

# Einfluss der stationären kardiovaskulären Rehabilitation auf das N-terminale pro natriuretische Peptid B (NT-proBNP) und die Leistungsfähigkeit bei 193 kardialen Patienten

Robert Berent <sup>1</sup>, Stephen F. Crouse <sup>2</sup>, Serge P. von Duvillard <sup>3</sup>, Johann Auer <sup>4</sup>, John S. Green <sup>5</sup>, Helmut Sinzinger <sup>5</sup>, Dietmar Steinbrenner <sup>1</sup>, Rochus Pokan <sup>6</sup>, Peter Schmid <sup>1</sup>

## Abstract

### Background

The brain-natriuretic peptide (BNP) and the biologically inactive form of the end terminal (NT) of the proBNP (NT-proBNP) serve as an established marker for the diagnostic prognosis of heart failure. This study was designed to evaluate the effects of endurance training on NT-proBNP levels in patients admitted for residential cardiovascular rehabilitation in association with exercise.

### Methods

One-hundred-ninety-three (193) consecutive patients who had clinical manifestations of cardiovascular events were included in the study. Ejection fraction (EF) was calculated by transthoracic echocardiography. Patients subsequently underwent cycle ergometry tests and blood sampling at the beginning and the end of residency. Heart rate (HR), systolic (SBP) and diastolic blood pressures (DBP) were measured, and maximal oxygen uptake (VO<sub>2</sub>max) was estimated according to the guidelines of the American College of Sports Medicine (ACSM). In recovery, we assessed hemodynamic variables during min 1, 3 and 5. Cholesterol (CHOL), high density lipoproteins-cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), triglyceride (TRIG), fasting glucose, HbA1C, creatinine, and NT-proBNP were measured. Exercise program consisted of cycle ergometry for 14 - 22 min and walking for 45 min at an intensity of 60-70 % of the individual maximal HR 6 x per week.

### Results

NT-proBNP decreased significantly in all groups although medication remained unchanged during 25 ± 4 days of residency. Traditional cardiovascular risk factors were also reduced. All patients increased significantly in their maximal performance, heart rate reserve, and VO<sub>2</sub>max.

### Conclusion

Daily endurance training in cardiovascular rehabilitation reduces NT-proBNP as a marker of heart failure. An inverse relationship between NT-proBNP and patients' maximal performance, heart rate reserve, and VO<sub>2</sub>max could be documented. Serial measurement of NT-proBNP represents a sensitive marker for patients in cardiovascular rehabilitation and is equally important for the prognostic evaluation and severity of illness and/or benefits of recovery

### Key words

NT-proBNP, heart failure, rehabilitation, VO<sub>2</sub>max

### Zusammenfassung

#### Hintergrund

NT-proBNP stellt einen etablierten Marker in der Diagnostik der Herzinsuffizienz dar, dient der Abschätzung des Schweregrades und hilft im Management der Patienten. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob ein Ausdauertraining im Rahmen einer kardiovaskulären Rehabilitation Einfluss auf das NT-proBNP hat und wie sich dies auf die Leistungsfähigkeit, die

Herzfrequenzregulation und die maximale Sauerstoffaufnahme ( $VO_2\text{max}$ ) auswirkt.

### **Methoden**

193 konsekutive Patienten nach einem kardiovaskulären Ereignis wurden in die Studie eingeschlossen. Bei allen Patienten wurde die Auswurfraction (EF) mittels Echokardiographie bestimmt. Eine Belastung am Fahrradergometer erfolgte mit Messung der hämodynamischen Parameter wie Blutdruck und Herzfrequenz und Bestimmung der  $VO_2\text{max}$  zu Beginn und am Ende des Aufenthaltes von im Mittel 25 Tagen. Ebenso die Bestimmung von NT-proBNP, der Blutfette, des Blutzuckers, des HbA1c und des Kreatinin. Das Trainingsprogramm beinhaltete 6 x / Woche Ergometertraining und Wandern.

### **Ergebnisse**

Sowohl in der Gesamtgruppe als auch in Subgruppen eingeteilt nach der EF konnte eine signifikante Reduktion des NT-proBNP bei unveränderter kardiovaskulärer Medikation dokumentiert werden. Die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren konnten ebenfalls signifikant gesenkt werden. Die maximale Leistungsfähigkeit, die Herzfrequenzreserve und die  $VO_2\text{max}$  nahmen signifikant zu.

### **Schlussfolgerung**

Regelmäßiges Ausdauertraining im Rahmen einer kardiovaskulären Rehabilitation senkt das NT-proBNP als Marker der Herzinsuffizienz aber auch als prognostischen Parameter signifikant. Es zeigte sich ein inverses Verhältnis zur Leistungsfähigkeit, der Herzfrequenzreserve und der  $VO_2\text{max}$ .

Die serielle Bestimmung des NT-proBNP stellt somit einen sinnvollen Marker für die Verlaufsbeobachtung von Patienten in der kardiovaskulären Rehabilitation dar und kann auch für deren Prognose und Risikostratifizierung von Bedeutung sein.

### **Schlüsselwörter**

NT-proBNP, Herzinsuffizienz, Rehabilitation,  $VO_2\text{max}$

### **Einleitung**

Das Brain-natriuretic-peptide (BNP) und das biologisch inaktive N-terminale Ende des proBNP (NT-proBNP) stellen einen etablierten Mar-

ker bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz dar und dienen auch der Abschätzung der Prognose (1, 2). Eine Erhöhung der Wandspannung im linken Ventrikel aber auch im rechten Ventrikel führt zur Ausschüttung dieses Polypeptids. Zirkulierendes NT-proBNP spiegelt daher unter anderem die linksventrikuläre Dysfunktion wieder und kann somit eine diagnostische Hilfe bei der Unterscheidung von kardialer gegenüber anderer Ursachen einer Dyspnoe darstellen (3, 4, 5, 6). Es hat sich immer wieder gezeigt, dass die Diagnose Herzinsuffizienz so auch bei Patienten gestellt werden kann, bei denen dies klinisch bisher nicht möglich war. Dies bezieht sich sowohl auf die systolische als auch auf die diastolische Herzinsuffizienz (7, 8). Da es nach Wiederherstellung der hämodynamischen Balance zu einem Abfall des NT-proBNP kommt, haben seriell gemessene NT-proBNP Spiegel klinische Bedeutung beim Management von Patienten mit Herzinsuffizienz (6, 9).

Diabetes mellitus stellt nicht nur einen Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung dar, sondern wird auch als eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz angesehen. (1, 10). NT-proBNP kann auch in dieser Patientengruppe unter Berücksichtigung der renalen Funktion als Marker für das Vorhandensein einer ventrikulären Dysfunktion verwendet werden (11). Zusätzlich scheint NT-proBNP auch ein Prädiktor für die kardiale Mortalität zu sein (12).

Das Ziel der Studie war es festzustellen, ob es im Rahmen einer stationären kardiovaskulären Rehabilitation zu einer Änderung der Serumkonzentration des NT-proBNP kommt und ob ein Zusammenhang mit der maximalen Leistungsfähigkeit besteht.

### **Methodik**

193 konsekutive Patienten die nach einem kardiovaskulären Ereignis wie einem Myokardinfarkt oder einer PCI mit Stentimplanation, einer aortokoronaren Bypassoperation oder einer Herzklappenoperation zur kardiovaskulären Rehabilitation zugewiesen wurden, wurden in die Studie eingeschlossen. Als Hypertoniker wurden alle Patienten die unter einer antihypertensiven Therapie standen oder die die Richtlinien der JNC VII erfüllten klassifiziert (13). Die Diagnose Diabetes mellitus basiert auf den Richtli-

nien der American Diabetes Association und der WHO beziehungsweise standen die Patienten unter einer medikamentösen Therapie (14, 15). Nach Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie mit Bestimmung der Auswurfraction (EF) nach Simpson (16) und Klassifizierung in normal (EF > 55%), geringgradig reduziert (EF 45 – 55%), mittelgradig (EF 30 – 44%) und hochgradig reduziert (EF < 30%) erfolgte eine Ergometrie nach den Richtlinien der österreichischen kardiologischen Gesellschaft mit einer Belastungssteigerung um jeweils 25 Watt alle 2 min, beginnend mit 25 Watt (17). Herzfrequenz, systolischer und diastolischer Blutdruck wurden alle 2 Minuten bis zur maximalen Belastung registriert und die VO<sub>2</sub>max wurde bestimmt. In der Erholungsphase wurden nach 1, 3 und 5 Minuten die hämodynamischen Parameter gemessen.

Alle Patienten wurden in ein Trainingsprogramm eingeschlossen. Das Trainingsprogramm beinhaltete tägliches Ergometertraining für 14 – 22 Minuten (im Mittel 17 ± 4 Minuten) sechsmal pro Woche und tägliches Wandern für 45 Minuten mit einer Trainingsintensität die bei 60 - 70% der maximalen Herzfrequenz pro Minute (HF/Min) lag (18). Die Trainingsherzfrequenz, welche an Hand der Herzfrequenzregulation in der Eingangsergometrie nach der Formel von Karvonen ermittelt wurde (Ruhe HF/Min + (maximale HF/Min – Ruhe HF/Min) x 0,6), wurde beim Wandern oder dem Ergometertraining mittels Pulsuhr (Polar®) kontrolliert (19). Die mittlere Aufenthaltsdauer in der stationären Rehabilitation betrug 25 ± 4 Tage. Am Tag vor der Entlassung erfolgte eine abschließende Ergometerbelastung mit neuerlicher Registrierung der hämodynamischen Parameter und der VO<sub>2</sub>max.

### **Statistische Analysen**

Kontinuierliche Variable werden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Im Vergleich parametrischer Variablen kam der t-Test zur Anwendung. Nicht-parametrische Variable wurden mit dem Kruskal-Wallis Test verglichen. Medianwerte zwischen zwei Gruppen wurden mit dem Mann-Whitney-U Test verglichen. Kategorische Daten wurden mit dem Chi-square Test und dem Fisher's exact Test analysiert. P-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant angenommen. Die Datenanalyse wurde mit dem

Statistica 6.0 Softwarepaket (StatSoftInc., USA) durchgeführt.

### **Labor**

Die Nüchternblutproben wurden zu Beginn und am Ende des Aufenthaltes um 7 Uhr am Morgen in jeweils einem EDTA und Serumröhrchen abgenommen, um die Standardparameter wie Cholesterin, HDL - Cholesterin, LDL - Cholesterin, Triglyceride, Nüchternblutzucker, HbA1c, Kreatinin und Blutbild vollautomatisch zu bestimmen. NT-proBNP wurde mit einem Immunoassay nach dem Sandwichprinzip auf dem Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) bestimmt. Der Messbereich reicht von 5 bis 35000 pg/ml, der Normwert wird mit < 100 pg/ml angegeben.

### **Patienten**

Insgesamt wurden 193 konsekutive Patienten eingeschlossen (Tabelle 1, Seite 38). Das durchschnittliche Alter betrug 64 ± 11 Jahre. Es nahmen 156 Männer (81%) und 37 Frauen (19%) teil, der Body mass index (BMI) betrug im Mittel 27 ± 4. 81% der Patienten hatten eine angiographisch dokumentierte koronare Herzerkrankung, bei 42% bestand ein Zustand nach PCI und Stentimplantation. 41% aller Patienten hatten bereits einen Herzinfarkt, bei 34% bestand ein Zustand nach aortokoronarer Mehrfachbypassoperation und bei 15% der Patienten ein Z.n. Herzklappenoperation. 23% waren Diabetiker, 68% Hypertoniker, 6% wiesen Vorhofflimmern auf.

### **Ergebnisse**

Während des im Durchschnitt 25 ± 4 Tage Aufenthaltes ist es zu keiner Änderung des BMI gekommen. Die metabolischen Parameter wie das Gesamt-Cholesterin, das LDL-Cholesterin und die Triglyceride konnten signifikant reduziert werden, ein signifikanter Anstieg des HDL-Cholesterins war nicht zu verzeichnen. Gleichzeitig wurde allerdings während des Aufenthaltes die Statinmedikation von 69 auf 81% signifikant gesteigert. Das HbA1c, der Nüchternblutzucker und die Nierenfunktion blieben unverändert. (Tabelle 1, Seite 66)

Der Ruheblutdruck war bei unveränderter antihypertensiver Therapie gleichbleibend (Tabelle 1). Die unmittelbar vor Beginn der Ergometerbelastung ermittelte Ruhe – Herzfrequenz (HF)

Tabelle 1: Anthropometrische Parameter, Labordaten, und medikamentöse Therapie

	Anfang	Ende	p value
Patienten	193	193	n.s.
Alter (Jahre)	64 ± 11		
Männer / Frauen	156 / 37		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	27 ± 4	27 ± 4	n.s.
Ruheblutdruck systolisch*	130 ± 21	129 ± 21	n.s.
Ruheblutdruck diastolisch*	79 ± 10	78 ± 10	n.s.
HbA1c (%)	6,7 ± 1	6,62 ± 0,84	n.s.
nüchtern BZ (mg/dl)*	105 ± 27	104 ± 30	n.s.
Hb (g/dl)*	14 ± 2	14 ± 1	n.s.
Cholesterin (mg/dl)*	172 ± 39	149 ± 38	< 0,001
HDL (mg/dl)*	51 ± 14	50 ± 12	n.s.
LDL (mg/dl)*	109 ± 34	88 ± 32	< 0,001
Triglyceride (mg/dl)*	140 ± 83	122 ± 70	0,031
Kreatinin (mg/dl)*	1,06 ± 0,36	1,09 ± 0,41	n.s.
Betablocker (%)	78	80	n.s.
ACE Hemmer (%)	55	61	n.s.
AT II RA (%)	18	19	n.s.
Statine (%)	69	81	< 0,01
Diuretika (%)	47	55	n.s.

\*Mittelwerte ± Standardabweichung

war am Ende des Aufenthaltes signifikant niedriger, die HF bei maximaler Belastung war bei der Abschlussergometrie nicht signifikant angestiegen. Das Delta HF (die maximale HF – Ruhe HF) oder Herzfrequenzreserve zeigte einen signifikanten Anstieg. (49 ± 24 auf 59 ± 21/Min; p < 0,001).

Der Abfall der HF in der 1 Minute nach maximaler Belastung (HF recovery 1. Minute) wies in der Abschlussergometrie keinen statistisch signifikanten Unterschied zur Eingangsergometrie auf.

Die maximale Leistungsfähigkeit der Patienten hat während des Aufenthaltes signifikant zugenommen. Ebenso die relative und absolute maximale Sauerstoffaufnahme (Tabelle 2, Seite 39). In der Gesamtgruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion des NT-proBNP um – 28%.

(1236 ± 1548 auf 889 ± 1079 pg/ml; p= 0,002) (Tabelle 3).

Das NT-proBNP war bei 22 Patienten (11%) zu Beginn und bei 18 (9%) am Ende < 100 pg/ml. Die systolische EF war bei 104 Patienten (54%) normal (EF > 55%), bei 33 Patienten (17%) geringgradig reduziert (EF 55 – 45%), bei 37 (19%) mittelgradig reduziert (EF 44 – 30%) und bei 19 (10%) hochgradig reduziert (< 30%). In den Subgruppen, eingeteilt nach EF, konnte mit Ausnahme in der Gruppe mit hochgradig reduzierter EF jeweils eine signifikante Abnahme des NT-proBNP dokumentiert werden und die maximale Leistungsfähigkeit bzw. die maximale Sauerstoffaufnahme nahm in allen Gruppen signifikant zu. (Tabelle 3, Tabelle 4) In den Gruppe mit normaler systolischer EF hatten 47% der Patienten einen NT-proBNP > 450 pg/ml was für

Tabelle 2: Leistungsdaten

	Anfang	Ende	p value
HF Ruhe	75 ± 16	69 ± 14	< 0,001
HF Max	124 ± 23	127 ± 22	n.s.
Herzfrequenzreserve (HF Max-HF Ruhe)	49 ± 24	59 ± 21	< 0,001
HF recovery 1. Minute	13 ± 12	14 ± 10	n.s.
Watt max	110 ± 45	128 ± 46	< 0,001
relative VO <sub>2</sub> max (ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> )	22 ± 6	25 ± 6	< 0,001
absolute VO <sub>2</sub> max (mlO <sub>2</sub> .min <sup>-1</sup> )	1774 ± 539	2026 ± 766	< 0,01

Tabelle 3: Reduktion des NT-pro BNP (pg/ml) nach 25 Tagen in Abhängigkeit von der EF

	Gesamtgruppe	EF > 55%	EF 55 – 45%	EF 44 – 30%	EF < 30%
n =	193	104	33	37	19
Anfang	1236 ± 1548	837 ± 1130	881 ± 748	1958 ± 2086	2616 ± 2057
Ende	889 ± 1079	555 ± 617	607 ± 500	1362 ± 1174	2349 ± 1936
% Reduktion	- 28	- 34	- 31	- 30	- 10
p value	0,002	< 0,001	0,008	0,01	n.s.

Tabelle 4: Assoziation zwischen NT-pro BNP und Leistung

N = 193	NT pro BNP	max. Leistung	HF-Reserve	HF-recovery 1. Minute	VO <sub>2</sub> max ml.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>
Anfang	1236 ± 1548	110 ± 45	49 ± 24	13 ± 12	22,13 ± 5,86
Ende	889 ± 1079	128 ± 46	59 ± 21	14 ± 10	24,65 ± 6,02
p value	0,002	< 0,001	< 0,001	n.s.	< 0,001

Tabelle 5: NT-proBNP und herzchirurgische Eingriffe bzw. Grunderkrankung

	Klappenersatz ohne ACBP	Klappenersatz mit ACBP	KHK mit ACBP ohne Klappenersatz	KHK ohne ACBP	keine KHK keine Operation
n	23	6	58	87	19
Anfang	1894 ± 2086	1533 ± 1446	1499 ± 1556	1081 ± 1614	980 ± 930
Ende	1057 ± 1424	1027 ± 948	1145 ± 1026	733 ± 1042	657 ± 645
p value	0,008	0,116	0,006	< 0,001	0,037

ACBP – aortokoronare Bypassoperation

das Vorliegen einer Herzinsuffizienz spricht. Das NT-proBNP zeigte ein inverses Verhalten gegenüber der maximalen Leistungsfähigkeit, der Herzfrequenzreserve, dem Abfall der Herzfrequenz in der 1. Minute und der maximalen Sauerstoffaufnahme.

Patienten nach einem herzchirurgischen Eingriff und hier vor allem Patienten nach einer Herzklappenoperation wiesen höhere NT-proBNP Werte auf als Patienten ohne kardiochirurgischen

Eingriff. In allen Gruppen kommt es während des Aufenthaltes zu einer deutlichen Reduktion des NT-pro BNP. (Tabelle 5)

### Diskussion

Anhand unserer 193 Patienten konnte gezeigt werden, dass im Rahmen eines Rehabilitationsaufenthaltes von im Mittel nur 25 + 4 Tagen durch ein regelmäßiges Ausdauertraining einerseits die maximale Leistungsfähigkeit signifi-

kant gesteigert werden konnte, andererseits auch das NT-proBNP als Marker der systolischen und/oder diastolischen Herzinsuffizienz signifikant gesenkt wurde (20, 21). Gleichzeitig war eine Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Herzfrequenzreserve bei einem signifikanten Abfall der Ruhe HF zu verzeichnen.

Der diagnostische Wert von BNP und NT-proBNP ist am Besten bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht. In einer großen Anzahl an Studien konnte gezeigt werden, dass das BNP bzw. das NT-proBNP bei Patienten mit Herzinsuffizienz als Antwort auf eine ventrikuläre Wanddehnung erhöht ist. Der Grad der Erhöhung korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung, was wiederum mit der funktionellen Klassifizierung der Leistungsfähigkeit nach der New York Heart Association (NYHA), der systolischen Linksventrikelfunktion und der diastolischen Linksventrikelfunktion korreliert (22). Unabhängig von der diagnostischen Bedeutung konnte in vielen Untersuchungen beobachtet werden, dass sowohl das BNP als auch das NT-proBNP für den Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz, aber auch bei asymptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion von prognostischer Bedeutung ist, da es mit der Mortalität, dem kardiovaskulären Tod, der Wiederaufnahmerate im Krankenhaus und mit kardialen Ereignissen korreliert. In multivariaten Analysen wurde nachgewiesen werden, dass das BNP bzw. NT-proBNP ein überlegener prognostischer Parameter ist und in einigen Arbeiten sogar den alleinigen unabhängigen prognostischen Faktor darstellte (23, 24).

Nicht nur bei der Herzinsuffizienz sondern auch bei der koronaren Herzerkrankung (KHK) spielt das natriuretische Peptid eine Rolle. Pathophysiologisch dürfte die myokardiale Ischämie zu einer vermehrten Wandspannung und zu einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion führen, was konsekutiv eine vermehrte Produktion von BNP bzw. NT-proBNP nach sich zieht. Dies gilt sowohl für das akute Koronarsyndrom als auch für die stabile koronare Herzerkrankung (25, 26). Auch die Langzeitmortalität sowie das Auftreten von neuerlichen kardiovaskulären Ereignissen bei stabiler KHK kann durch die BNP Bestimmung besser vorhergesagt werden als mit traditionellen Risikofaktoren. Eindeutige Cut off Werte existieren allerdings bislang nicht (27, 28, 29). Weiters ist bekannt, dass schon eine endotheliale

Dysfunktion als Vorstufe zur KHK eine diastolische Dysfunktion bedingen kann. Die wesentliche Bedeutung der endothelialen Dysfunktion für die diastolische Herzinsuffizienz wird unter anderem durch eine reduzierte NO-Produktion im Endothel erklärt (30, 31).

Klappenerkrankungen führen entweder zu einer vermehrten Volumen- oder Druckbelastung des linken Ventrikels. BNP und NT-proBNP korrelieren bei der valvulären Aortenstenose klar mit dem Ausmaß der Wirksamkeit, der NYHA Klassifizierung und der Progression der Erkrankung. Der Aortenklappenersatz führt zu einem deutlichen Rückgang des natriuretischen Peptids und stellt auch einen prognostischen Marker für den Erfolg des chirurgischen Eingriffes dar (32, 33, 34). Die vorliegenden Daten zeigen, dass Patienten nach einem herzchirurgischem Eingriff und hier vor allem Patienten nach einer Herzklappenoperation höhere NT-proBNP Werte aufweisen als Patienten ohne kardiochirurgischen Eingriff. In allen Gruppen kommt es aber während des Rehabilitationsaufenthaltes zu einer deutlichen Reduktion des NT-proBNP.

In den meisten Untersuchungen wurde die Diagnose der Herzinsuffizienz auf Grund einer systolischen Dysfunktion mit verringerter linksventrikulärer Auswurfraction (EF) gestellt.

Bei den Patienten, bei denen eine normale systolische Linksventrikelfunktion vorliegt und erhöhte NT-proBNP Spiegel gemessen werden können, ist nach Ausschluss einer pulmonalen Erkrankung mit einer Rechtsherzbelastung in erster Linie eine diastolische Funktionsstörung als Ursache anzunehmen. Diese wurde zwar in unserem Patientenkollektiv nicht untersucht, ist aber in mehreren Arbeiten sehr gut beschrieben (8, 35). 20 – 50% der Patienten mit Herzinsuffizienz weisen eine erhaltene systolische Pumpfunktion auf. Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz sind meist älter, häufiger Frauen, übergewichtig und haben oft eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder eine koronare Herzerkrankung (36). Bezüglich der Morbidität scheinen sich herzinsuffiziente Patienten mit noch normaler EF von jenen mit reduzierter EF jedoch kaum zu unterscheiden. So ist bei beiden Gruppen kein Unterschied in der Hospitalisierungsrate und der Abnahme der Belastungstoleranz als Maß für die Lebensqualität nachzuweisen (37, 38).

Eindeutige und allgemein akzeptierte Normalwerte für das BNP oder das NT-pro BNP sind derzeit nicht vorliegend. Von asymptomatischen Patienten ist bekannt, dass sich bereits bei BNP Werten unterhalb der angegebenen Schwelle für die Herzinsuffizienz (80 – 100 pg/ml) das relative Risiko für Tod oder ein kardiovaskuläres Ereignis verdoppelt (39, 40). Im Allgemeinen ist bei einem BNP < 100 pg/ml, NT-proBNP < 300 pg/ml eine Herzinsuffizienz unwahrscheinlich. Bei einem BNP von 100 - 500 pg/ml, NT-proBNP 300 - 450 pg/ml und jünger als 50 Jahre bzw. NT-proBNP 300 – 900 pg/ml im Alter von 50 – 75 Jahren eine Herzinsuffizienz möglich. Bei < 50 jährigen Patienten ist bei einem NT-proBNP > 450 pg/ml und > 50 Jahre bei einem NT-proBNP > 900 eine Herzinsuffizienz sehr wahrscheinlich (23, 41). Auch in unserem Kollektiv hatten 28% der Patienten mit normaler systolischer EF ein NT-proBNP von > 900 pg/ml bei einem mittleren Alter von 70 Jahren, 27 % (28 von 104) der Patienten mit einem NT-pro BNP von > 900 pg/ml waren > 50 Jahre. Unter dem 50. Lebensjahr hatten 38% (3 von 8 Patienten) ein NT-pro BNP von > 450 pg/ml. Unter Berücksichtigung der vorgeschlagenen Grenzwerte hatten somit etwa 1/3 der Patienten erhöhte NT-pro BNP Werte bei wohl diastolischer Dysfunktion. Corteville et al berichten, dass bei 11% von 730 Patienten mit normaler systolischer Linksventrikelfunktion und stabiler koronarer Herzerkrankung das NT-proBNP von > 500 pg/ml eine diastolische Funktionsstörung wahrscheinlich, bei einem Wert von < 100 höchst unwahrscheinlich macht (42). Dies würde in unserem Kollektiv immerhin 36% der Patienten mit normaler systolischer Pumpfunktion betreffen.

Da es nach Wiederherstellung des hämodynamischen Gleichgewichts wieder zu einem BNP bzw. NT-proBNP Abfall kommt, haben seriell gemessene Spiegel klinische Bedeutung beim Management von Patienten mit Herzinsuffizienz. Der Abfall des BNP während eines Krankenhausaufenthalt war mit einem deutlich besseren Outcome vergesellschaftet als gleich bleibende oder ansteigende BNP Spiegel (43, 44). In mehreren Arbeiten konnte ebenfalls gezeigt werden, dass regelmäßiges Ausdauertraining die Leistungsfähigkeit, die maximale Sauerstoffaufnahme und die Lebensqualität verbessert. Somit stellt dies bereits einen Bestand-

teil der Herzinsuffizienztherapie dar (45, 46)

Die Dauer des aeroben Trainings lag in den verschiedenen Arbeiten über kardiovaskuläre Rehabilitation zwischen 4 Wochen und 9 Monaten. Eine Verbesserung der  $VO_2$  max konnte übereinstimmend festgestellt werden (47). Auch bei unseren Patienten war eine signifikante Steigerung um 14 % zu verzeichnen gewesen. Die Mechanismen die zur Verbesserung führen sind multifaktoriell und betreffen sowohl zentrale als auch periphere Faktoren wie Veränderung der Herzfrequenzregulation und des Schlagvolumens, Verbesserung der endothelialen Vasodilatation, vermehrte Sauerstoffextraktion aus dem Blut aber auch eine günstige Beeinflussung der neurohumoralen Achse mit Steigerung des parasympathischen Tonus und Reduktion der sympathischen Aktivität (48). Die Parameter der systolischen Linksventrikelfunktion in Ruhe wie Auswurffraktion, endsystolischer und enddiastolischer Durchmesser und die linksventrikulären Füllungsdrucke werden durch Ausdauertraining nicht wesentlich verändert (49). Ebenso bleiben der systemische arterielle Blutdruck, der rechtsatriale und der pulmonalarterielle Druck, jeweils in Ruhe und bei Belastung nahezu gleich (23, 50). Das Schlagvolumen in Ruhe bleibt gleich, und nimmt unter Belastung durch das Training tendenziell zu. Die Auswurffraktion bleibt gleich, das Herzminutenvolumen in Ruhe bleibt gleich und kann bei Belastung zunehmen (51). Die Herzfrequenz in Ruhe und bei submaximaler Belastung ist geringer, steigt jedoch bei maximaler Belastung mit unter etwas stärker an als vor dem Training. Dadurch wird dieselbe Arbeitslast mit einem verringertem Druck-Frequenz-Produkt erreicht, was in einer Ökonomisierung der Herzarbeit resultiert und die Zunahme des maximalen Herzminutenvolumens unter Belastung ist zu einem Großteil durch die Verbesserung der chronotropen Inkompetenz zu erklären (52, 53). Diese Effekte korrelieren mit einer Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und wirken sich somit günstig auf die Herzfrequenzreserve aus, da es zu einer Absenkung der Ruhe Herzfrequenz kommt. Die Herzfrequenzreserve stellt sowohl bei gesunden als auch kardiovaskulär erkrankten Probanden einen unabhängigen Risikofaktor für den plötzlichen Herztod und kardiovaskuläre Ereignisse dar (55, 54, 55, 56).

Die Abnahme der Herzfrequenz in der 1. Minute nach Belastung ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz reduziert, bedingt durch eine verminderte Reaktivierung des parasympathischen Tonus. Dies war auch anhand unserer Daten nachweisbar, die Herzfrequenzreduktion in der 1. Minute war bei Patienten mit Hinweisen für eine Herzinsuffizienz nahezu halb so hoch, was in der Literatur mit einem erhöhtem Mortalitätsrisiko einhergeht (56, 57).

Die maximale Sauerstoffaufnahme, die maximale körperliche Leistungsfähigkeit, die Herzfrequenzreserve, die Abnahme der Herzfrequenz in der 1. Minute nach maximaler Belastung und das inverse Verhältnisse zum NT-proBNP sind mit der kardiovaskulären Mortalität korreliert. Diese Parameter konnten bei unseren Patienten bei im Mittel von nur 25 Tagen kardiovaskulärer Rehabilitation verbunden mit regelmäßigem Training günstig beeinflusst werden. Die serielle Bestimmung des NT-proBNP stellt somit einen sinnvollen Marker für die Verlaufsbeobachtung von Patienten in der kardiovaskulären Rehabilitation dar und kann auch für deren Prognose und deren Risikostratifizierung von Bedeutung sein. Prospektive Daten sollten in diesem Zusammenhang erhoben werden.

<sup>1</sup> Center for Cardiovascular Rehabilitation, Bad Schallerbach, Austria

<sup>2</sup> Texas A&M University, College Station, TX

<sup>3</sup> Texas A&M University-Commerce, Commerce, TX

<sup>4</sup> Department of Cardiology, General Hospital Wels, Wels, Austria

<sup>5</sup> ATHOS, Institute for Diagnosis and Treatment of Atherosclerosis and Lipid Disorders, Vienna, Austria

<sup>6</sup> Institut für Sportwissenschaften Wien, Abteilung Sport- und Leistungsphysiologie, Vienna, Austria

### **Korrespondenzanschrift**

Robert Berent, MD

Rehabilitationszentrum „Austria“

Stifterstraße 11

4701 Bad Schallerbach, Austria

Work phone: ++ 43724942541

Work fax: ++ 43724942541 55

E-mail: robert.berent@bva.sozvers.at

### **Literaturverzeichnis**

1. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005;112:e154-e235
2. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328
3. McCullough PA, Omland T, Maisel A. B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4:72-80
4. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, Duc P, Westheim A, Omland T, Knudsen CW, Storrow AB, Abraham WT, Lamba S, Wu AH, Perez A, Clopton P, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Maisel AS. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002;106:416-422
5. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167
6. Richards AM, Lainchbury JG, Nicholls MG, Troughton RW, Yandle TG. BNP in hormone guided treatment of heart failure. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:151-155.
7. Mc Donagh T, Robb SD, Murdoch DR, Morton JJ, Ford I, Morrison CE, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJV, Dargie HJ. Biochemical detection of left-ventricular dysfunction. *The Lancet* 1998;351:9-13
8. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Gardetto N, Wanner E, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction. *Circulation* 2002;105:595-601
9. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126-1130
10. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136
11. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Mudaliar S, Edelman S, Henry R, Maisel A. Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2081-2087



12. Bhalla MA, Chiang A, Epshteyn VA, Kazanegra R, Bhalla V, Clopton P, Krishnaswamy P, Morrison LK, Chiu A, Gardetto N, Mudaliar S, Edelman SV, Henry RR, Maisel AS. Prognostic role of B-type natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1047-1052
13. Aram V, Chobanian, MD; George L, Bakris, MD; Henry R, Black, MD; William C, Cushman, MD; Lee A, Green, MD, MPH; Joseph L, Izzo, Jr, MD; Daniel W, Jones, MD; Barry J, Materson, MD, MBA; Suzanne Oparil, MD; Jackson T, Wright, Jr, MD, PhD; Edward J, Roccella, PhD, MPH; and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JNC VII. JAMA* 2003;289:2560-2572
14. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2004;27, [Suppl.] 1:5-11
15. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-553
16. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MSJ, Stewart WJ. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463.
17. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Piña IL, Rodney R, Simons-Morton DA, Williams MA, Bazzarre T. Exercise Standards for Testing and Training: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:1694-1740
18. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, Thompson PD, Williams MA, Lauer MS. Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity), in Collaboration With the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2005;111:369-376
19. Karvonen MJ, Kental E, Mustal O. The effects of training on heart rate. *Ann Med Exp et Biol Fenn* 1957;35:307
20. Angeja BG, Grossman W. Evaluation and Management of Diastolic Heart Failure. *Circulation*. 2003;107:659-663
21. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004;351:1097-1105
22. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-322.
23. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006;92:843-849
24. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005;330:625-634
25. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD, and for the PRISM Investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110:3206-3212.
26. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton C, Turner J, Crozier IG, Yandle TG. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786-2792.
27. Weber M, Dill T, Arnold R, Rau M, Ekinci O, Müller KD, Berkovitsch A, Mitrovic V, Hamm C. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J* 2004;148:612-620
28. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, Massie B, Whooley MA. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation* 2003;108:2987-2992
29. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *N Engl J Med* 2005;352:666-675
30. Tschöpe C, Bock CT, Kasner M, Noutsias M, Westermann D, Schwimmbeck PL, Pauschinger M, Poller WC, Kuhl U, Kandolf R, Schultheiss HP. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation* 2005;111:879-886
31. Paulus WJ, Bronzwaer JG. Nitric oxide's role in the heart: control of beating or breathing? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H8-H13
32. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003;107:1884-1890
33. Weber M, Arnold R, Rau M, Elsaesser A, Brandt R, Mitrovic V, Hamm C. Relation of N-terminal pro B-type natriuretic peptide to progression of aortic valve disease. *Eur Heart J* 2005;26:1023-1030
34. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Müdigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004;109:2302-2308
35. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from 'diastolic heart failure' or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000; 321:215-218

36. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007-2018
37. Pernenkil R, Vinson JM, Shah AS, Beckham V, Wittenberg C, Rich MW. Course and prognosis in patients > or = 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 1997; 79: 216-219
38. Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, Radford MJ, Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1510-1518
39. Groenning BA, Raymond I, Hildebrandt PR, Nilsson JC, Baumann M, Pedersen F. Diagnostic and prognostic evaluation of left ventricular systolic heart failure by plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations in a large sample of the general population. *Heart* 2004;90:297-303
40. McDonagh TA, Cunningham AD, Morrison CE, McMurray JJ, Ford I, Morton JJ, Dargie HJ. Left ventricular dysfunction, natriuretic peptides, and mortality in an urban population. *Heart* 2001;86:21-26
41. Gordon WM. B-type natriuretic peptide in heart failure. *Current Opinion in Cardiology* 2006, 21:208-214
42. Corteville DCM, Bibbins-Domingo K, Wu AHB, Ali S, Schiller NB, Whooley MA. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Diagnostic Test for Ventricular Dysfunction in Patients With Coronary Disease. *Arch Intern Med.* 2007;167:483-489
43. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:386-391
44. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F, Bouvier E, Solal AC. Pre-discharge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004 18;43:635-641
45. Clark AL. Exercise and heart failure: assessment and treatment. *Heart* 2006;92:699-703
46. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH) *BMJ* 2004;328:189-195
47. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-1182
48. Stewart KJ, Badenhop D, Brubaker PH, Keteyian SJ, King M. Cardiac Rehabilitation Following Transplant, Heart Valve Surgery, and for Chronic Heart Failure. *Chest* 2003;123:2104-2111
49. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: Hemodynamics and metabolic effects. *Circulation* 1988; 78:506-515
50. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kubler K, Schuler G. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiopulmonary fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1239-1249
51. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, McCance A, Meyer TE, Bernardi L, Solda PL, Davey P, Ormerod O, Forfar C, Conway C, Sleight P. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation and autonomic function. *Circulation* 1992;85: 2119-2131
52. Keteyian SJ, Brawner CA, Schairer JR, Levine B, Levine AB, Rogers FJ, Goldstein S. Effects of exercise training on chronotropic incompetence in patients with heart failure. *Am Heart J* 1999;138:233-240
53. Savonen KP, Lakka TA, Laukkanen JA, Halonen PM, Rauramaa TH, Salonen JT, Rauramaa R. Heart rate response during exercise test and cardiovascular mortality in middle-aged men. *European Heart Journal* 2006;27:582-588
54. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-Rate Profile during Exercise as a Predictor of Sudden Death *N Engl J Med* 2005;352:1951-1958
55. Huang PH, Leu HB, Chen JW, Wu TC, Lu TM, Ding YA, Lin SJ. Comparison of endothelial vasodilator function, inflammatory markers, and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with or without chronotropic incompetence to exercise test. *Heart* 2006;92:609-614
56. Leeper NJ, Dewey FE, Ashley EA, Sandri M, Tan SY, Hadley D, Myers J, Froelicher V. Prognostic Value of Heart Rate Increase at Onset of Exercise Testing. *Circulation* 2007;115:468-474
57. Gibbons RJ. Abnormal heart-rate recovery after exercise. *Lancet* 2002;359:1536-1537