präoperativ verabreichten Medikamenten wurden auch Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus und atherogene Risikofaktoren berücksichtigt. Die klinischen Charakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die Patienten erhielten zwischen 2 und 5 periphere Anastomosen. Die Dauer der Aortenabklemmung (AKZ) und der extrakorporalen Zirkulation (EKZ-Dauer), sowie die OP-Dauer wurden dokumentiert. Darüber hinaus wurde die intra- und postoperative Gabe positiv inotroper Medikamente (Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin, Enoximone) aufgezeichnet. In Tabelle 2 sind die Operationsdaten wiedergegeben.

2.2 Anästhesie und Operationstechnik

Bei allen Patienten wurde die Anästhesie in standardisierter Form durchgeführt. Zur Prämedikation erhielten die Patienten 0,05 - 0,1 mg/kg/KG Midazolam oral. (Dormicum, Roche®) Die Narkose wurde mit 0,05- 0,1 mg/kg/KG Midazolam i.v. (Dormicum, Roche®), 20-40 µg/kg/KG Alfentanyl i.v. (Rapifen, Janssen-Cilag®) und 0,6-0,9 mg/kg/KG Rocuronium i.v. (Esmeron, Organon Teknika®) eingeleitet und mit 40-60 µg/kg/KG/h Alfentanyl (Rapifen, Janssen-Cilag®) weitergeführt.

Während der Operation wurde ein Monitoring mit Standardmessungen wie Elektrokardiogramm (EKG), Messung des zentralen Venendruckes (ZVD), des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes (PCWP), sowie des mittleren arteriellen Druckes (MAP) durchgeführt.

Vor der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) erhielten die Patienten 350 IE/kg/KG Heparin um eine ACT (activated clotting time) von mindestens 450 Sekunden zu erreichen. Die Wirkung des Heparins wurde nach Beendigung der EKZ durch die Gabe von Protamin im Verhältnis 1:1 zum Heparin antagonisiert.

Die Herz-Lungen-Maschine bestand aus der Rollerpumpe (Stöckert®; Modell SIII/2) mit einer mittleren Flussrate von 2,4 L/min/m², dem Membranoxygenator (Optima, Cobe® oder Spiral Gold, Baxter Bentley®), einem Wärmetauscher und einem Kardiotomiereservoir.

Zum Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine wurden der rechte Vorhof und die Aorta ascendens kanüliert. (Jostra® Two stage 36/51 Fr. venous return canula und 6mm ID Jostra® arterial canula; Jostra Medizintechnik, Hirrlingen, Germany) Das Primingvolumen der Herz-Lungen-Maschine bestand aus einer Lösung von 1800 ml NaCl 0,9% (NaCl 0,9%, Fresenius®), 100 ml Cefazolin-Natrium 2,0 g (Elzogram, Lilly®), 100 ml Osmofundin N (Braun®), 20 ml Na HCO₃ 8,4% (Fresenius Kabi®) und 5000 IE Heparin-Natrium (Liquemin, Roche®).

Zum Schutz des Myokards wurde die Körpertemperatur der Patienten auf 30°C abgekühlt. Nach induziertem Kammerflimmern wurde die Aorta abgeklemmt und die Blutkardioplegielösung über die Aortenwurzel infundiert sowie lokal mit Eiswasser gekühlt. Die Blutkardioplegielösung I (Lösung I mit 60 mval KCl) wurde über 6 Minuten verabreicht. Anschließend folgte alle 20 Minuten die Gabe der Blutkardioplegielösung II (Lösung II mit 20 mval KCl).

Im Verlauf der Operation, spätestens nach Abgang von der Herz-Lungen-Maschine, wurde zur inotropen Kreislaufunterstützung Noradrenalin (Arterenol, Hoechst®), Dopamin (Dopamin, Fresenius Kabi®), Dobutamin (Dobutrex Liquid, Lilly®) oder Enoximone (Perfan, Hoechst®) verabreicht. Die Art und Dosierung der jeweiligen Substanzen wurde dokumentiert.

2.3 Probengewinnung und Bestimmung von BNP

2.3.1 Blutentnahme

Zur Bestimmung von BNP im Plasma wurden die Blutproben prä- und postoperativ durch periphere Venenpunktion am liegenden Patienten gewonnen. Intraoperative Blutproben wurden über den zentralen Venenkatheter entnommen. Präoperativ wurden 2, intraoperativ 8 und postoperativ 4 BNP-Bestimmungen durchgeführt. Die letzte Blutentnahme zur BNP-Bestimmung fand 48 Stunden postoperativ statt. Die genauen Abnahme-Zeitpunkte sind in der Tabelle 3 dargestellt. Die zur Blutentnahme verwendeten EDTA-Monovetten wurden sofort auf Eis gelagert und innerhalb von 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Anschließend wurde das Plasma abpipetiert und die so gewonnenen Plasmaproben bei -70°C bis zur Weiterverarbeitung gelagert.

2.3.2 Extraktion des Peptids

Die Plasmakonzentrationen von BNP wurden mit einem handelsüblichen Radioimmunassay-KIT (RIK 9086, Peninsula Laboratories®, Belmont, CA, USA) bestimmt. Zunächst wurde das Peptid aus der Probe eluiert. Dazu wurde für jede Probe eine C18-Säule (RIK SEPCOL 1, Peninsula Laboratories®, Belmont, CA, USA) voraktiviert: Die Säulen wurden mit 1ml Puffer, bestehend aus 60% Acetonitril (TFA; HPLC Grade, Peninsula Laboratories®) und 40%iger Triflouressigsäure (Puffer B), und anschließend 3 mal mit 3 ml 1%iger Triflouressigsäure (Puffer A), gewaschen. Die auf diese Weise vorbereiteten Säulen wurden mit einem Gemisch aus 1 ml Plasma und gleicher Menge Puffer A beladen. Dann wurden die Säulen mit 2 mal 3 ml Puffer A gewaschen, um andere unerwünschte Proteine zu entfernen. Anschließend wurde das Peptid mit 3 ml Puffer B aus der Säule in ein Polypropylen- Reagenzglas eluiert. Das gewonnene Eluat wurde dann in einer Hochgeschwindigkeits-Vakuumzentrifuge (Speed VAC, Pharmacia®, Uppsala, Schweden) gefriergetrocknet. Das entstehende Lyophilisat wurde mit RIA-Puffer gelöst und entsprechend der Anleitung von Peninsula Laboratories der Radioimmunoassay (RIA) durchgeführt.

2.3.3 Das Prinzip des Radioimmunoassays (RIA)

Das Prinzip des Radioimmunoassays basiert auf einem Bindungswettbewerb von ^{125}Jod -markiertem Peptid und nicht markiertem Peptid (enthalten in den Standards und Proben) an einen spezifischen Antikörper (Kaninchen-Antiserum) bekannter Menge. Nimmt die Konzentration des nicht markierten Peptids in den Standards und Proben zu, so nimmt gleichzeitig die Bindung des mit ^{125}Jod -markierten Peptids an den spezifischen Antikörper ab. Durch Messung des gebundenen, radioaktiv-markierten Peptids kann die Konzentration des nicht markierten Peptids berechnet werden. Auf diese Weise kann durch eine Standard-Verdünnungsreihe eine Standardkurve erstellt, und dadurch die Konzentration des Peptids in den Proben ermittelt werden.

2.3.4 Durchführung des RIA

Die Proben bzw. Standards wurden zunächst mit Kaninchen-Antiserum vermischt. Nach 20-stündiger Inkubation bei 4°C wurde das ^{125}Jod -markierte Peptid hinzugefügt. Nach erneuter Inkubation über Nacht wurde nun Kaninchen-Normalserum, sowie Anti-Kaninchen IgG-Serum beigegeben. Nach 90-minütiger Inkubation und Beigabe des RIA-Puffers fand die Messung statt. Bei allen Standards und Proben wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt.

Die geringste Nachweiskonzentration betrug 1pg/tube . Es gab keine Kreuzreaktionen mit anderen Peptiden. Der intra- und interassay Variationskoeffizient lag bei $8,5\%$ bzw. $10,5\%$.

2.4 Messung hämodynamischer Parameter

Gleichzeitig mit der BNP- Bestimmung im Plasma wurden prä-, peri- und postoperativ hämodynamische Parameter gemessen und registriert. Die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde mittels der Lävokardiographie bei der Herzkatheteruntersuchung bestimmt. Nicht-invasiv gemessene Parameter wie Herzfrequenz (HF) und arterieller Mitteldruck (MAP) wurden perioperativ kontinuierlich ermittelt.

Invasiv gemessene Parameter wurden perioperativ mittels Katheter-technik bestimmt. So wurden perioperativ der zentrale Venendruck (ZVD), mittels zentralem Venenkatheter, und das Herzzeitvolumen (HZV), der Cardiac index (CI), der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP), der pulmonalarterielle Druck (PAP), das Schlagvolumen (SV) und der periphere Widerstand (SVR) mittels Swan-Ganz-Katheter gemessen.

Die Anlage des Swan-Ganz-Katheters erfolgte nach der Narkose-einleitung via Vena jugularis. Die erste Messung der oben genannten Parameter fand kurz vor Hautschnitt statt. Da aufgrund stabiler Hämodynamik ohne wesentliche inotrope Medikation bei allen Patienten 24 Stunden postoperativ der Swan-Ganz-Katheter entfernt werden konnte, war die Messung von HZV, CI, PCWP, PAP, SV und SVR nur bis zum ersten postoperativen Tag möglich. Die Messung von ZVD, MAP und HF hingegen wurde bis zum zweiten postoperativen Tag durchgeführt. Die genauen Messzeitpunkte sind in Tabelle 3 ersichtlich.

2.5 Laborchemische Parameter und perioperativ verabreichte Katecholamine

Bei jeder Blutentnahme zur Bestimmung des Plasma-BNP wurden gleichzeitig die Kreatinphosphokinase CK und deren Isoenzym CK-MB, das Plasma-Gesamteiweiß, sowie die Elektrolyte Natrium und Kalium gemessen. Gleichzeitig wurden die verabreichten Dosen der kreislaufwirksamen Medikamente (Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin und Enoximone) dokumentiert. (s. Tabelle 3)

2.6 Statistik

Die erhobenen Werte sind als Mittelwerte mit Standardabweichungen und Konfidenzintervallen angegeben. (Tab. 6) Der Zusammenhang der BNP-Werte mit klinischen oder hämodynamischen Parametern wurde durch Korrelationsanalyse errechnet und durch den Korrelationskoeffizienten nach Pearson dargestellt. Zum Vergleich von Ausgangs- und Spitzenwerten wurde der Student's t-test durchgeführt. Auf diese Weise wurde auch die Beziehung zweier Variablen berechnet. P- Werte < 0,05 wurden als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

3.1 BNP-Mittelwerte im Verlauf

In Abbildung 1 sind die BNP-Mittelwerte mit Konfidenzintervallen im gesamten Verlauf dargestellt. Die Werte, einschließlich Standardabweichungen, sind aus der Tabelle 6 ersichtlich. Die durch Hämodilution bedingten Veränderungen der Werte nach Beginn der EKZ wurden nach der Formel

$$\text{BNP korrigiert} = \text{gemessene BNP-Konzentrationen während EKZ} \times \frac{\text{Gesamteiweiß präoperativ}}{\text{Gesamteiweiß während EKZ}}$$

korrigiert. In Tabelle 6 und Abbildung 1 sind die bereits korrigierten BNP-Werte angegeben. Die Angaben erfolgen in pg/ml BNP im Plasma.

Bei Aufnahme ist der BNP-Wert mit $98,06 \pm 59,43$ pg/ml im Mittel stark erhöht. Dies entspricht ca. dem 20-fachen der Norm. Nach der Narkoseeinleitung unmittelbar vor Beginn der OP ist der BNP-Wert mit $90,72 \pm 81,9$ pg/ml im Mittel nur geringfügig niedriger. Durch den Beginn der EKZ kommt es zu einem hämodilutionsbedingten Abfall der BNP-Werte im Plasma. Nach Korrektur der Werte nach der oben genannten Formel zeigt sich, dass sich die BNP-Werte während der EKZ kaum verändern, sie liegen nur gering unter den Werten bei Aufnahme. Auch nach Abklemmen der Aorta, d.h. bei voll entlastetem Herzen, sowie in der Reperfusionphase nach Wiedereröffnen der Aorta lässt sich zunächst keine wesentliche Änderung der BNP-Mittelwerte erkennen. Am Ende der EKZ kommt es erstmals zu einem geringfügigen Anstieg, der BNP-Wert beträgt $121,69 \pm 96,75$ pg/ml.

Postoperativ kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg der BNP-Werte mit einem Maximum nach 24 Stunden von $204,38 \pm 95,01$ pg/ml. Nach 48 Stunden postoperativ fällt der BNP-Wert bereits wieder auf $171,75 \pm 110,85$ pg/ml ab.

3.2 Δ -BNP

Aufgrund des bei allen Patienten vorhandene BNP-Maximums nach 24 Stunden wird durch die Differenz des BNP-Wertes 24 Stunden postoperativ und dem BNP-Wert bei Aufnahme Δ -BNP berechnet. Δ -BNP verdeutlicht den postoperativen Anstieg von BNP und berechnet sich nach der Formel:

$$\Delta\text{-BNP} = \text{BNP 24 h postoperativ} - \text{BNP bei Aufnahme}$$

Der paarige t-Test zeigt einen statistisch auffälligen Unterschied der BNP-Werte bei Aufnahme und der BNP-Werte 24 h postoperativ. Für Δ -BNP errechnet sich ein p-Wert von 0,0105. Damit gilt Δ -BNP als statistisch signifikante Größe und kann zum Vergleich mit klinischen und hämodynamischen Parametern herangezogen werden.

3.3 Hämodynamik

3.3.1 Präoperative BNP-Werte und linksventrikuläre Funktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) war bei allen untersuchten Patienten präoperativ deutlich reduziert. Der mittlere LVEF betrug $33,8 \pm 6,0\%$.

Durch Korrelationsanalyse errechnet sich ein statistisch negativer Zusammenhang der reduzierten linksventrikulären Funktion vor dem Eingriff und dem bei allen Patienten bestehenden, stark erhöhten BNP-Wert bei Aufnahme. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson beträgt $r = -0,78$ ($p = 0,013$). Dieses Ergebnis gilt als statistisch signifikant.

Abbildung 2 verdeutlicht den statistischen Zusammenhang.

3.3.2 Hämodynamik im perioperativen Verlauf

3.3.2.1 Herzzeitvolumen (HZV), Cardiac index (CI) und Schlagvolumen (SV)

Die präoperativen Ausgangswerte von HZV, CI und SV waren stark vermindert. Sie lagen deutlich unterhalb der Normwerte. Das mittlere HZV betrug $3,54 \pm 0,99$ l/min. (Normbereich: 5-8 l/min). Dementsprechend niedrig war mit $2,25 \pm 0,76$ l/min/m² der CI. Das mittlere SV betrug präoperativ $49,18 \pm 18,8$ ml/min (Normbereich: 60-70 ml/min).

Das HZV und der CI stiegen nach EKZ-Ende zunächst stark an. Im weiteren postoperativen Verlauf kam es dann nach 2 Stunden zu einem leichten Abfall und nach 6 Stunden zu einem erneuten Anstieg des HZV

mit mittleren Werten von $6,3 \pm 1,82$ l/min und des CI von $3,57 \pm 0,95$ l/min/m². 24 Stunden postoperativ betrug das mittlere HZV $5,64 \pm 1,18$ l/min und der mittlere CI $3,18 \pm 0,67$ l/min/m².

Verglichen mit den Ausgangswerten verbesserte sich damit das HZV um 60% und der Cardiac index um 40 %. Auch das Schlagvolumen nahm postoperativ zu. Nach einem vorübergehenden Abfall 2 Stunden postoperativ stieg es 24 Stunden postoperativ auf ein Maximum von $63,54 \pm 12,67$ ml/min. Das Schlagvolumen verbesserte sich um 30 % des Ausgangswertes.

In den Abbildungen 3 - 5 sind das HZV, der Cardiac index und das Schlagvolumen im zeitlichen Verlauf dargestellt.

3.3.2.2 Pulmonalarterieller Verschlußdruck (PCWP), pulmonalarterieller Druck (PAP), zentralvenöser Druck (ZVD) und systemischer Gefäßwiderstand (SVR)

Der PCWP lag präoperativ mit $12,09 \pm 6,3$ mmHg im oberen Normbereich (Normwert: PCWP: 8 - 13 mmHg). Nach EKZ-Ende betrug der PCWP $7,36 \pm 2,33$ mmHg, und war damit deutlich unter dem Ausgangswert, stieg jedoch postoperativ kontinuierlich an. Der Anstieg auf $14,18 \pm 4,77$ mmHg 24 Stunden postoperativ war jedoch gering und lag nicht wesentlich über dem Normwert. Bei der vor der Operation durchgeführten Herzkatheteruntersuchung betrug der mit dem PCWP vergleichbare mittlere linksventrikuläre enddiastolische Druck (LVEDP) $16,0 \pm 5,43$ mmHg.

Ähnlich verhielt sich der PAP. Der hochnormale Ausgangswert von $20,09 \pm 6,68$ mmHg präoperativ (Normwert: 12-20 mmHg) fiel nach EKZ-Ende auf $7,36 \pm 2,33$ mmHg ab. Postoperativ kam es auch hier zu einem Anstieg, jedoch fand sich das Maximum bereits 6 Stunden postoperativ

($27,18 \pm 4,53$ mmHg). 24 Stunden postoperativ fiel der Wert bereits wieder auf $23,81 \pm 5,52$ mmHg ab. Bei der Herzkatheteruntersuchung präoperativ betrug der PAP im Mittel $20,4 \pm 6,82$ mmHg.

Der ZVD betrug präoperativ $6,1 \pm 1,92$ mmHg. Nach EKZ-Ende kam es auch hier zunächst zu einem deutlichen Abfall und dann zu einem postoperativen Anstieg mit einem Maximum von $10,1 \pm 2,95$ mmHg 6 Stunden postoperativ. 24 Stunden postoperativ fiel der ZVD auf $8,91 \pm 3,39$ mmHg und lag somit im oberen Normbereich.

Der SVR war präoperativ mit 1919 ± 593 dyn \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ an der oberen Normgrenze (Normbereich: 900-1800 dyn \cdot sec \cdot cm $^{-5}$). Im perioperativen Verlauf nahm der SVR deutlich ab. Es kam zu einem Abfall des Wertes auf 956 ± 341 dyn \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ 6 Stunden postoperativ. Nach 24 Stunden stieg der SVR wieder auf 1119 ± 247 dyn \cdot sec \cdot cm $^{-5}$.

In den Abbildungen 6 - 9 sind der PCWP, der PAP, der ZVD und der SVR im zeitlichen Verlauf dargestellt.

3.3.3 Statistischer Vergleich der Hämodynamik prä- und postoperativ

Die hämodynamischen Messungen 24 Stunden postoperativ zeigten also im Vergleich mit den präoperativen Werten einen deutlichen Anstieg von HZV, CI und SV.

Das HZV betrug präoperativ im Mittel $3,54 \pm 0,99$ l/min und 24 Stunden postoperativ im Mittel $5,64 \pm 1,18$ l/min. Der CI betrug präoperativ im Mittel $2,25 \pm 0,76$ l/min/m² und 24 Stunden postoperativ im Mittel $3,18 \pm 0,67$ l/min/m². Das SV betrug präoperativ im Mittel $49,18 \pm 18,77$ ml/min und 24 Stunden postoperativ im Mittel $63,54 \pm 12,67$ ml/min.

Alle drei Parameter waren postoperativ deutlich verbessert.

Der PCWP, der PAP und der ZVD waren bei den Messungen 24 Stunden postoperativ ebenfalls angestiegen. Der PCWP betrug präoperativ $12,09 \pm 6,3$ mmHg und 24 Stunden postoperativ $14,18 \pm 4,77$ mmHg. Der PAP betrug präoperativ $20,09 \pm 6,68$ mmHg und postoperativ $23,81 \pm 5,52$ mmHg. Der ZVD betrug präoperativ $6,1 \pm 1,92$ mmHg und postoperativ $8,91 \pm 3,39$ mmHg. Alle drei Parameter waren postoperativ im oberen Normbereich, bzw. nur geringfügig erhöht. Der SVR sank von 1919 ± 593 dyn·sec·cm⁻⁵ präoperativ auf 1119 ± 247 dyn·sec·cm⁻⁵ postoperativ.

Gemäß der Berechnung von Δ -BNP kann auch für die hämodynamischen Größen HZV, CI, SV, PCWP, PAP, ZVD und SVR die Differenz der Werte 24 h postoperativ und der Werte vor Hautschnitt berechnet werden. Die berechneten Parameter Δ -HZV, Δ -CI, Δ -SV, Δ PCWP, Δ -PAP, Δ -ZVD und Δ -SVR sind in Tabelle 4 unter Δ -x wiedergegeben.

Nach Durchführung eines paarigen t-Tests ergibt sich für alle hämodynamischen Parameter, ausgenommen des PCWP, eine signifikante Änderung der prä- und postoperativen Werte. Es kam zu einer signifikanten Zunahme und damit Verbesserung des HZV, des CI und des SV (Δ -HZV: $p < 0,0001$; Δ -CI: $p < 0,009$; Δ -SV: $p = 0,0237$). Der SVR nahm signifikant ab (Δ -SVR: $p < 0,001$). Der Anstieg von PAP und ZVD waren zwar signifikant (Δ -PAP: $p < 0,048$; Δ -ZVD: $p < 0,0445$), jedoch lagen die Werte des PAP und des ZVD auch postoperativ immer noch im oberen Normbereich. (s. Tabelle 4)

3.3.4 BNP und Hämodynamik 24 Stunden postoperativ

In den Abbildungen 3 - 9 sind neben den hämodynamischen Parametern außerdem die BNP-Mittelwerte wiedergegeben. Dies ermöglicht einen Vergleich von Hämodynamik und BNP im zeitlichen Verlauf. Aus keiner der Abbildungen läßt sich ein statistisch eindeutiger Zusammenhang der hämodynamischen Parameter mit den BNP-Mittelwerten ableiten. In den Abbildungen lassen sich aber deutliche Verlaufstendenzen erkennen.

Die zu jedem Zeitpunkt (vor Hautschnitt, EKZ-Ende, 2, 6 und 24 Stunden postoperativ) durchgeführte Korrelationsanalyse zeigt, dass es nur zum Zeitpunkt des BNP-Maximums 24 Stunden postoperativ statistische Zusammenhänge zwischen BNP und den gemessenen hämodynamischen Parametern gibt.

In der Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Korrelationsanalyse von BNP und den hämodynamischen Parametern 24 Stunden postoperativ dargestellt.

Das HZV, der CI und das SV sind 24 Stunden postoperativ negativ mit BNP korreliert. (HZV: $r = -0,6176$, $p = 0,0429$; CI: $r = -0,74$, $p = 0,042$; SV: $r = -0,61$, $p = 0,0426$)

Der ZVD ist 24 Stunden postoperativ positiv mit BNP korreliert.

(ZVD: $r = 0,6322$, $p = 0,0369$)

Der PCWP, der PAP und der SVR sind 24 Stunden postoperativ nicht mit BNP korreliert. (PCWP: $r = 0,5964$ ns; PAP: $r = 0,4385$ ns, SVR: $r = 0,4958$ ns), ns = nicht signifikant

3.4 Δ -BNP und Dauer der Aortenabklemmung (AKZ), der EKZ-Dauer und der OP-Dauer

Im folgenden wird die AKZ, die EKZ- Dauer und die OP-Dauer in Minuten mit dem BNP-Anstieg (Δ -BNP) verglichen.

Die Korrelationsanalyse ergibt, dass sowohl die AKZ, als auch die OP-Dauer positiv mit Δ -BNP korrelieren: (AKZ vs Δ -BNP: $r = 0,689$, $p = 0,0274$; OP-Dauer vs Δ -BNP: $r = 0,743$, $p = 0,0217$).

Hingegen ist der statistische Vergleich der EKZ- Dauer und Δ -BNP nicht signifikant. (EKZ- Dauer vs Δ -BNP: $r = 0,85$; $p = 0,06$ ns)

Abbildung 10 verdeutlicht den berechneten Zusammenhang.

3.5 BNP und Kreatinphosphokinase (CK/CK-MB)

Bei allen Patienten war präoperativ die CK normal. Die mittlere CK vor Hautschnitt betrug $36 \pm 24,14$ U/l. Während der OP blieb sie im Normbereich. Nach Wiedereröffnen der Aorta kam es zu einem allmählichen Anstieg. Die mittlere CK betrug $110,63 \pm 78,21$ U/l. Gegen Ende der Operation und postoperativ wurde der Anstieg immer deutlicher. Bei EKZ-Ende betrug die mittlere CK $140,9 \pm 95,91$ U/l. Das Maximum fand sich 24 Stunden postoperativ mit $324 \pm 485,35$ U/l. 48 Stunden postoperativ fiel die CK auf $188,27 \pm 262,47$ U/l ab.

Da die Werte von Patient zu Patient stark schwankten, ist die Tabelle 6 mit Gesamt-CK-Mittelwerten, Standardabweichungen und Konfidenzintervallen zu beachten. Die Angaben erfolgen in U/l. (Normbereich der CK: 10-80 U/l)

Es ließ sich kein statistischer Zusammenhang der Gesamt-Kreatinphosphokinase mit den BNP-Werten finden. (CK vs BNP: vor Hautschnitt: $r = -0,36$, $p = 0,26$; EKZ- Ende: $r = -0,21$, $p = 0,26$;
2 Stunden postoperativ: $r = -0,017$, $p = 0,96$; 4 Stunden postoperativ: $r = -0,42$, $p = 0,22$; 24 Stunden postoperativ: $r = 0,57$, $p = 0,06$;
48 Stunden postoperativ: $r = 0,55$, $p = 0,07$)

Auch die Werte des Isoenzym CK-MB sind in der Tabelle 6 wiedergegeben. Die mittlere CK-MB betrug bei EKZ- Ende $32,12 \pm 9,96$ U/l. Postoperativ kam es zu einem raschen Abfall. 2 Stunden postoperativ betrug die mittlere CK-MB $18,72 \pm 5,4$ U/l und 6 h postoperativ $19,5 \pm 8,51$ U/l. Bereits 24 Stunden postoperativ war sie auf $13,54 \pm 9,77$ U/l gefallen.

Eine positive Korrelation zwischen CK-MB und BNP bestand nur 24 Stunden postoperativ. ($r = 0,67$, $p = 0,0239$) Ansonsten fand sich zwischen CK-MB und BNP kein statistischer Zusammenhang. (2 Stunden postoperativ: $r = -0,12$, $p = 0,75$; 6 Stunden postoperativ: $r = -0,57$, $p = 0,10$; 48 Stunden postoperativ: $r = 0,57$, $p = 0,13$)

3.6 BNP und perioperativ verabreichte Katecholamine

Zu jedem Zeitpunkt der BNP-Abnahme wurde die genaue Dosierung der positiv inotropen Substanzen registriert und mit den BNP-Werten in Beziehung gesetzt. (s. Tabelle 3) Die insgesamt verabreichten Katecholamindosen waren niedrig und kontinuierlich rückläufig.

Es gab zu keinem Zeitpunkt einen statistischen Zusammenhang der BNP-Werte mit den verabreichten Katecholamindosen. Insbesondere zum Zeitpunkt des BNP-Maximums 24 Stunden postoperativ gab es keine Korrelationen mit Noradrenalin, Dopamin, Dobutamin oder Enoximone. (BNP vs Noradrenalin 24 h post OP: $r = 0,08$, $p = 0,79$; BNP vs Dopamin 24 h post OP: $r = 0,24$, $p = 0,46$; BNP vs Dobutamin 24 h post OP: $r = 0,13$, $p = 0,72$; BNP vs Enoximon 24 h post OP: $r = 0,06$, $p = 0,85$).

3.7 BNP bei Aufnahme und präoperativ verabreichte Medikamente

Da alle Patienten vor der Operation Medikamente aus den Gruppen der Digitalispräparate, Diuretika, β -Blocker, Nitrate oder ACE-Hemmer erhalten hatten (s. Tabelle 1), wurden die BNP-Werte bei Aufnahme unter dem Aspekt Gabe oder Nichtgabe der einzelnen Medikamente betrachtet. Da die Zahl der untersuchten Patienten für den Vergleich von Medikamentenkombinationen zu gering war, haben wir den Einzelvergleich der Medikamente mit den BNP-Werten bei Aufnahme durchgeführt.

Die BNP-Werte bei Aufnahme waren von der Gabe bzw. Nichtgabe der Diuretika, β -Blocker, Nitrate und ACE-Hemmer unbeeinflusst. (Diuretika: $p = 0,16$; β -Blocker: $p = 0,06$; Nitrate: $p = 0,82$; ACE-Hemmer: $p = 0,99$) Jedoch waren die präoperativen BNP-Werte der Patienten die Digitalispräparate erhalten hatten, signifikant höher. ($p = 0,0399$)

4. Diskussion

In dieser Studie haben wir den perioperativen Verlauf von BNP bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nach aortokoronarer Bypassoperation untersucht. Bisher gibt es nur wenige Studien, die sich mit dem Einfluß der Herz-Lungen-Maschine auf die BNP-Werte bei kardiochirurgischen Operationen befaßt haben.^{14-16;62;63} Unser Ziel war es, durch kurz gewählte Intervalle der BNP-Bestimmung eine sehr präzise Verlaufsdokumentation der BNP-Werte zu erstellen.

Wir haben bewusst Patienten mit schwer eingeschränkter LV-Funktion ausgewählt, zum einen um den BNP-Verlauf bei einer einheitlichen Patientengruppe beurteilen zu können, zum anderen um gerade bei Patienten mit schwer reduzierter LV-Funktion den postoperativen Verlauf von BNP zu beobachten. Uns interessierte vor allem die Entwicklung der BNP-Werte nach einer erfolgreichen Bypassoperation und deren Zusammenhang mit den veränderten hämodynamischen Parametern.

Eine klare Einschränkung unserer Untersuchung stellt die geringe Anzahl der Patienten dar. Statistisch einwandfreie Ergebnisse können erst durch Folgestudien mit höheren Patientenzahlen erreicht werden. Diese Studie soll einen Überblick verschaffen und Tendenzen aufzeigen.

4.1 Präoperative BNP-Werte und linksventrikuläre Funktion

In der Vergangenheit wurden zahlreiche Studien bezüglich des Zusammenhangs von BNP und der linksventrikulären Funktion, bzw. Dysfunktion veröffentlicht. BNP ist proportional zur linksventrikulären Dysfunktion erhöht, d.h. je geringer die LVEF, desto höher sind die BNP-Konzentrationen im Plasma. 1997 konnten unter anderem Muders, Omland, Yamada, Chello und Yamamoto et al.^{31;65-68} bei Personen mit linksventrikulärer Dysfunktion signifikant höhere BNP-Werte nachweisen. Die eingeschränkte LV-Funktion wurde mittels Echokardiographie und Herzkatheteruntersuchung verifiziert. Dies gilt nicht nur für Patienten mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen oder akutem Myokardinfarkt^{67;69}. Erhöhte BNP-Werte fanden sich auch bei asymptomatischen Personen, die bei nachfolgender kardialer Abklärung eine linksventrikuläre Dysfunktion aufwiesen³². Davidson, Luchner und Suzuki et al. schlugen bereits vor, die BNP-Bestimmung als nichtinvasive Screeningmethode zur Erkennung der Herzinsuffizienz heranzuziehen.
29;30;70

Ganz in Übereinstimmung mit den genannten Autoren waren unsere Untersuchungsergebnisse. Auch wir fanden eine statistisch hochsignifikante negative Korrelation der BNP-Werte mit der präoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion (s. Abb. 2). BNP scheint die kardiale Funktion sehr gut widerzuspiegeln.

4.2 Der perioperative Verlauf von BNP

Der perioperative Verlauf von BNP in unserer Studie zeigt eine eindeutige Tendenz: Der sehr stark erhöhte Ausgangswert von BNP bei allen Patienten, der im Mittel ca. ein 20-faches der Norm beträgt, lässt sich auf den oben beschriebenen Zusammenhang mit der linksventrikulären Dysfunktion zurückführen. Die Korrektur der hämodilutionsbedingten Änderung der BNP-Werte nach Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine nach der vorbeschriebenen Formel (s. 3.1) zeigt, dass sich die BNP-Werte während der EKZ praktisch kaum verändern. Postoperativ kommt es zu einem kontinuierlichen Anstieg mit einem Maximum nach 24 Stunden. Dieser Anstieg stellt das Doppelte des Ausgangswertes und das 30-60-fache des Normwertes dar. Schon 48 Stunden postoperativ kommt es bereits zu einem Rückgang der BNP-Konzentrationen.

Die einzige vergleichbare Studie von Morimoto et al.^{62;63} untersuchte den perioperativen Verlauf von BNP nach kardiochirurgischen Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine. Es handelte es sich hier jedoch um eine inhomogene Patientengruppe mit unterschiedlichsten kardialen Erkrankungen, darunter Klappenerkrankungen, Vorhofseptumdefekte und Vorhofmyxome. Nur 7 Patienten litten an koronarer Herzerkrankung. Die von Morimoto et al. untersuchten Patienten zeigten präoperativ eine normale linksventrikuläre Funktion, die BNP-Ausgangswerte waren präoperativ aber deutlich über der Norm. Es bestand somit eine Diskrepanz zwischen der präoperativen LVEF und den BNP-Werten bei Aufnahme.

Morimoto et al. korrigierte den hämodilutionsbedingten BNP-Abfall nach Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine nach der oben genannten Formel und stellte fest, dass sich die BNP-Werte während der EKZ kaum verändern.

Die von ihm erstellte Formel haben wir in unsere Studie übernommen und die Korrektur der BNP-Werte während der EKZ wurde entsprechend durchgeführt. Eine Erklärung für die gleichbleibenden BNP-Konzentrationen während der EKZ, wie sie auch von uns gefunden wurden, sieht Morimoto et al. in der Reduktion der BNP-Synthese bzw. Sekretion und Clearance durch die lokale und generalisierte Kühlung des Herzens und den Herzstillstand. Morimoto et al. stellte weiterhin fest, dass es nach kardiochirurgischen Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine postoperativ zu einem kontinuierlichen Anstieg der BNP-Werte mit einem Maximum nach 24 Stunden kommt. Er sah darin ein Stadium der akuten Herzinsuffizienz, denn er fand 12 Stunden postoperativ negative Korrelationen der BNP-Werte mit dem Cardiac index und dem Schlagvolumenindex, sowie positive Korrelationen der BNP-Werte mit der verabreichten Menge an Dopamin. Aus diesem Grund deutete Morimoto den postoperativen BNP-Anstieg als Zeichen einer postoperativen Herzinsuffizienz.

Diese Meinung kann von uns nicht geteilt werden. Wir fanden zum Zeitpunkt des BNP-Maximums 24 Stunden postoperativ eine signifikant verbesserte hämodynamische und kardiale Situation, verglichen mit den Ausgangswerten. Neben der signifikanten Zunahme des HZV, des Cardiac index und des Schlagvolumens 24 Stunden postoperativ fanden wir eine signifikante Abnahme des peripheren Widerstandes. (siehe 3.3.2) Diese Verbesserung der kardialen und hämodynamischen Situation zum Zeitpunkt des BNP-Maximums kann also keinesfalls eine akute Phase der Herzinsuffizienz widerspiegeln. Der postoperative BNP-Anstieg kann also nicht nur durch eine linksventrikuläre Dysfunktion erklärt werden.

Aber auch wir fanden zum Zeitpunkt des BNP-Maximums (24 Stunden postoperativ) signifikante Korrelationen von BNP mit hämodynamischen Parametern. Die negative Korrelation von BNP mit dem HZV, dem Cardiac index und dem Schlagvolumen 24 Stunden postoperativ deutet auf einen statistischen Zusammenhang hin. Jedoch lässt sich dieser Zusammenhang unserer Meinung nach nicht durch eine weitere Verschlechterung der linksventrikulären Funktion interpretieren, da sich ganz im Gegenteil - die linksventrikuläre Funktion zum Zeitpunkt des BNP-Maximums, verglichen mit den Ausgangswerten, deutlich verbessert hat. (siehe 3.3.4 und 4.4)

Morimoto et al.⁶² fand darüber hinaus eine signifikante Korrelationen der präoperativen BNP-Werte mit den BNP-Werten 24 Stunden postoperativ. Er folgerte daraus, dass anhand der präoperativen BNP-Werte eine Vorhersage des postoperativen BNP-Anstiegs einerseits, und der Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Herzinsuffizienz nach Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine andererseits möglich ist. Einen derartigen Zusammenhang der präoperativen BNP-Werte mit dem postoperativen BNP-Anstieg, wie sie Morimoto gefunden hatte, können wir nicht bestätigen. Auch ist unserer Meinung nach eine Vorhersage über den möglichen postoperativen Verlauf anhand der präoperativen BNP-Werte nicht möglich. Wir fanden keinen statistischen Zusammenhang der prä- und postoperativen BNP-Werte.

Eine weitere Studie die sich mit dem Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die BNP-Konzentrationen befasst, wurde von Mair et al.¹⁵ veröffentlicht. Mair verglich die BNP-Konzentrationen vor Aortenabklemmung mit den Konzentrationen 1, 5, 10 und 20 Minuten nach Wiedereröffnen der Aorta, also nach Beginn der Reperfusion.

Er fand in der frühen Reperfusionphase einen sofortigen signifikanten Anstieg der BNP-Konzentrationen und interpretierte den BNP-Anstieg nach Eröffnen der Aorta als Folge der globalen Ischämie nach Kardio-plegie. Eindeutige Beweise für diese These stehen jedoch noch aus. Obwohl wir ebenfalls 1, 5, und 10 Minuten nach Öffnen der Aorten- klemme BNP-Messungen durchgeführt haben, konnten wir die Er- gebnisse von Mair in keiner Weise bestätigen. Wir fanden keine wesentliche Änderung der BNP-Werte während der Reperfusion nach Öffnen der Aorten- klemme. Auch bei Morimoto deutet nichts auf eine Veränderung der Werte während der Reperfusion hin. Erst nach Ende der EKZ fanden wir, in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Morimoto, einen kontinuierlichen Anstieg der BNP-Werte.

Zu ganz anderen Ergebnissen kamen Ationu et al.^{14;16} Er untersuchte bereits 1993 neun Kinder mit unterschiedlichen angeborenen Herzfehlern, die mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine einem kardiochirurgischen Ein- griff unterzogen wurden. Zunächst waren auch bei diesen Patienten die präoperativen BNP-Werte stark erhöht. Während der extrakorporalen Zirkulation kam es, übereinstimmend mit unseren und Morimotos Er- gebnissen, zu einem starken Abfall und postoperativ ebenfalls zu einem Anstieg der BNP-Werte mit einem Maximum nach 12 Stunden. Über- raschenderweise lagen die BNP- Maximalwerte 12 Stunden postoperativ aber weit unter den präoperativen BNP-Ausgangswerten. Ationu deutete diesen signifikanten Abfall der Werte postoperativ, verglichen mit den BNP-Ausgangswerten, als Zeichen der durch die Operation erreichten Verbesserung der kardialen Situation. Warum sich hier eine deutliche Diskrepanz unserer Ergebnisse mit den Untersuchungsergebnisse von Ationu und seinen Mitarbeitern ergibt, bleibt ungeklärt.

Vermutlich ist die Antwort auf diese Frage in den Unterschieden des erwachsenen und des kindlichen Organismus zu suchen. Die Änderung der Hämodynamik nach Korrekturoperationen bei komplexen Kinderherzerkrankung ist eine mögliche Erklärung. Nach Korrekturoperationen kommt es häufig zu einer gravierenden Veränderung der hämodynamischen Verhältnisse und einer veränderten Belastung/ Dehnung von „Herzabschnitten“. Dies könnte eine mögliche Erklärung sein. Ist vielleicht der Einfluss der Herz-Lungen-Maschine auf die BNP-Synthese bei Erwachsenen stärker oder ist das kindliche Herz in der Lage sich schneller an die veränderte kardiale Situation anzupassen? Limitierend bei der Studie von Atinou ist allerdings die extrem geringe Fallzahl mit nur 9 Kindern, die darüber hinaus noch an unterschiedlichsten kindlichen Herzfehlern litten.

Möglicherweise aber spielen beim Erwachsenen ganz andere Faktoren eine Rolle, die den starken BNP-Anstieg 24 Stunden postoperativ bedingen.

4.3 Hämodynamik prä- und postoperativ

Die Messungen der hämodynamischen Parameter wurden nach Narkoseeinleitung vor Hautschnitt und 24 Stunden postoperativ durchgeführt. Die signifikante Zunahme des HZV, des CI und des SV, wie in Tabelle 5 zu erkennen ist, weist eindeutig auf eine verbesserte Pumpleistung des Herzens postoperativ hin. Damit ist davon auszugehen, dass die präoperativ schlechte LV-Funktion durch die erfolgreiche Bypassoperation deutlich verbessert wurde. Für eine verbesserte ventrikuläre Funktion postoperativ spricht außerdem, dass die verabreichten Katecholamindosen zum Zeitpunkt des BNP-Maximums durchweg vernachlässigbar gering waren (s. 4.7).

Eine reine katecholamininduzierte Steigerung der Herzleistung kann also ausgeschlossen werden. Eine vermehrte Katecholamingabe hätte vielmehr einen Rückgang der BNP-Plasmakonzentrationen zur Folge.⁷¹ Dies ist in unserer Studie nicht der Fall.

Die Zunahme des PAP und des ZVD und die Zunahme des PCWP hingegen sprechen zunächst nicht für eine Verbesserung der hämodynamischen Situation. Die präoperativen Werte vor Hautschnitt wurden in bereits tiefer Narkose und unter Beatmung gemessen, deshalb kann man davon ausgehen, dass die präoperativ gemessenen Werte z.B. des PCWP niedriger sind als unter Normalbedingungen. (präoperativer PCWP: $12,09 \pm 6,3$ mmHg). Vergleicht man den präoperativ bei der Herzkatheteruntersuchung gemessenen LVEDP, welcher in etwa dem PCWP entspricht, mit dem postoperativen PCWP, fällt der PCWP postoperativ sogar ab. (LVEDP präoperativ $16,0 \pm 5,43$ mmHg ; PCWP postoperativ $14,18 \pm 4,77$ mmHg)

Ähnliches gilt für den PAP. Dieser hat sich postoperativ zwar signifikant erhöht (PAP präoperativ $20,09 \pm 6,68$ mmHg ; PAP postoperativ: $23,81 \pm 5,52$ mmHg), jedoch liegen die postoperativen Absolutwerte nur wenig über dem Normbereich. Insgesamt sind die postoperativen Werte von PCWP und PAP für postoperative Verhältnisse „normal“ und deuten keinesfalls auf eine schlechtere kardiale oder hämodynamische Situation oder etwa auf eine Herzinsuffizienz hin.

Der ZVD nimmt postoperativ zwar signifikant zu (ZVD präoperativ: $6,1 \pm 1,92$ mmHg ; ZVD postoperativ: $8,91 \pm 3,39$ mmHg), jedoch muss berücksichtigt werden, dass der präoperative Wert nach einer längeren Nüchternphase erhoben wurde und deshalb zweifelsfrei niedriger, als unter Normalbedingungen ist. Die ZVD-Absolutwerte 24 Stunden postoperativ liegen, betrachtet man den Volumenausgleich nach extakorporaler Zirkulation, ebenfalls nicht außerhalb der Norm.

Die genannten Veränderungen der hämodynamischen Parameter sprechen eindeutig gegen das Vorliegen einer Herzinsuffizienz 24 Stunden postoperativ. Vielmehr fanden wir zum Zeitpunkt des BNP-Maximums eine verbesserte ventrikuläre Funktion. Morimoto et al. deutete den postoperativen BNP-Anstieg nach kardiochirurgischen Eingriffen als Zeichen einer akuten Herzinsuffizienz zu diesem Zeitpunkt. Insbesondere die Korrelation der BNP-Konzentrationen mit den verabreichten Dopamindosen stützten seine Theorie.⁶³ (4.2) Dies konnten wir durch unsere Studie widerlegen. Vielmehr zeigt sich bei unseren Patienten trotz postoperativem BNP-Anstieg eine deutlich verbesserte hämodynamische und kardiale Situation, ohne eine Korrelation der BNP-Konzentrationen mit den verabreichten inotropen Medikamenten.

4.4 Korrelationen von BNP und Hämodynamik

Die zum Zeitpunkt des BNP-Maximums 24 Stunden postoperativ gefundenen signifikant negativen Korrelationen der BNP-Werte mit dem HZV, dem CI und dem SV, stehen mit den Ergebnissen von Morimoto et al.^{62;63} in Einklang. Auch er fand 12 bzw. 24 Stunden postoperativ negative Korrelationen der BNP-Werte mit dem CI und dem SV. Auch Hata et al.⁶⁴ stellte nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine am 3. postoperativen Tag einen negativen Zusammenhang zwischen den BNP-Werten und dem CI fest.

Aber nicht nur nach kardiochirurgischen Eingriffen, sondern auch bei verschiedenen kardialen Erkrankungen wie der isolierten Rechts-herzinsuffizienz, der arteriellen Hypertonie und der chronischen Links-herzinsuffizienz, sowie nach akutem Myokardinfarkt, findet sich eine negative Korrelation der BNP-Werte mit dem HZV und dem CI.^{35;58;60;61}

Wir können durch unsere Studie bestätigen, dass BNP ein Marker für die ventrikuläre Funktion darstellt, und proportional zur Schwere der linksventrikulären Dysfunktion erhöht ist. Dies lässt sich anhand der signifikant negativen Korrelation der präoperativen BNP-Werte mit der LVEF nachweisen (s. 4.1). Der postoperative BNP-Anstieg ist jedoch, trotz negativer Korrelationen mit HZV, CI und SV, nicht durch eine weitere Verschlechterung der ventrikulären Funktion zu erklären. Die ventrikuläre Funktion hat sich zum Zeitpunkt des BNP-Maximums, verglichen mit den Ausgangswerten, nachweislich verbessert. (s. 4.3) Nach kardiochirurgischen Operationen scheint BNP also nicht unbedingt ein verlässlicher Marker für die ventrikuläre Funktion wie unter „normalen Bedingungen“ darzustellen. Der exzessive BNP-Anstieg nach kardiochirurgischen Operationen muss unserer Ansicht nach noch durch andere Faktoren ausgelöst werden. Postoperativ kommt es zu einer gesteigerten Synthese und Sekretion von BNP, die gewissermaßen „entkoppelt“ von der normalen Produktion zu sein scheint.

In zahlreichen internistischen Studien, in denen Patienten einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen wurden, gab es statistische Zusammenhänge der BNP-Werte mit dem PCWP, dem PAP und dem SVR.^{12;58-60} Es konnten positive Korrelation zwischen BNP und PCWP, PAP und SVR nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis können wir nicht bestätigen. Wir fanden keine Korrelationen der BNP-Werte postoperativ mit dem PCWP, dem PAP oder dem SVR. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass die postoperative Phase nach einem kardiochirurgischen Eingriff mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine nicht mit einer internistischen „Normalsituation“ vergleichbar ist.

4.5 Die Kreatinphosphokinase (CK/CK-MB) und BNP

Der allmähliche postoperative Anstieg der Gesamt-CK kann nach einem operativen Eingriff als normal und deshalb als Operationsfolge gedeutet werden.⁷² Auch der Anstieg der CK-MB wird nach kardiochirurgischen Operationen durch die Manipulation am Herzen bedingt.⁷³ Obwohl der Anteil der CK-MB intra- und postoperativ zum Teil über 8 % der Gesamt-CK betrug, sind die Absolutwerte der CK-MB für postoperative Verhältnisse durchaus normal und deuten nicht auf einen perioperativen Infarkt hin.⁷³ Die mittleren CK-MB- Werte unserer Patienten zum Zeitpunkt des BNP-Maximums sind vernachlässigbar gering. (CK-MB 24 Stunden postoperativ: $13,54 \pm 9,77$ U/l) Außerdem gab es bei keinem der Patienten klinische, elektrokardiographische oder laborchemische Hinweise auf einen perioperativen Infarkt. Obwohl sich 24 Stunden postoperativ eine positive Korrelation der BNP-Werte mit den CK-MB- Werten fand, ist es somit unwahrscheinlich, dass der BNP-Anstieg durch eine größere myokardiale Schädigung bedingt ist. Außerdem fanden sich zu keinem anderen Zeitpunkt Korrelationen der BNP-Werte mit den CK- oder CK-MB- Werten. Insbesondere nicht nach 6 Stunden, was einen Hinweis auf einen abgelaufenen Infarkt gegeben hätte.

Omland et al.³³, der Patienten nach akutem Myokardinfarkt untersuchte, fand keine Korrelation zwischen BNP und CK-MB. Er folgerte, dass BNP nicht von nekrotischen Myozyten gebildet wird. Er deutete den BNP-Anstieg nach Myokardinfarkt als „wallstress“ des noch vitalen Myokards in der Umgebung des infarzierten Gewebes.

Der eher geringe Anstieg der CK-MB ist also als „normale“ Operationsfolge anzusehen. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass BNP nicht durch nekrotische, sondern durch lebende Myozyten gebildet und freigesetzt wird.

4.6 Zusammenhang des BNP-Anstiegs (Δ -BNP) mit der AKZ und der OP-Dauer

Die signifikant positiven Korrelationen von Δ -BNP, das Maß für den postoperativen BNP-Anstieg, mit der Dauer der Operation und der AKZ deuten darauf hin, dass nicht die postoperative kardiale Funktion, sondern intraoperative Einflüsse, wie z.B. die globale Ischämie während der extrakorporalen Zirkulation für den postoperativen BNP-Anstieg verantwortlich sind. Dabei wäre eine direkte myokardiale Schädigung durch die globale Ischämie während der EKZ und eine konsekutive Freisetzung von BNP aus nekrotischen Myozyten denkbar.

Morimoto et al.⁶³ fanden positive Korrelationen des postoperativen BNP-Maximums sowohl mit der AKZ, als auch mit dem postoperativen Maximum der Kreatinphosphokinase. Deshalb deuteten sie diesen Zusammenhang als Indiz für die direkte Schädigung der Myozyten durch die Ischämie während der EKZ.

Da wir keinen Zusammenhang des postoperativen BNP-Anstiegs mit der Kreatinphosphokinase nachweisen konnten (s. 4.5), sind wir nicht der Meinung, dass untergegangene, nekrotische Myozyten nach globaler Ischämie für die vermehrte Ausschüttung von BNP verantwortlich sind. Wir sind vielmehr der Ansicht, dass der postoperative BNP-Anstieg durch Synthese und Sekretion von BNP durch vitale Myozyten bedingt wird. Dabei wären Störungen im Regelkreis der BNP-Synthese bzw. der Clearance, ausgelöst durch die globale Ischämie während der EKZ, denkbar.

Auch Mair et al.¹⁵, der den perioperativen Verlauf von BNP unmittelbar nach Öffnen der Aortenklammer bei Eingriffen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine untersuchte, folgerte aus der fehlenden Korrelation von BNP und Troponin, dass BNP von lebenden und nicht von nekrotischen Myozyten gebildet werden muss.

Unseres Erachtens nach könnte der sogenannte „wallstress“ des gesunden Myokards nach der globalen Ischämie für den postoperativen BNP-Anstieg verantwortlich sein. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von Omland³³, der den BNP-Anstieg nach akutem Myokardinfarkt durch den „wallstress“ des gesunden Myokards in der Umgebung des infarzierten Gewebes deutete.

Gegen die Theorie des „wallstress“ nach der globalen Ischämie während der EKZ spricht jedoch die kurze Halbwertszeit von BNP, die nur 20 Minuten beträgt.^{13;41;42;57;74} Auch die schnelle Genexpression von BNP und die schnelle Änderung der BNP-Plasmakonzentrationen auf bestimmte Stimuli lassen an dieser Theorie zweifeln.^{4;20;75} Denn nach der EKZ wären kurzfristigere BNP-Änderungen im Plasma zu erwarten gewesen. Warum der BNP-Anstieg erst mit einer Verzögerung von 24 Stunden erfolgt, ist nur schwer erklärbar.

4.7 BNP und perioperativ verabreichte Katecholamine

Die sensibelste Phase bei einem kardiochirurgischen Eingriff stellt die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine dar. Häufig müssen positiv inotrope Substanzen (Dopamin, Dobutamin, Noradrenalin, Adrenalin) und Phosphodiesterasehemmer in verschiedenen Kombinationen und Konzentrationen zur Stabilisierung und ggf. zur Kreislaufunterstützung eingesetzt werden. Besonders kritisch ist ein postoperativ auftretendes low-output-Syndrom. Hierbei handelt es sich um eine linksventrikuläre Dysfunktion, der häufig ein Rechtsherzversagen folgt. In diesem Fall ist eine Therapie mit Katecholaminen und Phosphodiesterasehemmern oft unumgänglich.

Bei all unseren Patienten waren die verabreichten Katecholamindosen niedrig und postoperativ kontinuierlich rückläufig. Diese niedrigen Katecholamindosen und die fehlenden statistischen Zusammenhänge der BNP-Werte mit den verabreichten Katecholamindosen sprechen ebenfalls gegen das Vorliegen einer Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt des postoperativen BNP-Maximums.

4.8 BNP und präoperative Medikation

Einen Einfluss der präoperativen Medikation konnten wir weder auf die präoperativen BNP-Konzentrationen noch auf den BNP-Anstieg 24 Stunden postoperativ nachweisen. Jedoch zeigen neuere Studien, dass eine Kombination aus ACE-Hemmern zusammen mit β -Blockern zu niedrigeren BNP-Werten führt.⁷⁶ Um jedoch bezüglich der Medikamentenwirkung auf die BNP-Werte statistisch einwandfreie Aussagen machen zu können, bedarf es einer größeren Patientenzahl, die auch die Berücksichtigung verschiedener Medikamenten-Kombinationen erlauben würde.

4.9 Schlussfolgerung

In Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Autoren sind wir der Ansicht, dass die Höhe der präoperativen Plasma-BNP-Konzentration von der Ausprägung der linksventrikulären Dysfunktion bestimmt wird. Wir fanden eine statistisch signifikante negative Korrelation der BNP-Werte mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Die unveränderten BNP-Werte während der EKZ lassen sich durch den kardioplegischen Herzstillstand und der damit verbundenen maximalen Entlastung des Herzens, und durch die lokale und generalisierte Kühlung des Herzens erklären. Unter diesen Bedingungen scheint sowohl die Synthese und Sekretion, als auch die Clearance von BNP unterbunden, bzw. stark reduziert zu sein.

Der kontinuierliche Anstieg des Plasma-BNP postoperativ mit einem BNP-Maximum nach 24 Stunden ist aber nicht allein durch eine linksventrikuläre Dysfunktion zu erklären. Die verbesserte kardiale und hämodynamische Situation postoperativ, die sich in signifikant verbesserten hämodynamischen Parametern zeigt, spricht eindeutig gegen das Vorliegen einer Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt des BNP-Maximums. Gegen eine postoperative vorliegende Herzinsuffizienz spricht darüber hinaus, dass bei allen unseren Patienten die verabreichten Katecholamindosen sehr niedrig und kontinuierlich rückläufig waren. Der Rückgang der Plasma-BNP-Werte bereits am zweiten postoperativen Tag macht eine kontinuierlich zunehmende Herzinsuffizienz unter gleich-zeitig reduzierter medikamentöser Therapie in den ersten 24 Stunden postoperativ ebenfalls unwahrscheinlich.

Der extreme postoperative BNP-Anstieg lässt sich nicht allein einer körpereigenen Kompensation einer postoperativen Herzinsuffizienz zuschreiben.

Nach kardiochirurgischen Operationen scheint BNP also kein verlässlicher Marker für die linksventrikuläre Funktion wie unter „normalen Bedingungen“ darzustellen. Der exzessive BNP-Anstieg nach kardiochirurgischen Operationen muss durch andere intraoperative Faktoren ausgelöst werden. Der Zusammenhang der OP- Dauer und der AKZ mit Δ -BNP deutet darauf hin, dass die globale Ischämie während der EKZ eine wesentliche Ursache für den postoperativen BNP-Anstieg darstellt. Die sogenannte Theorie des „wallstress“ des vitalen Myokards nach der generalisierten Ischämie während der EKZ wäre eine weitere mögliche Erklärung.

Jedoch spricht die kurze Halbwertszeit von BNP, die nur etwas über 20 Minuten beträgt, gegen diese Theorie. Auch die Verzögerung des BNP-Maximums, das erst 24 Stunden postoperativ auftritt, ist nur schwer erklärbar.

Möglicherweise kommt es durch die EKZ zu Störungen im Regelkreis der BNP-Synthese bzw. der Clearance. Eine Nierenfunktionsstörung durch den niedrigen intrarenalen Perfusionsdruck während der EKZ und eine dadurch verminderte Clearance wäre denkbar.⁷⁷ Auch eine verminderte Aktivität der NP-Clearance-Rezeptoren, bzw. deren down-Regulation, ähnlich wie bei der chronischen Herzinsuffizienz und der Kardiomyopathie beschrieben, könnte für die Anreicherung von BNP verantwortlich sein.⁷⁸

Aber auch die gesteigerte Synthese von BNP mit verminderter biologischer Aktivität wäre eine mögliche Erklärung für den starken BNP-Anstieg nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine. Eine neuere Studie zeigt, dass die Hypothermie bei der EKZ zu einer Dissoziation der Guanylat- Cyclase- Rezeptoren, und dies wiederum zur Bildung von ANP mit verminderter biologischer Aktivität führt.⁷⁷ Gleichzeitig sind dabei jedoch die ANP- Plasmakonzentrationen erhöht. Aber auch eine generalisierte inflammatorische Reaktion durch vasoaktive Substanzen wie NO

(nitric oxide) nach Operationen an der Herz-Lungen-Maschine führen zu einer herabgesetzten Aktivität von ANP.⁷⁷

Eine verminderte biologische Aktivität von BNP, ähnlich wie zuvor für ANP beschrieben, könnte also durchaus auch die Ursache für den postoperativen BNP-Anstieg sein.

Der Grund für den extremen BNP-Anstieg 24 Stunden nach kardiochirurgischen Eingriffen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine bleibt also weiterhin ungeklärt. Wir können jedoch durch unsere Studie eine postoperative Herzinsuffizienz als alleinige Ursache für diesen BNP-Anstieg ausschließen. Ein veränderter Metabolismus, eventuell eine verminderte Clearance wären weitere mögliche Erklärungsansätze. Aber auch die verminderte biologische Aktivität von BNP nach EKZ ist denkbar. In diesem Fall wäre die Untersuchung des therapeutische Nutzen von exogen verabreichtem BNP nach kardiochirurgischen Eingriffen ganz besonders interessant. Wie hoch steigen die BNP-Werte bei einer postoperativen Herzinsuffizienz? Weiterführende Studien sind notwendig, um die genauen Ursachen des BNP-Anstiegs nach Operationen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine abschließend zu klären.

5. Zusammenfassung

Das vom Herzen gebildete BNP (brain natriuretic peptide) ist maßgeblich an der kardiopulmonalen und hämodynamischen Homöostase beteiligt. Die BNP-Plasmakonzentrationen stellen einen Marker zur Beurteilung einer linksventrikulären Dysfunktion dar. Auch bei koronarer Herzkrankung und nach akutem Myokardinfarkt sind die BNP-Plasmakonzentrationen erhöht. BNP wird als unabhängiger Indikator der kardiovaskulären Sterblichkeitsrate nach akutem Myokardinfarkt angesehen. Durch Senkung der Vor- und Nachlast, sowie durch die Steigerung des Schlagvolumens verbessert BNP die linksventrikuläre Funktion. Daneben hat BNP eine antianginöse Wirkung. Aufgrund dieser gegenregulatorischen Mechanismen dient BNP dem Schutz der ventrikulären Funktion.

In der Vergangenheit gab es nur wenige Studien, die sich mit dem perioperativen Verlauf von BNP nach Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine beschäftigt haben. Die wenigen Untersucher folgerten aus ihren Ergebnissen, dass ein postoperativer BNP-Anstieg durch eine postoperative Herzinsuffizienz bedingt wird. Wir haben in unserer Studie Patienten mit präoperativ schwer eingeschränkter LV-Funktion ausgewählt, um die Entwicklung der BNP-Werte nach einer erfolgreichen Bypassoperation und deren Zusammenhang mit hämodynamischen Parametern zu untersuchen. Auch wir fanden eine statistisch hochsignifikante negative Korrelation der BNP-Werte mit der präoperativen linksventrikulären Ejektionsfraktion, sowie Korrelationen der BNP-Plasmakonzentrationen mit verschiedenen hämodynamischen Parametern wie Cardiac index, Schlagvolumen und Herzzeitvolumen.

Ebenso gab es auch bei unseren Patienten einen postoperativen BNP-Anstieg mit einem Maximum am ersten postoperativen Tag, jedoch können wir eine postoperative Herzinsuffizienz als alleinige Ursache

dieses BNP-Anstiegs postoperativ ausschließen. Die verbesserte kardiale und hämodynamische Situation postoperativ, die sich durch signifikant verbesserte hämodynamische Parameter äußert, spricht vielmehr gegen das Vorliegen einer Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt des BNP-Maximums. Unserer Meinung nach muss der exzessive BNP-Anstieg nach Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durch andere, vermutlich intraoperative Faktoren ausgelöst werden. Der Zusammenhang der OP-Dauer und der AKZ mit dem BNP-Anstieg deutet darauf hin, dass die globale Ischämie während der EKZ wesentlich zum postoperativen BNP-Anstieg beiträgt. Die sogenannte Theorie des „wallstress“ des vitalen Myokards nach der generalisierten Ischämie oder ein veränderter Metabolismus durch Störungen im Regelkreis der BNP-Synthese bzw. der Clearance nach der EKZ wären mögliche Erklärungsansätze. Auch die gesteigerte Synthese von BNP mit verminderter biologischer Aktivität käme als mögliche Ursache für den starken BNP-Anstieg in Betracht. Der Grund für den extremen BNP-Anstieg 24 Stunden nach kardiochirurgischen Eingriffen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine bleibt also weiterhin ungeklärt. Es sind weiterführende Studien mit größeren Patientenzahlen notwendig, damit diese Fragen nachhaltig geklärt, und statistisch einwandfreie Ergebnisse erzielt werden können.

Anhang 1

(Tabellen und Abbildungen)

Tabelle 1. Klinische Charakteristika.

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Alter [Jahre]	62,3	44,8	62,8	60,6	64,6	64,6	69,6	80,1	61,3	69,9	60,9
Geschlecht	m	m	m	m	m	m	m	w	m	w	m
LVEF [%]	38	36	32	30	27	40	45	25	37	33	29
MI	1	1	1	1	2	1	1	0	1	1	1
NYHA	III										
präop.Med.											
Digitalis		x			x				x	x	
Diuretika		x		x	x	x		x			
β-Blocker	x	x	x	x		x	x	x	x		x
Nitrate	x		x	x	x		x	x		x	x
ACE-Hemmer		x	x	x		x	x	x	x		x
VE/RF											
Diabetes mellitus						x			x		x
Arterielle Hypertonie	x	x	x					x	x	x	x
Hyperlipoproteinämie	x	x	x			x	x	x	x		
Nikotinabusus	x	x					x		x		

m: männlich, w: weiblich, LVEF: linksventr. Ejektionsfraktion präoperativ, MI: Myokardinfarkte, NYHA: Herzinsuffizienzstadium nach der New York Heart Association, präop. Med.: präoperativ verabreichte Medikamente, VE/ RF: Vorerkrankungen und atherogene Risikofaktoren.

Tabelle 2. OP-Daten und perioperative Medikamente.

Patient		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Anastomosen [Anzahl]		5	3	2	4	4	3	4	3	3	3	3
Mammaria in situ-Bypass		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
AKZ [min]		55	43	40	57	51	56	66	51	44	33	73
EKZ-Dauer [min]		96	103	74	103	204	115	110	88	69	63	155
OP-Dauer [min]		215	240	195	235	295	255	355	182	195	160	307
positiv inotrope Medikamente	Noradrenalin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Dopamin			x	x	x	x		x		x	x
	Dobutamin	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Enoximone		x		x	x	x			x	x	

AKZ: Dauer der Aortenabklemmung, EKZ-Dauer: Dauer der extrakorporalen Zirkulation, OP-Dauer: Operationszeit gesamt

Tabelle 3. Bestimmungszeitpunkte für BNP und Meßzeitpunkte hämodynamischer und laborchemischer Parameter.

		A vor HS	EKZ Beginn	Aorta zu	EKZ	Reperf. 1 min	Reperf. 5 min	Reperf. 10 min	Bypässe 5 min	EKZ Ende	2 h postop	6 h postop	24 h postop	48 h postop
BNP	[pg/ml]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
LVEF	[%]	X												
HF	[min ⁻¹]	X	X	X			X	X	X	X	X	X	X	X
MAP	[mmHg]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ZVD	[mmHg]		X							X	X	X	X	X
HZV	[l/min]		X							X	X	X	X	
CI	[l/min/m ²]		X							X	X	X	X	
PCWP	[mmHg]		X							X	X	X	X	
PAP	[mmHg]		X							X	X	X	X	
SVR	[dyn.sec.cm ⁻⁵]		X							X	X	X	X	
SV	[ml/min]		X							X	X	X	X	
CK	[U/l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
CK-MB	[U/l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ges.eiweiß	[g/dl]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Natrium	[mmol/l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Kalium	[mmol/l]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Noradrenalin	[µg/kg/min]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dopamin	[µg/kg/min]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Dobutamin	[µg/kg/min]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Enoximone	[µg/kg/min]		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

A: Aufnahme, HS: Hautschnitt, EKZ: extrakorporale Zirkulation, Aorta zu : Aortenabklemmung, Reperf. 1,5,10 min: 1,5,10 min nach Aortenreperfusion, Bypässe 5 min: 5 min nach Reperfusion der Bypässe, postop: postoperativ, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion präoperativ, HF: Herzfrequenz, MAP: arterieller Mitteldruck, ZVD: zentralvenöser Druck, HZV: Herzzeitvolumen, CI: cardiac index, PCWP: pulmonalarterieller Verschlussdruck, PAP: pulmonalarterieller Druck, SVR: peripherer Widerstand, SV: Schlagvolumen, CK: Kreatinphosphokinase.

Tabelle 4: Hämodynamik prä- und postoperativ.

Parameter	Zeitpunkt	MW ± SD		Δ-x ± SD	
HZV	vor Hautschnitt	3,54 ± 0,99	[l/min]	2,1 ± 1,05	p < 0,0001
	24 h post OP	5,64 ± 1,18	[l/min]		
CI	vor Hautschnitt	2,25 ± 0,76	[l/min/m ²]	0,92 ± 0,94	p < 0,009
	24 h post OP	3,18 ± 0,67	[l/min/m ²]		
SV	vor Hautschnitt	49,18 ± 18,77	[ml/min]	14,36 ± 17,83	p = 0,0237
	24 h post OP	63,54 ± 12,67	[ml/min]		
PCWP	vor Hautschnitt	12,09 ± 6,3	[mmHg]	2,09 ± 5,52	p = 0,237
	24 h post OP	14,18 ± 4,77	[mmHg]		
PAP	vor Hautschnitt	20,09 ± 6,68	[mmHg]	3,72 ± 5,51	p < 0,048
	24 h post OP	23,81 ± 5,52	[mmHg]		
ZVD	vor Hautschnitt	6,1 ± 1,92	[mmHg]	2,81 ± 4,06	p < 0,0445
	24 h post OP	8,91 ± 3,39	[mmHg]		
SVR	vor Hautschnitt	1914 ± 593	[dyn·sec·cm ⁻⁵]	820,09 ± 558,81	p < 0,001
	24 h post OP	1119 ± 247	[dyn·sec·cm ⁻⁵]		

Hämodynamische Parameter prä- und postoperativ. MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, Δ-x: Differenz der Werte 24 Stunden postoperativ und der Werte vor Hautschnitt, p-Werte < 0,05 werden als statistisch signifikant gewertet.

Tabelle 5: BNP und Hämodynamik 24 Stunden postoperativ

HZV	r = - 0,6176	p = 0,0429
CI	r = - 0,74	p = 0,042
SV	r = - 0,61	p = 0,0426
PCWP	r = 0,5964	ns
PAP	r = 0,4385	ns
ZVD	r = 0,6322	p = 0,0369
SVR	r = 0,4958	ns

BNP und Hämodynamik 24 Stunden postoperativ, r: Korrelationskoeffizient nach Pearson, p-Werte < 0,05 werden als statistisch signifikant gewertet, ns: nicht signifikant.

Tabelle 6: Alle Parameter als Mittelwerte mit Standardabweichungen und Konfidenzintervallen

Parameter / Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Konfidenzintervall
BNP bei Aufnahme	98,06	± 59,43	{58,14 ; 137,99}
BNP vor Hautschnitt	90,72	± 81,9	{35,69 ; 145,74}
BNP bei EKZ-Beginn	75,1	± 66,57	{30,37 ; 119,82}
BNP bei Aorta zu	99,82	± 93,32	{33,06 ; 166,37}
BNP bei EKZ	104,64	± 122,55	{16,97 ; 192,31}
BNP 1 min nach Reperfusion	71,3	± 59,19	{31,53 ; 111,07 }
BNP 5 min nach Reperfusion	76,27	± 50,96	{42,00 ; 110,49}
BNP 10 min nach Reperfusion	70,93	± 36,45	{46,44 ; 95,42}
BNP 5 min nach Bypässe auf	85,28	± 69,38	{38,67 ; 131,89}
BNP bei EKZ-Ende	121,69	± 96,75	{56,67 ; 186,69}
BNP 2 h postoperativ	155,32	± 138,36	{48,56 ; 261,67}
BNP 6 h postoperativ	168,75	± 117,93	{84,38 ; 253,1}
BNP 24 h postoperativ	204,38	± 95,01	{140,55 ; 268,21}
BNP 48 h postoperativ	171,75	± 110,85	{97,27 ; 246,22}
HZV vor Hautschnitt	3,54	± 0,99	{2,87 ; 4,20}
HZV bei EKZ-Ende	6,26	± 1,82	{5,04 ; 7,48}
HZV 2 h postoperativ	5,74	± 1,57	{4,69 ; 6,79}
HZV 6 h postoperativ	6,3	± 1,82	{5,07 ; 7,53}
HZV 24 h postoperativ	5,64	± 1,18	{4,84 ; 6,43}
CI vor Hautschnitt	2,25	± 0,76	{1,74 ; 2,76}
CI bei EKZ-Ende	3,46	± 1,05	{2,75 ; 4,16}
CI 2 h postoperativ	3,18	± 0,98	{2,52 ; 3,84}
CI 6 h postoperativ	3,57	± 0,95	{2,93 ; 4,20}
CI 24 h postoperativ	3,18	± 0,67	{2,73 ; 3,63}
PCWP vor Hautschnitt	12,09	± 6,3	{7,86 ; 16,32}
PCWP bei EKZ-Ende	7,36	± 2,33	{5,79 ; 8,93}
PCWP 2 h postoperativ	11,18	± 3,49	{8,83 ; 13,52}
PCWP 6 h postoperativ	13,36	± 3,67	{10,89 ; 15,82}
PCWP 24 h postoperativ	14,18	± 4,77	{10,97 ; 17,38}

Parameter / Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichung	Konfidenzintervall
PAP vor Hautschnitt	20,09	± 6,68	{15,6 ; 24,58}
PAP bei EKZ-Ende	17,18	± 4,91	{13,88 ; 20,48}
PAP 2 h postoperativ	22,72	± 6,06	{18,65 ; 26,8}
PAP 6 h postoperativ	27,18	± 4,53	{24,13 ; 30,23}
PAP 24 h postoperativ	23,81	± 5,52	{20,1 ; 27,53}
ZVD vor Hautschnitt	6,1	± 1,92	{4,8 ; 7,38}
ZVD bei EKZ-Ende	4,1	± 3,24	{1,91 ; 6,26}
ZVD 2 h postoperativ	8,91	± 3,39	{6,63 ; 11,1}
ZVD 6 h postoperativ	10,1	± 2,95	{8,11 ; 12,07}
ZVD 24 h postoperativ	8,91	± 3,39	{6,63 ; 11,18}
SV vor Hautschnitt	49,18	± 18,77	{36,57 ; 61,79}
SV bei EKZ-Ende	55,9	± 13,06	{47,13 ; 64,68}
SV 2 h postoperativ	50,1	± 13,27	{40,6 ; 59,59}
SV 6 h postoperativ	61,18	± 13,48	{52,12 ; 70,23}
SV 24 h postoperativ	63,54	± 12,67	{55,02 ; 72,06}
SVR vor Hautschnitt	1914	± 593	{1515 ; 2313}
SVR bei EKZ-Ende	1335	± 660	{891 ; 1779}
SVR 2 h postoperativ	1264	± 728	{774 ; 1753}
SVR 6 h postoperativ	956	± 341	{726 ; 1185}
SVR 24 h postoperativ	1119	± 247	{927 ; 1261}
CK nach Reperfusion	110,63	± 78,21	{58,09 ; 163,18}
CK bei EKZ-Ende	140,9	± 95,91	{76,47 ; 205,34}
CK 2 h postoperativ	170	± 76,63	{118,51 ; 221,48}
CK 6 h postoperativ	218	± 114,27	{141,22 ; 294,77}
CK 24 h postoperativ	324	± 485,35	{-2,06 ; 650,06}
CK 48 h postoperativ	188,27	± 262,47	{11,93 ; 364,60}
CK-MB nach Reperfusion	33	± 7,64	{24,98 ; 41,01}
CK-MB bei EKZ-Ende	32,12	± 9,96	{23,79 ; 40,45}
CK-MB 2 h postoperativ	18,72	± 5,4	{15,09 ; 22,35}
CK-MB 6 h postoperativ	19,5	± 8,51	{13,40 ; 25,59}
CK-MB 24 h postoperativ	13,54	± 9,77	{6,98 ; 20,10}
CK-MB 48 h postoperativ	8,5	± 4,5	{4,73 ; 12,26}

Abbildung 1: BNP-Mittelwerte mit Konfidenzintervallen.

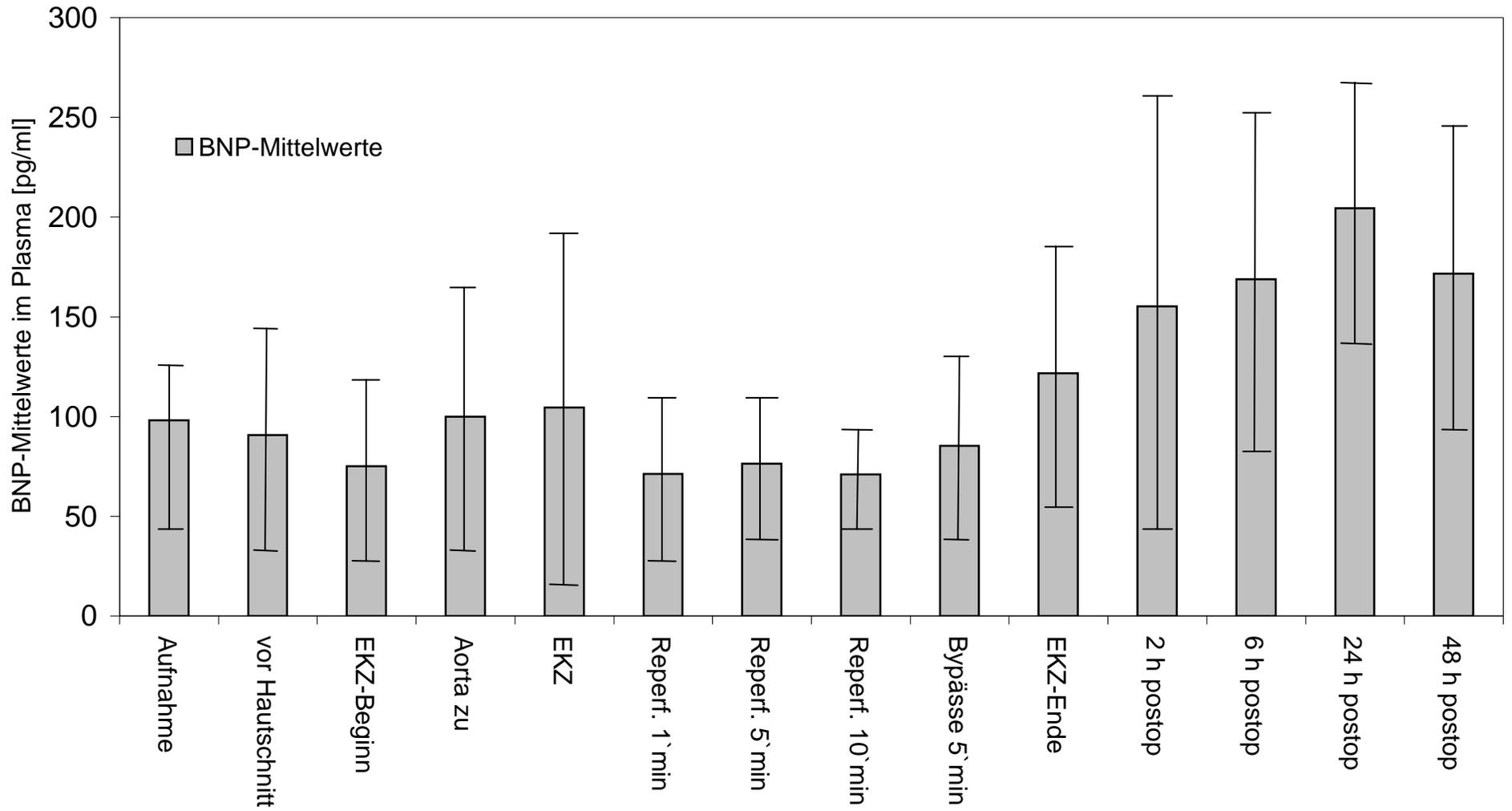
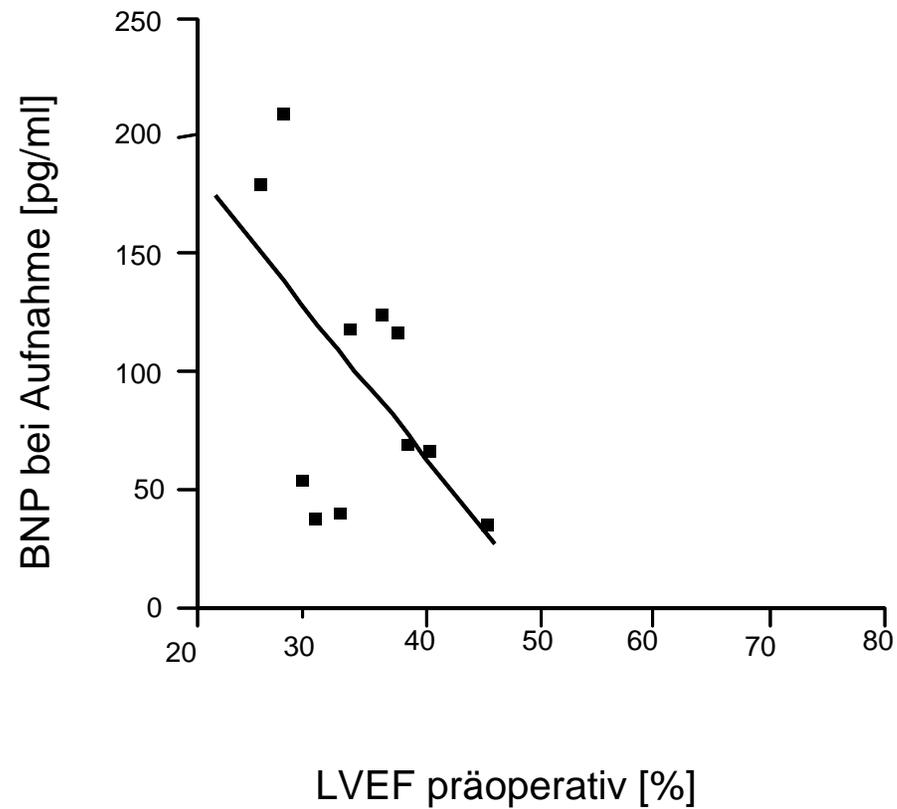
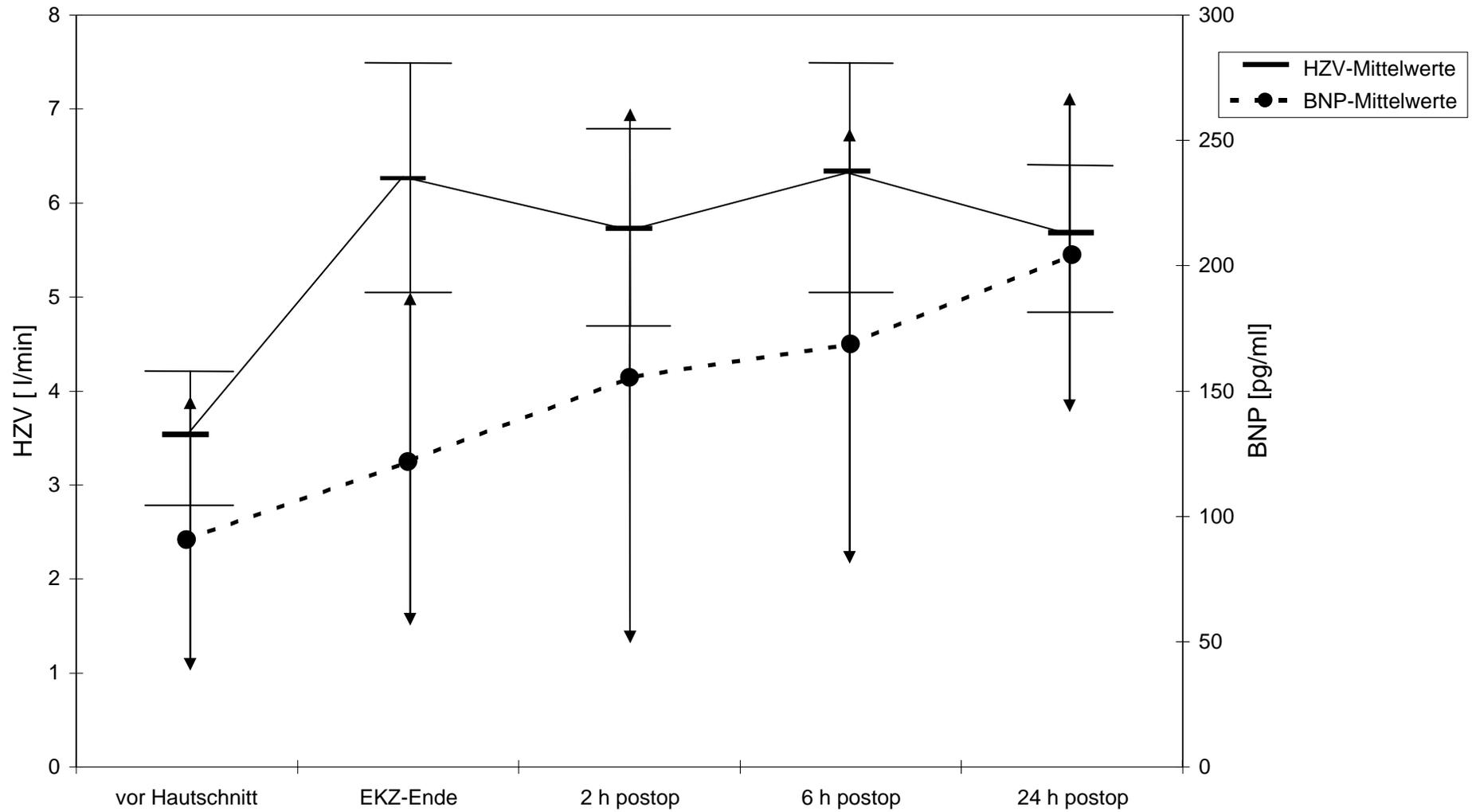


Abb.2 BNP bei Aufnahme und präoperative LVEF.



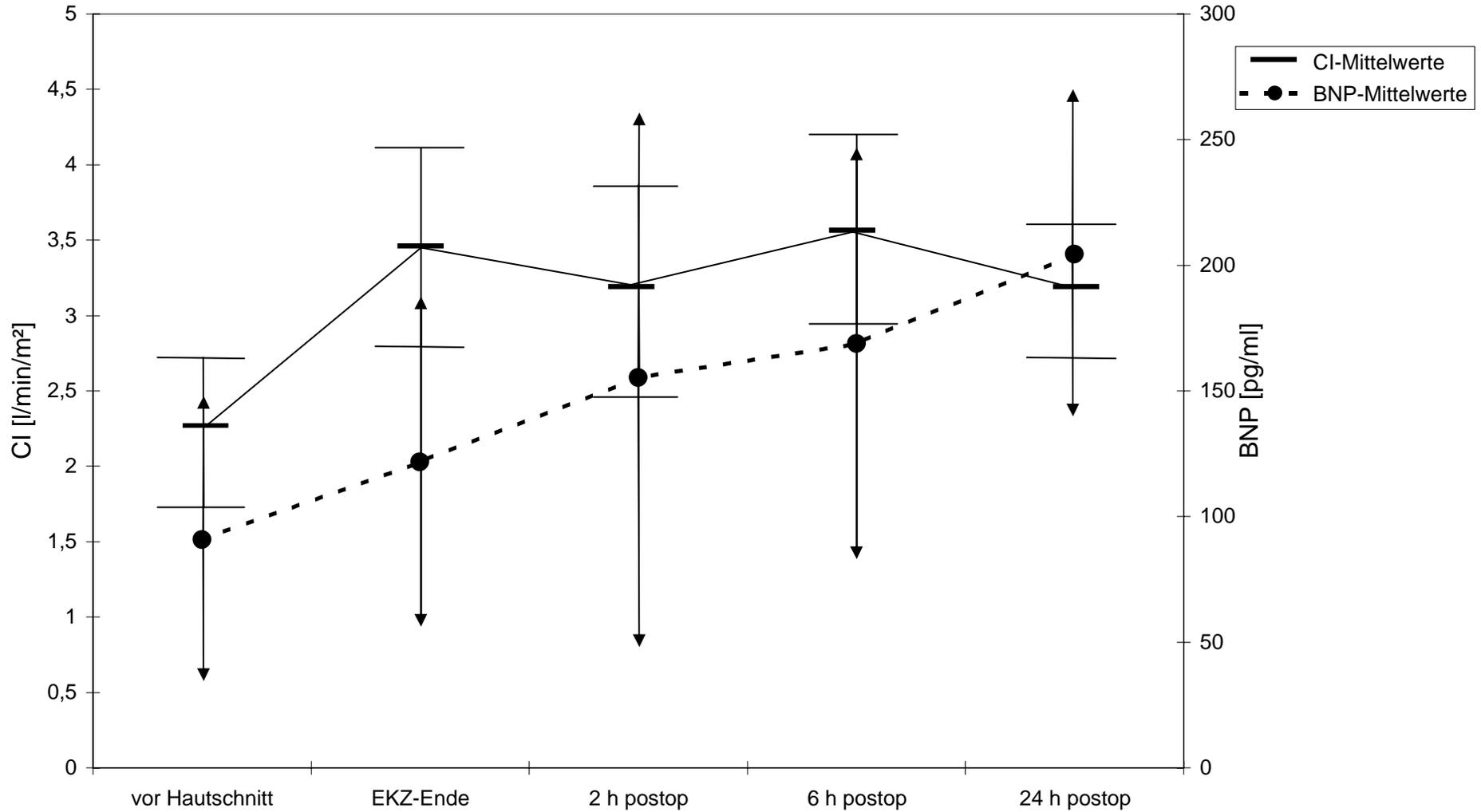
Statistischer Zusammenhang der präoperativen LVEF mit den BNP-Werten nach Aufnahme.
Korrelationskoeffizient nach Pearson: $r = -0,78$ ($p = 0,013$).

Abbildung 3: HZV-Mittelwerte und BNP-Mittelwerte mit Konfidenzintervallen.



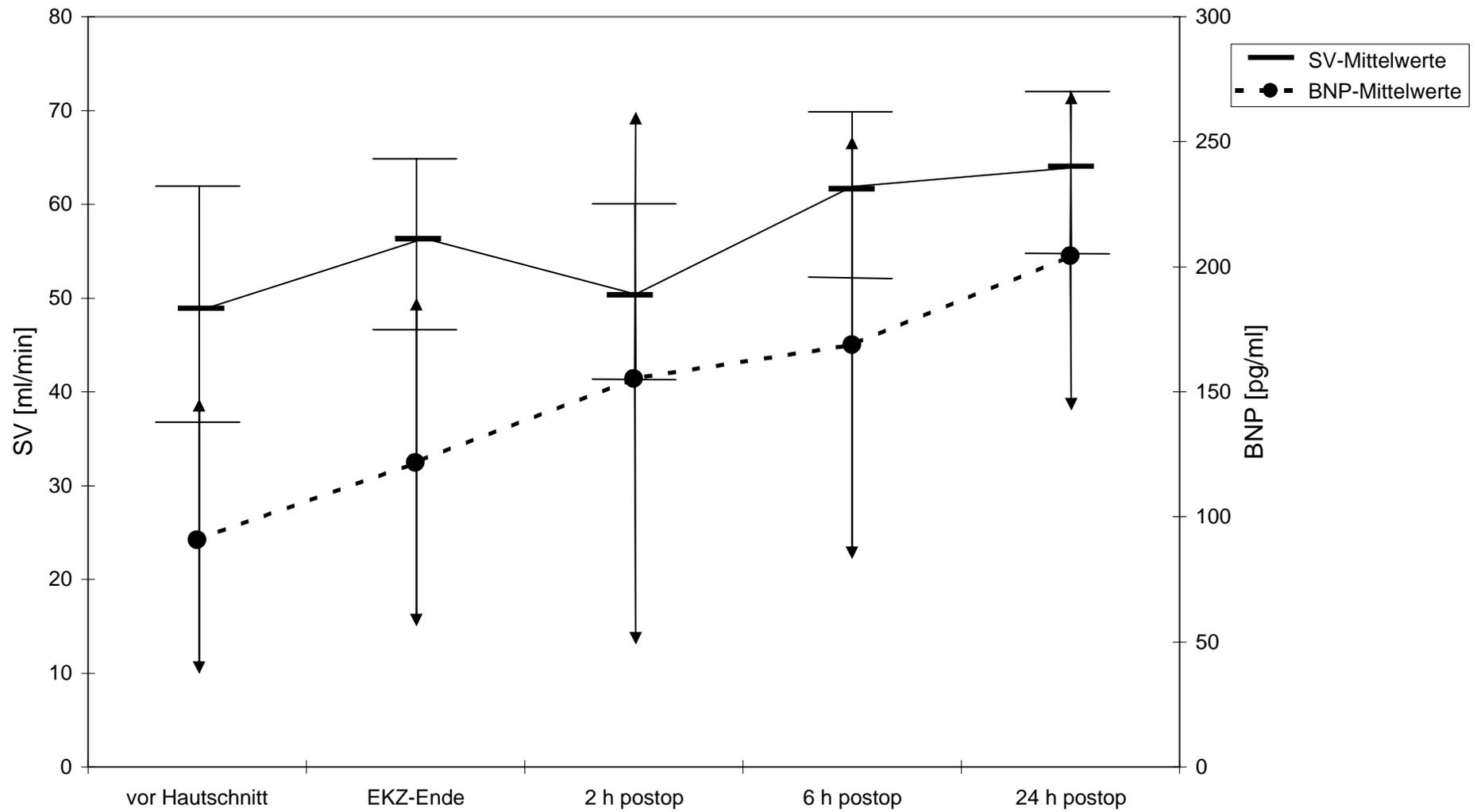
Anmerkung: Antennen: Konfidenzintervall von HZV, Pfeile: Konfidenzintervall von BNP.

Abbildung 4: CI-Mittelwerte und BNP-Mittelwerte mit Konfidenzintervallen.



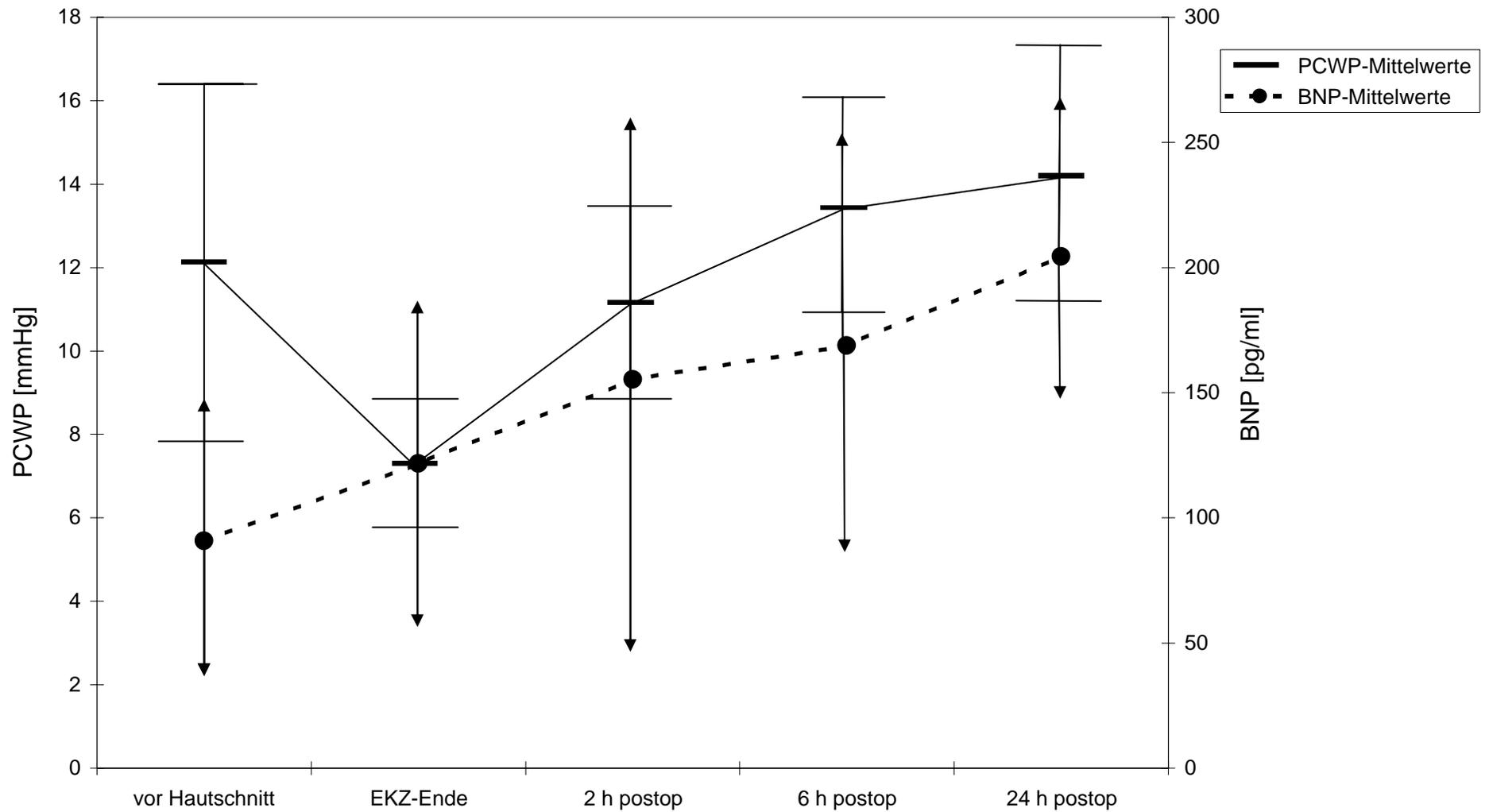
Anmerkung: Antennen: Konfidenzintervalle von CI, Pfeile: Konfidenzintervalle von BNP.

Abbildung 5: SV-Mittelwerte und BNP-Mittelwerte mit Konfidenzintervallen.



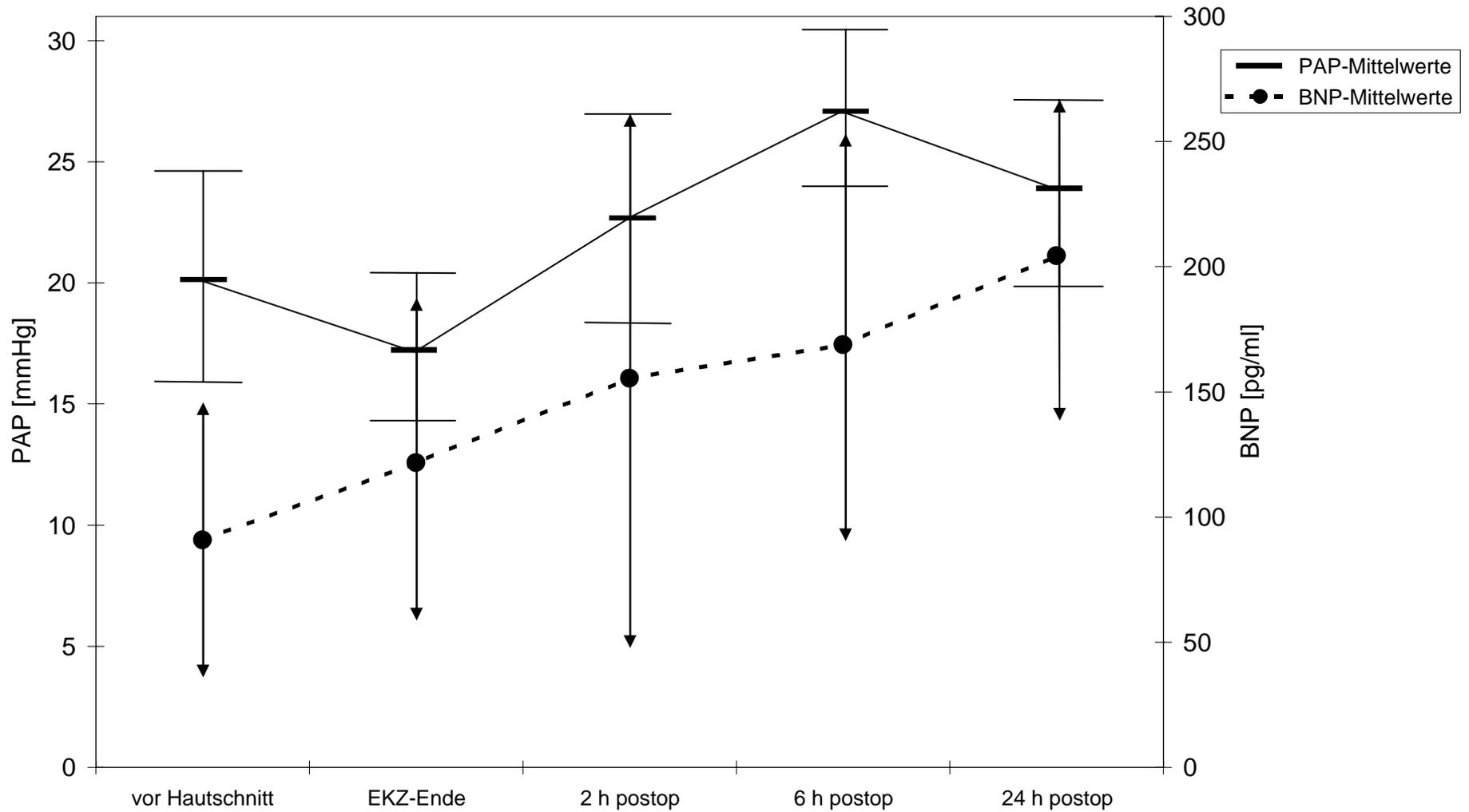
Anmerkung: Antennen: Konfidenzintervalle von SV, Pfeile: Konfidenzintervalle von BNP.

Abbildung 6: PCWP-Mittelwerte und BNP-Mittelwerte mit Konfidenzintervallen.



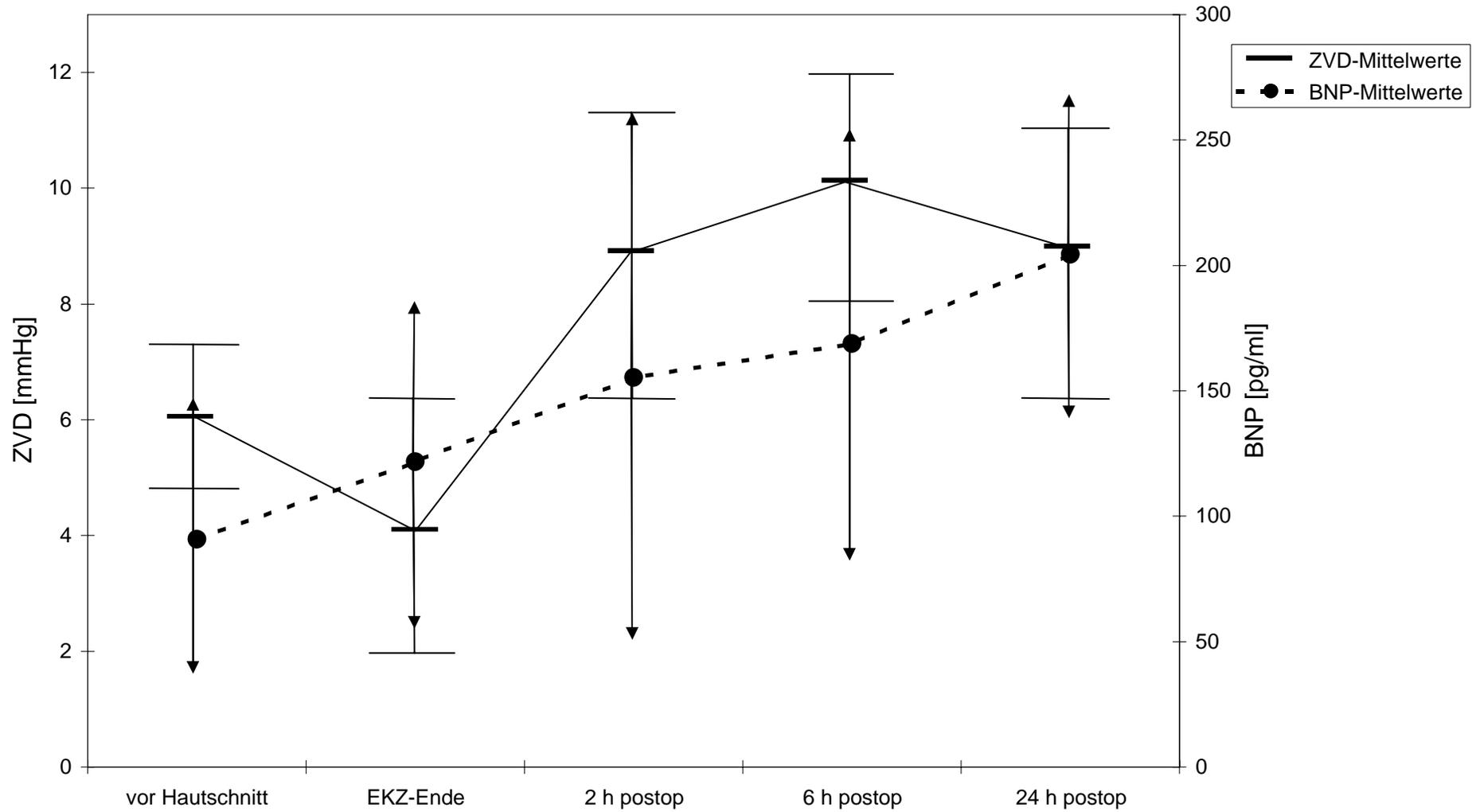
Anmerkung: Antennen: Konfidenzintervalle von PCWP, Pfeile: Konfidenzintervalle von BNP.

Abbildung 7: PAP-Mittelwerte und BNP-Mittelwerte mit Konfidenzintervallen



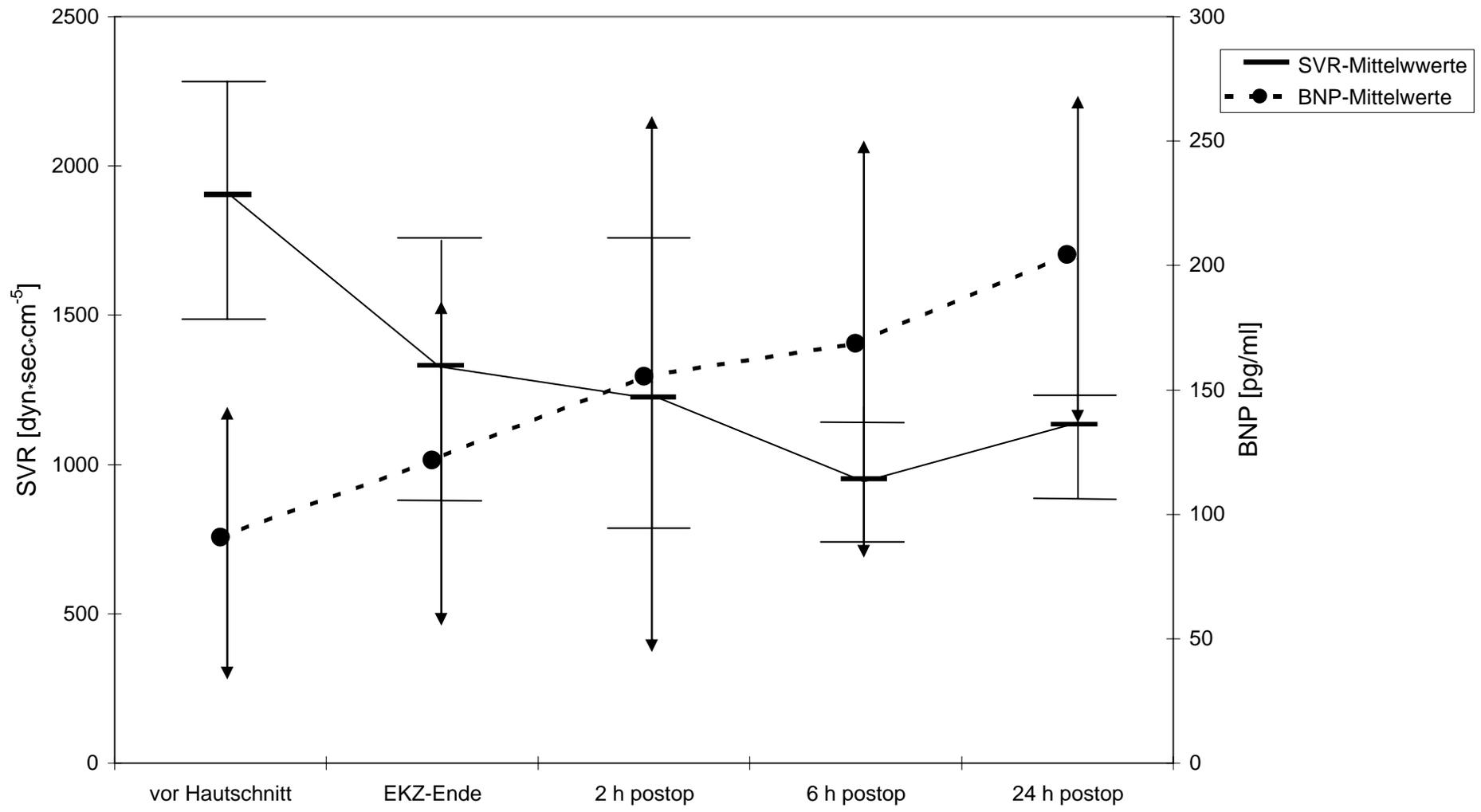
Anmerkung: Antennen: Konfidenzintervalle von PAP, Pfeile: Konfidenzintervalle von BNP.

Abbildung 8: ZVD-Mittelwerte und BNP-Mittelwerte mit Konfidenzintervallen.



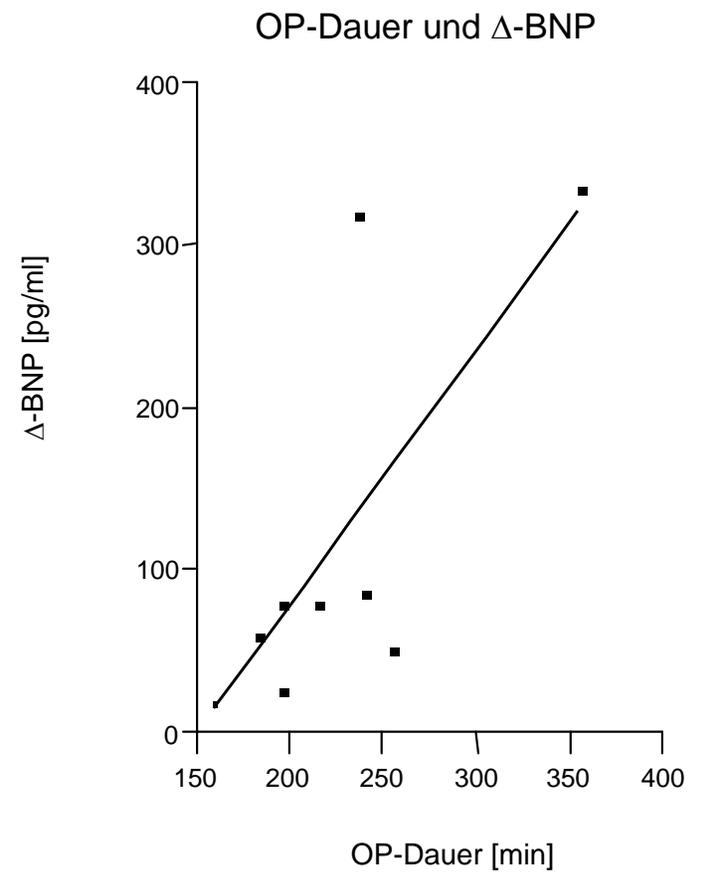
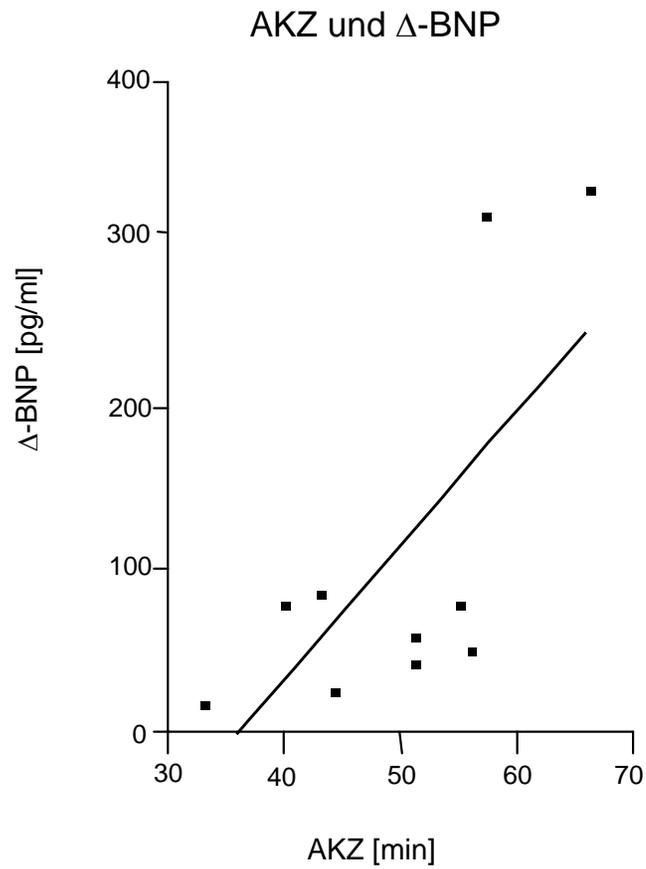
Anmerkung: Antennen: Konfidenzintervall von ZVD, Pfeile: Konfidenzintervall von BNP.

Abbildung 9: SVR-Mittelwerte und BNP-Mittelwerte mit Konfidenzintervallen.



Anmerkung: Antennen: Konfidenzintervalle von SVR, Pfeile: Konfidenzintervalle von BNP.

Abbildung 10: Zusammenhang von Δ -BNP mit der AKZ und der OP-Dauer



Anhang 2

(Literaturverzeichnis)

1. Kisch B. Electron microscopy of the heart. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112.
2. Henry JP, Gauer OH. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ.Res.* 1956;4:85.
3. de Bold AJ. Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science* 230, 767-770. 1985.
4. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998;135:914-23.
5. Sudoh T, Kangawa K., Minamino, N., and Matsuo, H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332, 78-81. 1988.
6. Kambayashi Y., Nakao K., Itoh H., and Hosoda K. Isolation and sequence determination of rat cardiac natriuretic peptide. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 163, 233-240. 30-8-0089.
7. Yoshibayashi M, Saito S, Nakao K. Brain natriuretic peptide versus atrial natriuretic peptide-physiological and pathophysiological significance in children and adults: a review. *Eur J Endocrinol* 1996;265-68.
8. Mukoyama M., Nakao K., Hosoda K., Shin-ichi S. , Saito N. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 87, 1402-1412. 1991.
9. Yandle TG, Richards AM, Gilbert A, Fisher S, Holmes S, Espiner EA. Assay of brain natriuretic peptide (BNP) in human plasma: evidence for high molecular weight BNP as a major plasma component in heart failure. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1993;76:832-38.
10. Chen HH, Burnett JC. C-type natriuretic peptide: The endothelial component of the natriuretic peptide system. *J. Cardiovasc. Pharm.* 1998;32 Suppl. 3:S22-S28.

11. Lee SJ, Kim SZ, Cui X, Kim SH, Lee KS, Chung YJ *et al.* C-type natriuretic peptide inhibits ANP secretion and atrial dynamics in perfused atria: NPR-B-cGMP signaling. *Am J Physiol Heart and Circ Physiol* 2000;278:H208-H221 .
12. Haug C, Metzele A, Kochs M, Hombach V, Grunert A. Plasma brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide concentrations correlate with left ventricular end-diastolic pressure. *Clin.Cardiol.* 1993;16:553-57.
13. Tanaka T, Hasegawa K, Fujita M, Tamaki SI, Yamazato A, Kihara Y *et al.* Marked elevation of brain natriuretic peptide levels in pericardial fluid is closely associated with left ventricular dysfunction. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1998;31:399-403.
14. Ationu A, Singer DR, Smith A, Elliott M, Burch M, Carter ND. Studies of cardiopulmonary bypass in children: implications for the regulation of brain natriuretic peptide. *Cardiovasc.Res.* 1993;27:1538-41.
15. Mair P, Mair J, Bleier J, Hormann C, Balogh D, Puschendorf B. Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin.Chim.Acta* 1997;261:57-68.
16. Ationu A, Burch M, Elliott M, Carter N. Brain natriuretic peptide and fluid volume homeostasis--studies during cardiopulmonary bypass surgery. *Clin.Auton.Res.* 1993;3:275-80.
17. Thibault G., Amiri F., and Garcia R. Regulation of natriuretic peptide secretion by the heart. *Annu.Rev.Physiol.* (61), 193-217. 1999.
18. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M *et al.* Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203.
19. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. The role of the circulation in processing pro-brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997;18:1475-81.

20. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y *et al.* Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-64.
21. Clerico A, Iervasi G, Del CM, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M *et al.* Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J.Endocrinol.Invest.* 1998;21:170-79.
22. Maisel A. B-type natriuretic peptide levels: A potential novel "white count" for congestive heart failure. *J Cardiac Failure* 7(2). 2001.
23. Jensen KT, Carstens J, Ivarsen P, Pedersen EB. A new, fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. *Scand.J.Clin.Lab.Invest.* 1997;57:529-40.
24. de Bold AJ, Bruneau BG, Kuroski-de BM. Mechanical and neuroendocrine regulation of the endocrine heart. *Cardiovasc.Res.* 1996;31:7-18.
25. Ogawa T, Vatta M, Bruneau BG, de Bold AJ. Characterization of natriuretic peptide production by adult heart atria. *Am J Physiol Heart and Circ Physiol* 1999;45:H1977-H1986.
26. Wiese S., Breyer T., Dragu A., Wakili R., Burkhard T., Schmidt-Schweda S., Füchtbauer E.-M., Dohrmann U., Beyersdorf F., Radicke D., and Holubarsch C. J. F. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium. *Circulation* 26(102), 3074-3079. 2000.
27. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M *et al.* Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-69.
28. Yoshimura M, Yasue H, Morita E, Sakaino N, Jougasaki M, Kurose M *et al.* Hemodynamic, renal, and hormonal responses to brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991;84:1581-88.

29. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. 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.* 1996;77:828-31.
30. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M, Hense HW, Heid IM, Muders F *et al.* Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population. *J. Hypertens.* 2000;18:1121-28.
31. Yamamoto K, Burnett-JC J, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y *et al.* Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy [see comments]. *Hypertension* 1996;28:988-94.
32. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE *et al.* Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1997;351:9-13.
33. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW *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* 1996;93:1963-69.
34. Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H *et al.* Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J* 1996;132:101-07.
35. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa E, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, and Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 88, 82-91. 1-7-1993.
36. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology* 1994;85:334-40.

37. Nagaya N, Nishikimi T, Goto Y, Miyao Y, Kobayashi Y, Morii I *et al.* Plasma brain natriuretic peptide is a biochemical marker for the prediction of progressive ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;135:21-28.
38. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H, Hiramori K. Plasma brain natriuretic peptide concentrations predict survival after acute myocardial infarction. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1996;27:1656-61.
39. Geny B, Hardy H, Lonsdorfer J, Eisenmann B, Haberey P, Piquard F. Enhanced natriuretic response to neutral endopeptidase inhibition in heart-transplant recipients. *Hypertension* 1999;33:969-74.
40. Lazzeri C, Franchi F, Porciani C, Fronzaroli C, Casini RV, De FM *et al.* Systemic hemodynamics and renal function during brain natriuretic peptide infusion in patients with essential hypertension. *Am.J.Hypertens.* 1995;8:799-807.
41. Hunt PJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C, Nicholls MG. Interactions of atrial and brain natriuretic peptides at pathophysiological levels in normal men. *Am.J.Physiol.* 1995;269:R1397-R1403.
42. Zellner C, Protter AA, Ko E, Pothireddy MR, DeMarco T, Hutchison SJ *et al.* Coronary vasodilator effects of BNP: mechanisms of action in coronary conductance and resistance arteries. *Am J Physiol Heart and Circ Physiol* 1999;45:H1049-H1057.
43. Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T, Omura T, Yokohama H, Ohnishi M *et al.* Vasorelaxing effects of atrial and brain natriuretic peptides on coronary circulation in heart failure. *Am.J Physiol.* 1999;276:H1935-H1942.
44. Riegger GA, Muders F, Luchner A. [Neurohumoral regulation in heart failure]. *Z.Kardiol.* 1996;85 Suppl 6:205-10.
45. Tuinenburg AE, Brundel BJ, Van GI, Henning RH, Van-Den BM, Driessen C *et al.* Gene expression of the natriuretic peptide system in atrial tissue of patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *J Cardiovasc.Electrophysiol.* 1999;10:827-35.

46. Mukoyama M, Nakao K, Obata K, Jougasaki M, Yoshimura M, Morita E *et al.* Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 1991;180:431-36.
47. Darbar D, Davidson NC, Gillespie N, Choy AM, Lang CC, Shyr Y *et al.* Diagnostic value of B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute myocardial infarction. *Am.J.Cardiol.* 1996;78:284-87.
48. Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Frampton C. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1993;76:91-96.
49. La VG, Fronzaroli C, Lazzeri C, Porciani C, Bandinelli R, Vena S *et al.* Cardiovascular and renal effects of low dose brain natriuretic peptide infusion in man. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1994;78:1166-71.
50. Hunt PJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM, Yandle TG. Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1996;81:3871-76.
51. Yasue H, Yoshimura M. Natriuretic peptides in the treatment of heart failure. *J.Card.Fail.* 1996;2:S277-S285.
52. Lazzeri C, La Villa G, Bisi G, Boddi V, Messeri G, Strazzulla G *et al.* Cardiovascular function during brain natriuretic peptide infusion in man. *Cardiology* 1995;86:396-401.
53. Lainchbury JG, Richards AM, Nicholls MG, Hunt PJ, Ikram H, Espiner EA *et al.* The effects of pathophysiological increments in brain natriuretic peptide in left ventricular systolic dysfunction. *Hypertension* 1997;30:398-404.
54. Grantham JA, Borgeson DD, Burnett-JC J. BNP: pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. *Am.J.Physiol.* 1997;272: R1077-R1083.

55. Hobbs RE, Miller LW, Bott SC, James KB, Rincon G, Grossbard EB. Hemodynamic effects of a single intravenous injection of synthetic human brain natriuretic peptide in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am.J.Cardiol.* 1996;78:896-901.
56. Lang CC, Motwani J., Coutie W, Struthers AD. Influence of candoxatril on plasma natriuretic peptide in heart failure. *Lancet* 1991;338:255.
57. Lainchbury JG, Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Yandle TG. Brain natriuretic peptide and neutral endopeptidase inhibition in left ventricular impairment. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:723-29.
58. Richards AM, Crozier IG, Yandle T, Espiner E, Ikram H, Nicholls DP. Brain natriuretic factor: regional plasma concentrations and correlations with hemodynamic state in cardiac disease. *Br.Heart J.* 1993;414-17.
59. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Akioka K, Ikeda M, Takeda T. Pulmonary arterial brain natriuretic peptide concentration and cardiopulmonary hemodynamics during exercise in patients with essential hypertension. *Metabolism* 1992;41:1273-75.
60. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S *et al.* Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J.Am.Coll.Cardiol.* 1998;31:202-08.
61. Omiya K, Tanabe K, Samejima H, Suzuki N, Yokoyama Y, Yamamoto A *et al.* [Efficacy of increase of cardiac index during exercise in the chronic phase of various cardiovascular diseases: evaluation by exercise tolerance and brain natriuretic peptide]. *J.Cardiol.* 1997;29:149-56.
62. Morimoto K, Mori T, Ishiguro S, Matsuda N, Hara Y, Kuroda H. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Surg.Today* 1998; 28:23-29.

63. Morimoto A, Ishiguro S, and Kuroda H. Release of Brain natriuretic peptide during the perioperative period of cardiac surgery. *Yonago Acta medica* (40), 1-11. 1997.
64. Hata M, Masato O, Cho S, Narata M, Hata H, Inoue T *et al.* [A correlation between atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and perioperative cardiac and renal functions in open heart surgery]. *Nippon.Kyobu.Geka.Gakkai.Zasshi.* 1997;45:1797-802.
65. Muders F, Kromer EP, Griese DP, Pfeifer M, Hense HW, Riegger GA *et al.* Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997;134:442-49.
66. Omland T, Aakvaag A, Vik MH. [Cardiac natriuretic peptides as markers of left ventricular dysfunction]. *Tidsskr.Nor.Laegeforen.* 1997;117:943-48.
67. Yamada Y, Goto J, Yokota M. Brain natriuretic peptide is a sensitive indicator of impaired left-ventricular function in elderly patients with cardiovascular disease. *Cardiology* 1997;88:401-07.
68. Chello M, Mastroroberto P, Perticone F, Cirillo F, Bevacqua E, Olivito S and Covino E. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicator of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* (20), 140-146. 2001.
69. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG *et al.* Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1921-29.
70. Suzuki T, Yamaoki K, Nakajima O, Yamazaki T, Yamada Y, Akioka H *et al.* Screening for cardiac dysfunction in asymptomatic patients by measuring B-type natriuretic peptide levels. *Jpn. Heart J.* 2000;41:205-14.
71. Hayabuchi Y, Matsuoka S, Kuroda Y. Plasma concentrations of atrial and brain natriuretic peptides and cyclic guanosine monophosphate in response to dobutamine infusion in patients with surgically repaired tetralogy of fallot. *Ped Cardiol.* 1999;20:343-50.

72. Roqueta MC, Sabate A. Specificity of CK-MB enzyme in the diagnosis of AMI in the postoperative period following non-cardiac surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1995;42 (1):3-8.
73. Bleifeld W, Mathey D. Evaluation of myocardial damage in patients undergoing coronary-artery bypass procedures with halothane-N₂O anesthesia and ajuvants. *Anesth.Analg.* 1977;56 (4):556-63.
74. La Villa G, Lazzeri C, Fronzaroli C, Franchi F, Gentilini P. [Brain natriuretic peptide]. *Ann.Ital.Med.Int.* 1995;10:233-41.
75. Pemberton CJ, Johnson ML, Yandle TG, Espiner EA. Deconvolution analysis of cardiac natriuretic peptides during acute volume overload. *Hypertension* 2000;36:355-59.
76. Hara Y, Hamada M, Shigematsu Y, Suzuki M, Kodama K, Kuwahara T *et al.* Effect of beta-blocker on left ventricular function and natriuretic peptides in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Jpn. Circ. J.* 2000; 64:365-69.
77. Seghaye M-C, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Détruit H, Bosson C *et al.* Endogenous nitric oxide production and atrial natriuretic peptide biological activity in infants undergoing cardiac operations. *J.Crit.Care* 1997;25:1063-67.
78. Bruneau BG, Piazza LA, de Bold A. BNP gene expression is specifically modulated by stretch and ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am.J.Physiol.* 1997;273:H2678-H2686.

Anhang 3

(Abkürzungsverzeichnis)

ANP	atrial natriuretic peptide
ACE	angiotensin converting enzyme
AKZ	Dauer der Aortenabklemmung
ACT	activated clotting time
BNP	brain natriuretic peptide
CGMP	cyclisches Guanosyl-Monophosphat
CI	cardiac index
CK	Kreatinphosphokinase
CK-MB	Kreatinphosphokinase, Herzmuskeltyp
CNP	c-type natriuretic peptide
EDTA	Ethylen-Diamin-Tetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	extrakorporale Zirkulation
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	intravenös
KCl	Kaliumchlorid
LVEDP	left ventricular enddiastolic pressure = linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEF	left ventricular ejection fraction = linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP	middle arterial pressure = arterieller Mitteldruck
m-RNA	messenger- Ribonukleinsäure
NEP	neutrale Endopeptidase
NP	natriuretische Peptide
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PAP	pulmonary artery pressure = pulmonalarterieller Druck
PCWP	pulmonary artery wedge pressure = pulmonalarterieller Verschlußdruck

RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RIA	Radioimmunoassay
SV	stroke volume = Schlagvolumen
SVI	stroke volume index = Schlagvolumenindex
SVR	systemic vascular resistance = systemischer Gefäß- widerstand

Anhang 4

(Lebenslauf)

Persönliche Daten

Name: Melanie Kofler
 Geboren: 22.Jul.1972 in Biberach
 Eltern / Geschwister: viertes Kind der Brigitte Kofler, geb. Zell
 und des Hans-Peter Kofler, Systemanalytiker
 Familienstand: ledig
 Kinder: Sohn Felix Jonathan Kofler, geb. am 21.Dez.1999
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Konfession: katholisch

Schulbesuch

1979-1983: Grundschule in Eberhardzell
 1983-1992: Pestalozzi-Gymnasium in Biberach
 17. Jun.1992: Ablegung der allgemeinen Hochschulreife

Studium

Jan.-März 1993: Pflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Biberach
 SS 1993: Beginn des Medizinstudiums an der Universität
 Tübingen
 31. März 1995: Ärztliche Vorprüfung
 SS 1995: Aufnahme der Tätigkeit als Pflegehelferin in der Klinik für
 Thorax,- Herz- und Gefäßchirurgie der Universität Tübingen
 15. April 1996: 1. Staatsexamen
 WS 1997/98: Beginn der Dissertation in der Klinik für Thorax,- Herz- und
 Gefäßchirurgie bei Herrn Prof. Dr. G. Ziemer
 24. März 1999: 2. Staatsexamen
 26. April 1999: Beginn des praktischen Jahres in der Klinik für
 Allgemeinchirurgie der Universität Tübingen
 Dez.1999- Aug.2000: Unterbrechung des praktischen Jahres wegen
 Schwangerschaft und Geburt
 Aug.2000- Dez.2000 Fortsetzung und Beendigung des praktischen Jahres
 10. Mai 2001: 3. Staatsexamen

Berufliche Weiterbildung

Jan.2003- Dez.2003: AiP in der Klinik für Thorax,- Herz- und Gefäßchirurgie im
 Rahmen der Weiterbildung zum Facharzt für
 Allgemeinmedizin.

Mein Dank gilt

Herrn Prof. Dr. med. G. Ziemer (ärztlicher Direktor der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie) für die Themenstellung, sowie den Teams der Stationen A 6 West und A 6 Nord für die immer freundliche Unterstützung. Weiterhin danke ich Herrn Dr. rer. nat. H.P. Wendel und dem Laborteam der THG für den Beistand bei der Laborarbeit, sowie Herrn Dr. med. L. Häberle und Frau Dr. med. S. Weinbrenner aus der Abteilung für Anästhesiologie für die kooperative Zusammenarbeit. Ganz besonders danken möchte ich auch Herrn Storf, der mir immer zur Seite stand, sowie Frau Dr. B. Pietsch-Breitfeld vom Institut für medizinische Informationsverarbeitung, die in allen statistischen Fragen eine große Hilfe war. Am meisten danke ich meiner Betreuerin Frau Dr. med. Dorothee Bail, die mich in den letzten Jahren immer unterstützt, beraten und mir weitergeholfen hat. Ohne sie wäre diese Arbeit niemals zustande gekommen.