

# Fachinformation

## Kardiale natriuretische Peptide

### 1. Biochemie

Die Natriuretischen Peptide (NP), zu denen ANP (*atrial natriuretic peptide*), BNP (*brain natriuretic peptide*, *B-type natriuretic peptide*), CNP (*C-type natriuretic peptide*), Urodilatin und das erst kürzlich entdeckte DNP (*dendroaspis natriuretic peptide*; *D-type natriuretic peptide*) zählen, sind die wichtigsten Gegenspieler des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Ihre Hauptfunktion besteht in der

Reduktion des Plasmavolumens und der Senkung des Blutdrucks, um das Herz vor einer übermäßigen Volumen- und Druckbelastung zu schützen.

Die strukturell sehr ähnlichen, relativ kleinen Natriuretischen Peptide (22-32 Aminosäuren) werden von verschiedenen Genen kodiert. Sie enthalten alle einen Peptidring aus 17 Aminosäuren, der für ihre Hormonwirkung essentiell ist (Abb. 1).

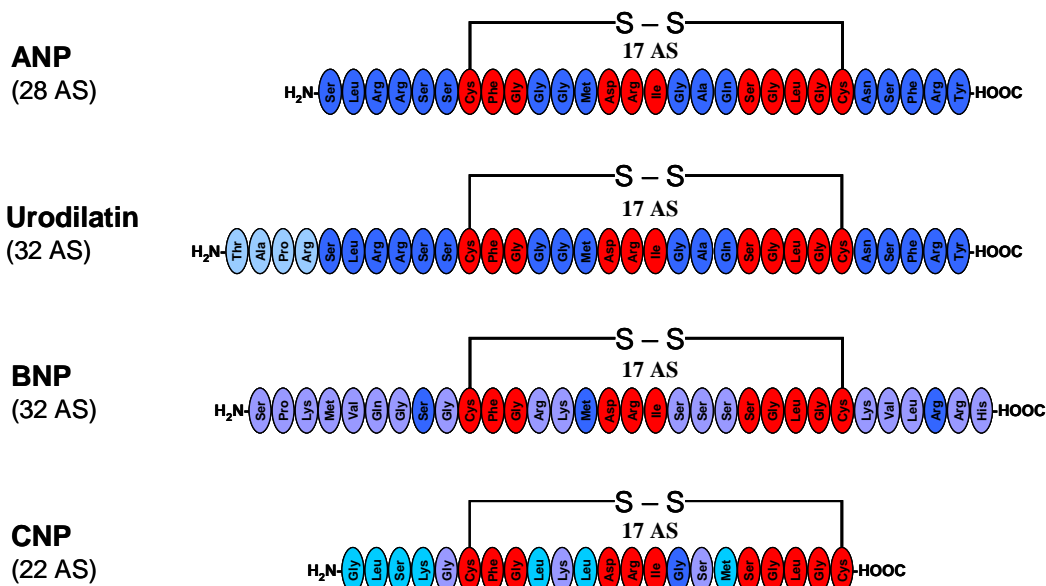


Abb. 1 Struktur der Natriuretischen Peptide

Über diesen Peptidring binden sie an spezifische Zellrezeptoren, um entweder ihre physiologischen Effekte auszulösen oder aber intrazellulär abgebaut zu werden. Bisher konnten 3 verschiedene Rezeptoren für Natriuretische Peptide kloniert und charakterisiert werden: NPR (*natriuretic peptide receptor*)-A, NPR-B und NPR-C (Abb. 2).

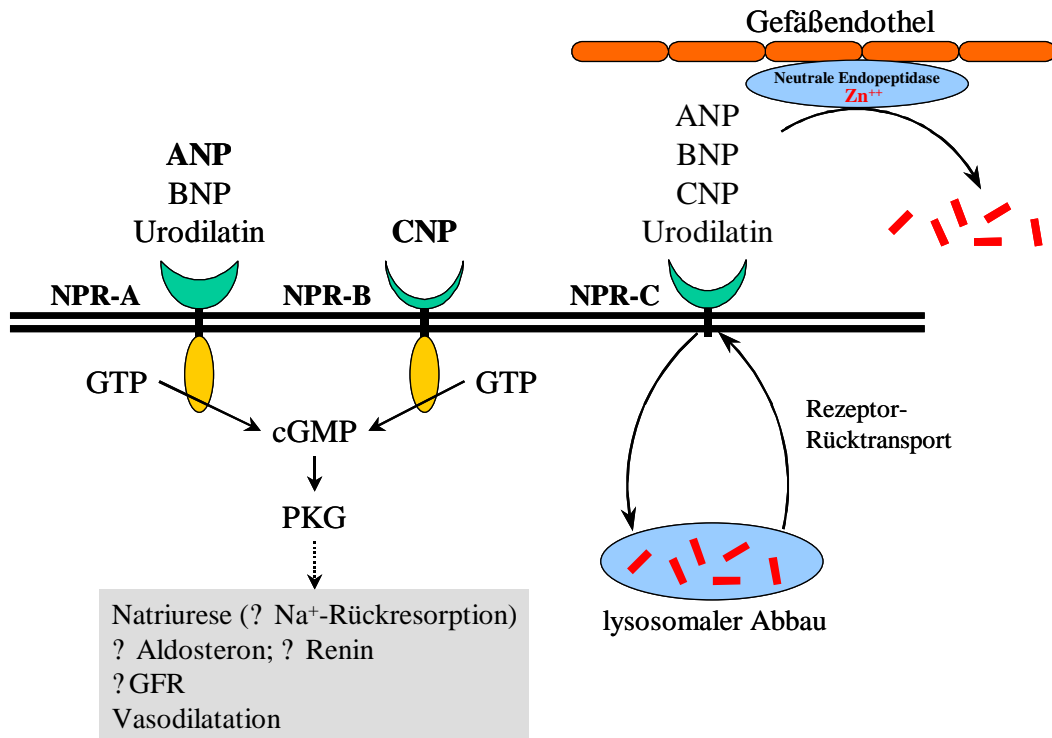
NPR-A kommt hauptsächlich in den Endothelien der großen Gefäße sowie in Nebenniere und Niere vor und bindet spezifisch ANP und BNP, während NPR-B vorwiegend im Gehirn lokalisiert ist und spezifisch CNP bindet. Die Rezeptoren NPR-A und NPR-B sind transmembranäre Proteine mit einer extrazellulären Bindungsstelle für die Natriuretischen Peptide und einer intrazellulären Guanylatzyklase, die nach Ligandbindung aktiviert wird. Dies führt zu einer vermehrten Bildung von cGMP (*cyclic guanosine-monophosphate*) als second messenger, was wiederum eine cGMP-abhängige Proteinkinase (PKG) aktiviert, die dann die Aktivität spezifischer Protein durch

Phosphorylierung am Serin oder Threonin reguliert. In Abhängigkeit von den Zielzellen resultiert eine **verstärkte Natriurese** (Hemmung der tubulären Na<sup>+</sup>-Rückresorption durch Hemmung der apikalen Na<sup>+</sup>-Kanäle und der basolateralen Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase), eine **Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate** (Dilatation der afferenten und Konstriktion der efferenten Gefäße), eine **Hemmung der Aldosteronfreisetzung** in der Nebennierenrinde, eine **Hemmung der Renin-Sekretion** und eine allgemeine **Vasodilatation** (Hemmung der Endothelin-Freisetzung). Darüber hinaus üben die Natriuretischen Peptide eine antiproliferative, eine antihypertrophe und antimitogene Aktivität auf das kardiovaskuläre System aus.

Dem vorwiegend in der Niere gefundenen Rezeptor NPR-C fehlt der intrazelluläre katalytische Schwanz. Er fungiert als Clearance-Rezeptor, der die Natriuretischen Peptide endozytiert und dem lysosomalen Abbau zuführt, wobei er selbst wieder zur Zellmembran zurück transportiert wird.

Neben dem rezeptorvermittelten Abbau werden die Natriuretischen Peptide auch durch die membrangebundene, extrazellulär ausgerichtete, Zink-abhängige NEP (*neutral endopeptidase*) abgebaut, die hauptsächlich in Niere, Lunge und Gefäßendothelzellen vorhanden ist. Über diese beiden Mechanismen erfolgt eine relativ schnelle Elimination der Natriuretischen Peptide aus dem Plasma. Wegen unterschiedlicher Affinitäten zum Clearance-Rezeptor und zur NEP ist allerdings die

biologischen Halbwertszeit des BNP (20 min) 7mal größer als die des ANP (3 min). Eine Hemmung der Neutralen Endopeptidase kann möglicherweise von therapeutischem Nutzen sein. Vasopeptidase-Inhibitoren (Omapatrilat), die sowohl die Neutrale Endopeptidase als auch das ACE (*angiotensin-converting enzyme*) hemmen, erwiesen sich in ersten Studien als recht vielversprechend, da sie eine deutlich bessere kardioprotektive Wirkung hatten als reine ACE-Hemmer.



**Abb.2 Wirkungsmechanismus und Abbau der Natriuretischen Peptide**

Die am besten untersuchten Natriuretischen Peptide sind ANP und BNP. Beide Hormone binden am NPR-A-Rezeptor und nutzen den gleichen cGMP-PKG-Signaltransduktionsweg, so dass ihre natriuretische Potenz vergleichbar ist. Unter physiologischen Bedingungen ist ANP aber offenbar der Hauptregulator der Natriurese, da seine Plasmakonzentration ca. 6fach höher ist als die des BNP. Über die anderen Natriuretischen Peptide ist vergleichsweise wenig bekannt.

**ANP** (Synonym ANF (*atrial natriuretic factor*); 1981entdeckt) wird im adulten, normalen Herzen fast ausschließlich von den Kardiomyozyten des Atriums synthetisiert. Die hohe Expression in den Ventrikeln während der Fetalperiode wird innerhalb der ersten postnatalen Wochen abgeschaltet. Bei Ventrikel-Hypertrophie kann es aber auch im adulten Herzen erneut zur Expression gebracht werden.

Die Biosynthese erfolgt aus einem Prohormon (proANP), das nach Abspaltung eines Signalpeptids aus dem prä-proANP entsteht und in Granulae gespeichert wird (**Abb. 3**). Während der Freisetzung aus den Sekretionsvesikeln wird das proANP proteolytisch wahrscheinlich durch die

Serinprotease Corin in das C-terminale, physiologisch aktive Hormon (ANP) und das N-terminale Peptid (NT-proANP) gespalten. Von dem vollständigen NT-proANP (proANP<sub>1-98</sub>) können noch weitere Fragmente abgespalten werden, die ebenfalls physiologische Aktivität besitzen (proANP<sub>1-30</sub> = LANP (*long-acting natriuretic peptide*), proANP<sub>31-67</sub> = VD (*vessel dilator*), ANP<sub>79-98</sub> = KP (*kaliuretic peptide*). Die NT-proANPs bewirken eine Stimulierung der Natriurese über eine PGE<sub>2</sub>-vermittelte Hemmung der basolateralen Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Rezeptoren für die NT-proANPs wurden noch nicht beschrieben.

**BNP** wurde ursprünglich (1988) aus Hirnhomogenaten vom Schwein isoliert, was ihm seinen Namen einbrachte. Später zeigte sich, dass die Hauptquelle des BNP die Ventrikel des Herzens sind, wo es in 100fach höher Konzentration als im Gehirn vorliegt. Um Irritationen zu vermeiden, wird BNP deshalb auch häufig als B-Typ Natriuretisches Peptid bezeichnet. BNP wird konstitutiv im Atrium und im Ventrikel exprimiert, wobei die Hauptmenge wegen der größeren Muskelmasse aus den Ventrikeln stammt. Die Biosynthese erfolgt ähnlich

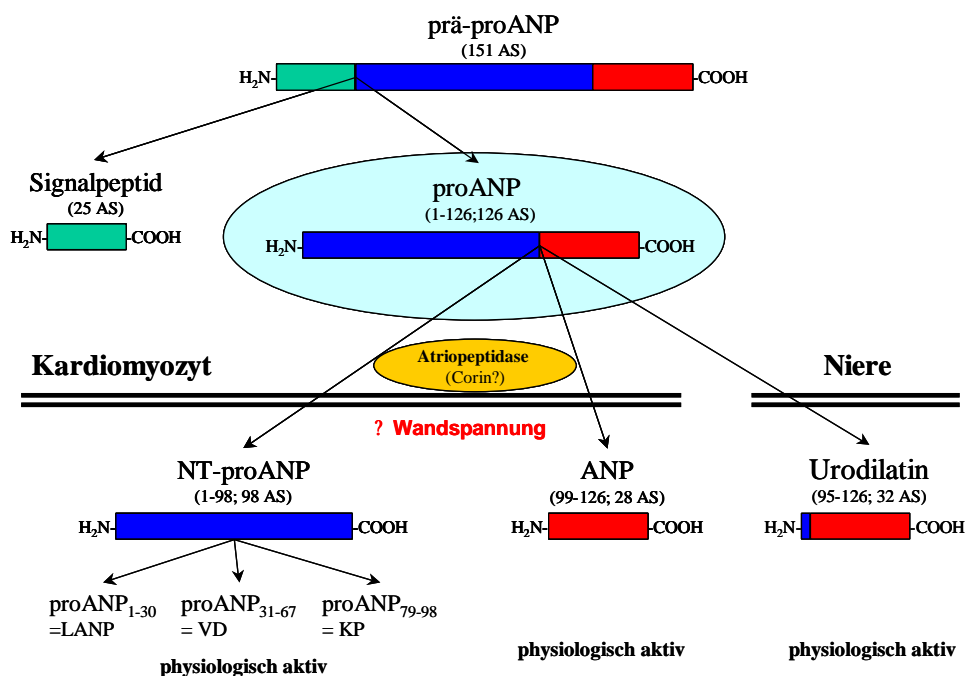
wie beim ANP durch proteolytische Spaltung des Prohormons proBNP in das C-terminale, physiologisch aktive BNP und das inaktive N-terminale proBNP (NT-proBNP), die beide in äquimolaren Mengen in die Blutzirkulation abgegeben werden (**Abb. 4**). Im Gegensatz zum proANP ist das proBNP aber nur in geringerem Umfang in Sekretionsvesikeln gespeichert. Die Regulation der BNP-Synthese und Sekretion findet hauptsächlich auf transkriptionaler und posttranskriptionaler (Beeinflussung der BNP-mRNA-Stabilität) Ebene statt. Die physiologischen Effekte des BNP sind konzentrationsabhängig. In geringeren Konzentrationen (1,5-3fache der normalen Plasmakonzentration) stimuliert BNP hauptsächlich die Natriurese und wirkt ähnlich wie das ANP, während bei höheren Konzentrationen (20fache der normalen Plasmakonzentration) eine Stimulierung des renalen Blutflusses und der GFR (*Glomeruläre Filtrationsrate*) im Vordergrund steht. BNP steht als rekombinantes humanes Peptid (Nesiritide) zur Behandlung der Herzinsuffizienz zur Verfügung.

**CNP** (1990 entdeckt) wird vornehmlich von Gefäßendothelzellen, Makrophagen und einigen Neuronen im ZNS aber auch lokal in der Niere produziert. Es ist wahrscheinlich das ancestrale natriuretische Peptid, da es auch bei primitiven Fischen gefunden wird. CNP reguliert im Unterschied zu ANP und BNP weniger die Natriurese, sondern vorwiegend den Gefäßtonus

(Vasodilatation). Es existiert in einer langen (53 Aminosäuren) und einer kurzen (22 Aminosäuren) Form, wobei die physiologisch aktivere kurze Form dem C-terminalen Ende der langen Form entspricht.

**Urodilatin** ist eine im humanen Urin entdeckte Prozessierungsvariante vom proANP, die am N-Terminus zusätzlich 4 Aminosäuren enthält (=ANP<sub>95-126</sub>). Es wird in den distalen Tubuluszellen der Niere synthetisiert und hemmt die tubuläre Na<sup>+</sup>-Rückresorption an der apikalen Membran. Da es im Gegensatz zu ANP und BNP resistent gegenüber der Neutralen Endopeptidase ist, wird es nur langsam abgebaut. Urodilatin ist möglicherweise für die physiologische Regulation der Na<sup>+</sup>-Ausscheidung wichtiger als die kardialen Natriuretischen Peptide.

**DNP** wurde ursprünglich (1992) aus dem Venom der Grünen Mamba (*Dendroaspis angusticeps*) isoliert und deshalb als Dendroaspis Natriuretic Peptide bezeichnet. Es besteht aus 38 AS und enthält ebenfalls einen Peptidring aus 17 Aminosäuren. Eine DNP-Immunreaktivität konnte auch im humanen Plasma und im Atrium nachgewiesen werden. Das humane Gen ist aber noch nicht kloniert und die genaue Peptidstruktur noch nicht aufgeklärt, so dass besser die Bezeichnung D-Typ Natriuretisches Peptid verwendet werden sollte. DNP hemmt die tubuläre Na<sup>+</sup>-Rückresorption über cGMP.



**Abb. 3** Synthese des ANP

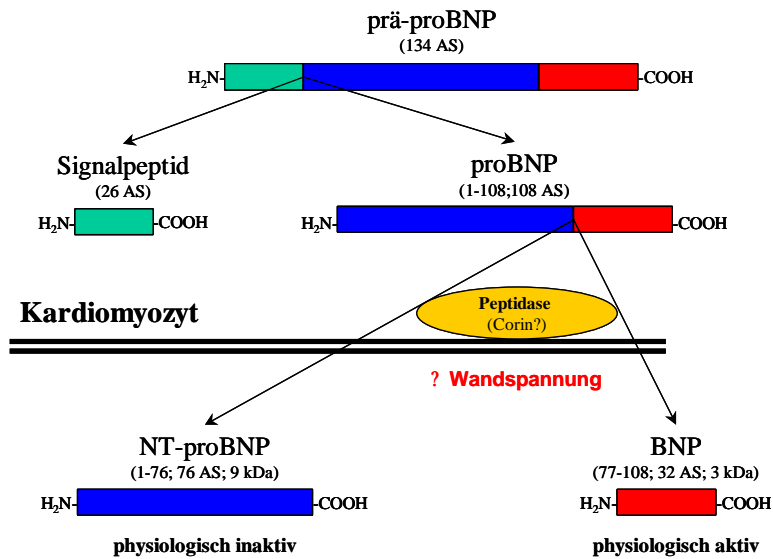


Abb. 4 Synthese des BNP

## 2. Pathobiochemie

Die mechanische Leistung des Herzens wird entscheidend durch Druck- und Volumenbelastung beeinflusst. Auf eine Erhöhung des Kammer- bzw. Aortendrucks (Nachlast) wie auch des enddiastolischen Volumens (Vorlast) reagiert das Herz im Sinne einer Kompensation zunächst mit einer **Hypertrophie**, so dass die Wandspannung gemäß der *LaPlace-Formel*:

$$\text{Wandspannung} \propto \frac{\text{Kammerdruck} \cdot \text{Kammerradius}}{\text{Wanddicke}}$$

annähernd konstant gehalten wird. Bei einem weiteren Anstieg der Nachlast reicht die Kontraktionskraft des Herzmuskels nicht mehr aus, um den Ventrikel vollständig zu entleeren, während eine exzessiv erhöhte Vorlast zu einer Überdehnung der Herzmuskelfasern jenseits ihrer optimalen Länge führt. Beides führt letztendlich zu einer Herzdehnung (vergrößerter Kammerradius) mit einer **Erhöhung der Wandspannung** und schließlich zum Übergang des kompensierten Zustandes in die Herzinsuffizienz.

Hypertrophie und erhöhte Wandspannung lösen in den Herzmuskelzellen gegenregulatorische Signale aus, die eine verstärkte Freisetzung Natriuretischer Peptide zum Zwecke einer Verminderung der Volumen- und Druck-

belastung bewirken (*Abb. 5*). Eine akute Belastung führt zu einer schnellen Sekretion der Natriuretischen Peptide ohne Stimulierung der Genexpression. Bei chronischer Belastung ist dagegen eine erhöhte Transkriptionsrate der NP-Gene in Atrium und Ventrikeln zu beobachten. Die Aktivierung der NP-Genexpression erfolgt dabei wahrscheinlich über eine vermehrte Ausschüttung von Angiotensin II (lokales kardiales RAAS-System) und Endothelin-1 unter Einbeziehung der Transkriptionsfaktoren GATA4 (*GATA binding protein 4*) und AP-1 (*activator protein 1*). Die ANP- und BNP-Genexpression werden in Atrium und Ventrikel offenbar unterschiedlich reguliert. So hemmen ACE-Inhibitoren und ET(A)-Rezeptorblocker zwar die stimulierte NP-Expression im Ventrikel, haben aber keinen Einfluss auf die Expression im Atrium. Desweiteren steigt bei kompensierter Hypertrophie die BNP-mRNA nicht an, wohl aber die ANP-mRNA. Erst bei fortgeschrittener Hypertrophie mit Fibrose ist ein BNP-mRNA-Anstieg zu beobachten. Neben einer erhöhten Wandspannung stimulieren auch Glukokortikoide, Thyroidhormone, Mineralokortikoide und Kalzium die NP-Genexpression.

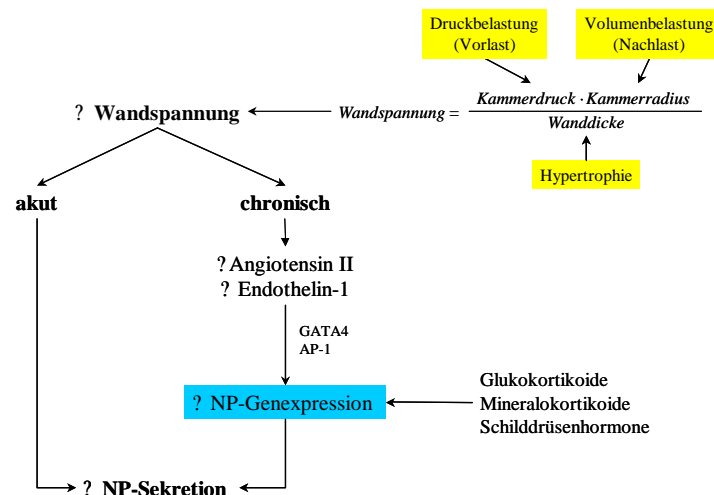


Abb. 5 Mechanismus der Freisetzung der Natriuretischen Hormone

Obwohl prinzipiell jede Volumen- und jede Druckbelastung zu einer Freisetzung der Natriuretischen Hormone führt, gibt es in Abhängigkeit von den zugrundeliegenden Ursachen deutliche qualitative und quantitative Unterschiede. Eine atriale Dehnung bewirkt vordergründig eine vermehrte ANP-Sekretion, während eine ventrikuläre Dehnung eine verstärkte BNP-Freisetzung zur Folge hat. Bei ventrikulärer Belastung steigt deshalb der Plasmaspiegel des BNP stärker an als der des ANP, so dass die BNP-Konzentration das Niveau des ANP-Spiegels erreicht oder sogar übertrifft. Die quantitativ stärksten ANP-Anstiege findet man bei Herzinsuffizienz, geringere Anstiege bei Niereninsuffizienz, pulmonaler Hypertension und Leberzirrhose mit Aszites. Bei der Interpretation der Plasmaspiegel müssen allerdings auch mögliche Veränderungen der Eliminationsrate berücksichtigt werden (z.B. bei Niereninsuffizienz).

Eine **Herzinsuffizienz** führt unabhängig von ihren Ursachen immer zu einer Volumenbelastung des Herzens wodurch vermehrt ANP aus dem Vorhof und BNP aus Vorhof- und Ventrikulärmyokard freigesetzt wird. Die Natriuretischen Peptide spielen eine wichtige Rolle für die Aufrechterhaltung des kompensierten Zustandes bei Herzinsuffizienz und sind deshalb auch bei asymptomatischer Herzinsuffizienz im Plasma erhöht. Im Laufe der Herzinsuffizienz verlieren die Natriuretischen Peptide trotz hoher Plasmaspiegel wegen einer sich entwickelnden Resistenz des Zielgewebes (Nierentubuli) ihre Wirkung. Die Resistenz ist

wahrscheinlich das Resultat einer Downregulation der Rezeptoren und einer erhöhten cGMP-Phosphodiesterase-Aktivität. Da BNP hauptsächlich vom Ventrikel freigesetzt wird, ist es der geeignetere Marker für die Beurteilung einer ventrikulären Dysfunktion.

Nach einem **Herzinfarkt** ist ein biphasischer Verlauf der ANP- und BNP-Plasmaspiegel zu beobachten. Am ersten Tag nach dem Infarkt steigt die ANP- und BNP-Plasmakonzentration an. Danach fällt der ANP-Spiegel ab, während der BNP-Spiegel erhöht bleibt. Die BNP-Spiegel korrelieren positiv mit der Größe des Infarktes und negativ mit dem linksventrikulären Ejektionsvolumen. BNP wird verstärkt von dem Gewebe um den Infarkt sezerniert. Erhöhte BNP-Spiegel nach Herzinfarkt korrelieren mit einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod und eine frühes linksventrikuläres Remodelling.

Eine **Hypoxie** führt zu einer Vasokonstriktion der Lungengefäße mit erhöhter Vorlast und demzufolge verstärkter ANP-Freisetzung. Bei chronische Hypoxie werden zudem noch die Clearance-Rezeptoren in der Lunge downreguliert, was zum weiteren Anstieg der ANP-Plasmakonzentration führt. Darüber hinaus erhöht eine Hypoxie auch direkt die ANP-mRNA Spiegel.

Bei **Mitralstenose** sind die ANP-Spiegel wegen der atrialen Belastung höher als die BNP-Spiegel, bei **dilativer Kardiomyopathie**, die mit Vorhof- und Ventrikel-Überlastung einhergeht, sind ANP- und BNP-Plasmaspiegel erhöht.

### 3. Klinische Chemie

Für die Beurteilung und Risikostratifizierung einer **ventrikulären Dysfunktion** sind aus klinisch-chemischer Sicht **BNP** und **NT-proBNP** zur Zeit die vielversprechendsten diagnostischen Marker, wobei die Datenlage zum BNP weit umfassender als zum NT-proBNP ist. Wegen der langsameren Clearance sind die NT-proBNP-Konzentrationen höher als die BNP-Konzentrationen, so dass auch unterschiedliche cut-off-Werte resultieren. In einem direkten Vergleich zwischen BNP und NT-proBNP hatte BNP die beste diagnostische Performance, obwohl die Unterschiede nicht signifikant waren. Prinzipiell sind beide Peptide als äquivalente Marker zu betrachten, da es in der Regel eine strenge Korrelation zwischen ihren Plasmaspiegeln gibt. Das gilt allerdings nicht bei Niereninsuffizienz, da die NT-proBNP-Plasmakonzentration wegen des vorwiegenden Abbaus in der Niere stärker von der Nierenfunktion abhängt als die BNP-Plasmakonzentration. Zur Beurteilung einer linksventrikulären Dysfunktion und einer Herzinsuffizienz bei Dialysepatienten ist deshalb BNP der einzige brauchbare Parameter. Bei isolierter renaler Dysfunktion sind keine

wesentlichen Erhöhungen der BNP-Plasmakonzentration zu beobachten, während sie bei Dialysepatienten mit zusätzlicher linksventrikulärer Hypertrophie deutlich ansteigt. Ein weiterer Vorteil des BNP gegenüber dem NT-proBNP könnte seine kürzere HWZ sein, wodurch kurzfristige kardiale Veränderungen schneller festgestellt werden können. Für NT-proBNP und NT-proANP beträgt die HWZ sogar 1-2 Stunden, weswegen die Plasmakonzentrationen der N-terminalen Peptide um das 10-50fache über denen der physiologisch aktiven Hormone liegen.

Aus präanalytischer Sicht sind beide Peptide unkritisch. Es gibt keine zirkadiane Rhythmik (Blutentnahme zu jeder Zeit möglich), und sie werden nur unwesentlich von der Körperposition und der körperlichen Aktivität beeinflusst. Sie sind bei Raumtemperatur im EDTA-Blut und EDTA-Plasma über 24 h stabil und können bei -20°C bis zu 9 Monate gelagert werden (max. 4 mal einfrieren und auftauen). Für die Bestimmung des BNP ist die Verwendung von EDTA-Plasma essentiell (Hemmung der Neutralen Endopeptidase durch Komplexbildung des Zinks). In allen Proben ohne EDTA (Heparin-Plasma, Citrat-Plasma, Serum) wird BNP sehr schnell abgebaut.

#### 4. Indikationen

##### 4.1. Notfallparameter für die Diagnostik einer Herzinsuffizienz

Eine Kombination aus klinischen Daten, EKG, Troponin T und BNP (oder NT-proBNP) bei der Patientenaufnahme erwies sich als hoch effektiv für Diagnostik und Risikostratifizierung. Bei Patienten mit Verdachtssymptomatik (Dyspnoe, Ödeme der unteren Extremitäten) kann bei niedrigen BNP-Plasmakonzentrationen eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden, ohne eine Echokardiographie durchführen zu müssen. Die geschätzte Kostenersparnis beim Einsatz von BNP zur Entscheidungsfindung für ein Echokardiogramm beträgt ca. 26%.

##### 4.2. Screening zur Identifikation von Patienten mit Herzinsuffizienz

Die frühzeitige Diagnostik einer linksventrikulären Dysfunktion ist sehr wichtig, da die Patienten von einer rechtzeitigen Therapie mit ACE-Hemmern profitieren. BNP erwies sich als sehr guter Marker zur Erkennung einer symptomlosen linksventrikulären Dysfunktion und zu Identifizierung von Patienten mit einem gestörten linksventrikulären Ejektionsvolumen. Erhöhte BNP-Werte zeigen klar eine linksventrikuläre Dysfunktion an, auch wenn keine klinischen Symptome vorliegen. Bei arterieller Hypertonie ist BNP nur erhöht, wenn sich eine linksventrikuläre systolische Dysfunktion entwickelt. Bei einem unauffälligen BNP-Testergebnis kann eine Herzinsuffizienz ausgeschlossen werden.

##### 4.3. Verlaufskontrolle einer bekannten Herzinsuffizienz

Die BNP-Plasmakonzentration korreliert sehr gut mit den NYHA-Stadien der Herzinsuffizienz (**Tabelle 1**) und mit der linksventrikulären Ejektionsfraktion, so dass es zur **Objektivierung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz** eingesetzt werden kann.

| Tabelle 1 NYHA-Stadien der Herzinsuffizienz |   |
|---|---|
| NYHA-I                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>⚡ <b>Asymptomatisch</b></li> <li>⚡ Herzerkrankung ohne physische Einschränkung</li> <li>⚡ Keine Müdigkeit oder Schmerzen</li> </ul>  |
| NYHA-II                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>⚡ <b>Milde Symptome nach Anstrengung</b></li> <li>⚡ keine Beschwerden im Ruhezustand</li> <li>⚡ Alltägliche Anstrengungen erzeugen Symptome wie Müdigkeit, Arrhythmien, Kurzatmigkeit oder Angina pectoris.</li> </ul> |
| NYHA-III                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>⚡ <b>Deutliche Symptomatik nach Anstrengung</b></li> <li>⚡ asymptomatisch im Ruhezustand</li> <li>⚡ Leichte Anstrengung erzeugt Symptome</li> </ul>  |
| NYHA-IV                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>⚡ <b>Symptomatik im Ruhezustand</b></li> <li>⚡ Die Schwere der Stufe 4 Herzinsuffizienz wird oft bestimmt durch den Grad der Atemnot</li> </ul>  |

Die Veränderung der beim eurolämischen Patienten (nachdem überschüssiges Volumen durch Diurese beseitigt wurde) ermittelten Basis-BNP-Plasmakonzentration kann hilfreich für die **Erkennung einer Dekompensation** sein. Wenn sich die BNP-Konzentration nicht erhöht, ist eine Dekompensation unwahrscheinlich. Hat sich die BNP-Konzentration um mehr als 50% erhöht, ist eine Dekompensation wahrscheinlich.

Der BNP-Spiegel kann zur **Risikostratifizierung** und als **Mortalitätsprädiktor** eingesetzt werden. Die BNP-Plasmakonzentration ist ein unabhängiger Prädiktor für einen plötzlichen Herztod bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz korrelieren erhöhte BNP-Konzentrationen mit der Mortalität und dem Rehospitalisierungsrisiko. Tiefe BNP-Werte bedeuten eine gute Langzeit-Prognose.

BNP ist bei Menschen mittleren und hohen Alters ein guter Mortalitätsprädiktor, weil es mehrere Risikofaktoren summarisch wiedergibt.

##### 4.4. Therapiemonitoring

BNP kann zum **Monitoring und zur Optimierung einer Therapie mit ACE-Hemmern** eingesetzt werden. Eine längerfristige adäquate Behandlung einer Herzinsuffizienz führt zum Abfall von BNP. Ein fehlender Abfall unter Therapie ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen.

Desweiteren eignet sich BNP zur Beurteilung von kardiotoxischen Nebenwirkungen bei einer Chemotherapie.

## 5. Interpretation von BNP-Plasmakonzentrationen

Die BNP-Konzentrationen können nur im Zusammenhang mit dem klinischen Bild beurteilt werden. Da Plasmaspiegel immer das Resultat von Synthese und Abbau sind, müssen auch beide Prozesse bei der Interpretation berücksichtigt werden.

**Normale oder geringe BNP-Spiegel (< 100 ng/l)** schließen eine Herzinsuffizienz mit großer Sicherheit aus (hoher negativer prädiktiver Wert).

**Deutlich erhöhte BNP-Werte (> 400 ng/l)** sind als Hinweis auf eine Herzinsuffizienz zu werten, erfordern aber zur differenzialdiagnostischen Abklärung (systolische oder diastolische Insuffizienz, Herzklappenfehlern) weitergehende Untersuchungen (Echokardiographie). Bei bekannter Herzinsuffizienz besteht der

größte Nutzen einer BNP-Bestimmung in der Risikostratifizierung.

**Moderate BNP-Erhöhungen (100-400 ng/l)** haben eine eingeschränkte Spezifität für die Diagnostik einer Herzinsuffizienz, da auch bei Myokardinfarkt, linksventrikulärer Hypertrophie, hypertropher Kardiomyopathie, chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen, und Niereninsuffizienz solche BNP-Spiegel gefunden werden.

### 5.1. Referenzbereiche (ausgewählte Literaturdaten)

Die BNP-Konzentrationen steigen mit dem Alter an und sind bei Frauen etwas (5-10 ng/l) höher als bei Männern.

| Alter (Jahre) | BNP (ng/l) |
|---------------|------------|
| ? 55          | < 46       |
| > 55          | < 85       |

### 5.2. Ausgewählte Literaturdaten

| Zustand   |             | BNP-Plamakonzentration (ng/l)   | Bemerkung   |
|---|-------------|---|---|
| Symptome einer Herzinsuffizienz<br>(Dyspnoe, Ödeme der unteren Extremitäten)                  |             | < 100   | <b>Herzinsuffizienz unwahrscheinlich</b> (98%), keine zusätzlichen Informationen von Echokardiographie zu erwarten                                  |
|   |             | > 400   | <b>Herzinsuffizienz wahrscheinlich</b> (95%) weitereführende Untersuchungen (Echokardiographie) erforderlich  |
|   |             | 100 - 400   | Herzinsuffizienz wahrscheinlich (75%) wenn<br>? linksventrikuläre Dysfunktion<br>? Cor pulmonale<br>? Lungenembolie<br>ausgeschlossen werden können |
| Symptome einer schweren Rechts-herzinsuffizienz (pulmonale Hypertension, akute Lungenembolie) |             | 100-200   | Linksherzinsuffizienz unwahrscheinlich  |
|   |             | > 200   | Linksherzinsuffizienz wahrscheinlich  |
| bekannte Herzinsuffizienz   |             | Anstieg > 50% (z.B. von 400 auf 600) gegenüber dem Basis-BNP beim eurolämischen Patienten | Dekompensation wahrscheinlich   |
|   |             | Anstieg < 50% gegenüber Basis-BNP beim eurolämischen Patienten                            | Dekompensation unwahrscheinlich   |
|   |             | < 130   | geringere Wahrscheinlichkeit für plötzlichen Herztod  |
|   |             | > 130   | höhere Wahrscheinlichkeit für plötzlichen Herztod   |
| Herzinsuffizienz  | NYHA I      | 149   | mittlere BNP-Konzentrationen bei NYHA-Stadien   |
|   | NYHA II     | 385   |   |
|   | NYHA III    | 614   |   |
|   | NYHA IV     | 858-1400  |   |
| Sport   | normal      | von 29 auf 44   | nach 1 h Abfall auf Ausgangsniveau  |
|   | NYHA I-II   | von 125 auf 163   |   |
|   | NYHA III-IV | von 1.712 auf 2.020   |   |
| primäre pulmonale Hypertension  |             | < 180   | kumulative 2-Jahre-Überlebensrate = 90%   |
|   |             | > 180   | kumulative 2-Jahre-Überlebensrate = 20%   |
| 2-4 Tage nach akutem Herzinfarkt  |             | > 440   | hohes Mortalitätsrisiko   |
| Niereninsuffizienz<br>(GFR 15-60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )                                 |             | < 400   | Herzinsuffizienz unwahrscheinlich   |
|   |             | > 400   | Herzinsuffizienz wahrscheinlich   |
| Hämodialyse Patienten   |             | < 124   | keine Herzinsuffizienz  |

### 5.3. Beeinflussung der BNP-Plasmakonzentration

|   |                               |  |
|---|-------------------------------|--|
| Medikamente   | Erhöhung des BNP-Spiegels     | ? Nesiritide (rekombinantes humanes BNP) hat eine biologische HWZ von 18 min und wird innerhalb von 2 Stunden nach Infusion vollständig eliminiert. BNP-Bestimmungen müssen deshalb 2 Stunden nach Infusion erfolgen.<br>? $\beta$ -Blocker<br>? Glucocorticoide<br>? Schilddrüsenhormone  |
|   | Verringerung des BNP-Spiegels | ? Nitroprussid<br>? ACE-Inhibitoren<br>? Milrinon<br>? Diuretika (Furosemid) und Vasodilantien   |
| BNP-Erhöhungen <b>nicht</b> zu erwarten                                     |                               | ? Hypertension<br>? Diabetes mellitus<br>? leichte Niereninsuffizienz  |
| BNP-Erhöhungen <b>ohne</b> das Vorliegen einer <b>Herzinsuffizienz</b>      |                               | ? Fortgeschrittenes Alter<br>? Niereninsuffizienz, Dialysepatienten<br>? Herzinfarkt, akutes Koronarsyndrom<br>? akute, große Lungenembolie<br>? pulmonale Hypertension<br>? Leberzirrhose mit Aszites   |
| Keine oder geringe BNP-Erhöhungen beim Vorhandensein einer Herzinsuffizienz |                               | ? Sport und körperliche Aktivität (nur kurzfristig, geringe Erhöhung der BNP-Spiegel für ca. 1 Stunde, was aber die Klassifikation nicht beeinflusst)<br>? plötzliches Lungenödem (BNP-Erhöung erst nach 1 Stunde)<br>? sekundäre Herzinsuffizienz aufgrund von Ursachen oberhalb des linken Ventrikels (Mitralstenose, akute mitrale Regurgitation, atriales Myxom) |

#### Literatur

- Cataliotti,A., Malatino,L.S., Jougasaki,M. et al. (2001). **Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling.** Mayo Clin. Proc. 76, 1111-1119.
- Clerico,A., Caprioli,R., Del Ry,S., and Giannessi,D. (2001). **Clinical relevance of cardiac natriuretic peptides measured by means of competitive and non-competitive immunoassay methods in patients with renal failure on chronic hemodialysis.** J Endocrinol. Invest 24, 24-30.
- de Bold,A.J., Ma,K.K., Zhang,Y., de Bold,M.L., Bensimon,M., and Khoshbaten,A. (2001). **The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart.** Can. J Physiol Pharmacol. 79, 705-714.
- Hammerer-Lercher,A., Neubauer,E., Muller,S., Pachinger,O., Puschendorf,B., and Mair,J. (2001a). **Head-to-head comparison of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide and N-terminal pro-atrial natriuretic peptide in diagnosing left ventricular dysfunction.** Clin. Chim. Acta 310, 193-197.
- Hammerer-Lercher,A., Puschendorf,B., and Mair,J. (2001b). **Cardiac natriuretic peptides: new laboratory parameters in heart failure patients.** Clin. Lab 47, 265-277.
- Hautala,N., Tenhunen,O., Szokodi,I., and Ruskoaho,H. (2002). **Direct left ventricular wall stretch activates GATA4 binding in perfused rat heart: involvement of autocrine/paracrine pathways.** Pflugers Arch. 443, 362-369.
- Kelly,R. and Struthers,A.D. (2001). **Are natriuretic peptides clinically useful as markers of heart failure?** Ann. Clin. Biochem. 38, 575-583.
- Levin,E.R., Gardner,D.G., and Samson,W.K. (1998). **Natriuretic peptides.** N. Engl. J Med. 339, 321-328.
- Luchner,A., Hengstenberg,C., Lowel,H., Trawinski,J., Baumann,M., Riegger,G.A., Schunkert,H., and Holmer,S. (2002). **N-terminal pro-brain natriuretic peptide after myocardial infarction: a marker of cardio-renal function.** Hypertension 39, 99-104.
- Maisel,A. (2002). **B-type natriuretic peptide measurements in diagnosing congestive heart failure in the dyspneic emergency department patient.** Rev. Cardiovasc. Med. 3 Suppl 4, S10-S17.
- Maisel,A.S. (2001). **B-type natriuretic peptide (BNP) levels: diagnostic and therapeutic potential.** Rev. Cardiovasc. Med. 2 Suppl 2, S13-S18.
- McGeoch,G., Lainchbury,J., Town,G.I., Toop,L., Espiner,E., and Richards,A.M. (2002). **Plasma brain natriuretic peptide after long-term treatment for heart failure in general practice.** Eur. J Heart Fail. 4, 479-483.
- Mueller,C. and Buser,P. (2002). **B-type natriuretic peptide (BNP): can it improve our management of patients with congestive heart failure?** Swiss. Med. Wkly. 132, 618-622.
- Murakami,Y., Shimada,T., Inoue,S., Shimizu,H., Ohta,Y., Katoh,H., Nakamura,K., and Ishibashi,Y. (2002). **New insights into the mechanism of the elevation of plasma brain natriuretic polypeptide levels in patients with left ventricular hypertrophy.** Can. J Cardiol. 18, 1294-1300.
- Sakata,Y., Yamamoto,K., Masuyama,T., Mano,T., Nishikawa,N., Kuzuya,T., Miwa,T., and Hori,M. (2001). **Ventricular production of natriuretic peptides and ventricular structural remodeling in hypertensive heart failure.** J Hypertens. 19, 1905-1912.
- Tremblay,J., Desjardins,R., Hum,D., Gutkowska,J., and Hamet,P. (2002). **Biochemistry and physiology of the natriuretic peptide receptor guanylyl cyclases.** Mol. Cell Biochem. 230, 31-47.
- Valli,N., Georges,A., Corcuff,J.B., Barat,J.L., and Bordenave,L. (2001). **Assessment of brain natriuretic peptide in patients with suspected heart failure: comparison with radionuclide ventriculography data.** Clin. Chim. Acta 306, 19-26.

Stand: Mai 2003  
 Verfasser: Dr. med. habil. Dietmar Plonné  
 Labor Dr. Gärtner  
 88250 Weingarten  
 Tel.: 0751-502260  
 e-mail: dietmar.plonne@labor-gaertner.de