Praktisches Vorgehen bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz

Hans Peter Brunner-La Rocca¹





Durch die Einführung eines einfachen Bluttestes hat die Diagnostik der Herzinsuffizienz in den letzten Jahren an Popularität gewonnen. Allerdings wird nun fälschlicherweise immer wieder behauptet, dass alleine durch diesen Bluttest, d.h. die Bestimmung des BNP-Spiegels im Blut, die Diagnose einer Herzinsuffizienz gestellt werden kann. Dies ist natürlich in keiner Weise der Fall, wie auch mit keinem andern Bluttest ein umfassendes Bild einer Erkrankung gemacht werden kann. Der vorliegende Artikel geht auf die Schwierigkeiten der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz ein und zeigt auf, wie eine Diagnose erzielt werden kann und in welchen Fällen eine weiterführende Diagnostik sinnvoll ist.

Erhöhtes BNP = Herzinsuffizienz?

Auch wenn oft behauptet wird, dass die Diagnose der Herzinsuffizienz in den meisten Fällen klinisch einfach gestellt werden kann, zeigen Publikationen zu diesem Thema einheitlich ein ganz anderes Bild. So fanden verschiedene Untersuchungen, dass die Verdachtsdiagnose einer akuten Herzinsuffizienz als Zuweisungsgrund ins Spital nur zu 25 bis 50% korrekt war. Die Gründe für die Symptomatik meist Dyspnoe – schlossen eine Vielzahl verschiedener Diagnosen ein, insbesondere andere Herzerkrankungen (koronare Ischämie, Rhythmusstörungen ohne eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels), Lungenerkrankungen, Anämie, Adipositas, um nur die Wichtigsten zu nennen [1]. Andererseits werden aber oft diese Erkrankungen für die Symptomatik verantwortlich gemacht, obwohl eine Herzinsuffizienz die Ursache dafür ist. Auch unter Zuhilfenahme technischer Hilfsmittel wie EKG oder Röntgenbild des Thorax lässt sich oft nicht entscheiden, welche Erkrankung die Dyspnoe bedingt. Eine kürzlich publizierte Studie zur diagnostischen Bedeutung von BNP-Spiegeln im Blut fand eine erhebliche Unsicherheit bei der Diagnose oder beim Ausschluss einer Herzinsuffizienz trotz dieser Hilfsmittel [2]. Die zusätzliche Bestimmung von BNP konnte hier die diagnostische Sicherheit signifikant verbessern. In diesem Sinne trägt die Bestimmung von BNP im Blut dazu bei, die richtige Diagnose zu stellen. Auch bei der Frage, ob eine bekannte Lungenerkrankung - meist eine chronisch obstruktive Pneumopathie – oder eine bekannte Herzinsuffizienz die aktuellen Beschwerden bedingen, hilft die Bestimmung von BNP im Blut wesentlich [3]. Während sehr hohe Werte eine akute Herzinsuffizienz (systolisch oder diastolisch) sehr wahrscheinlich machen (BNP >400 pg/ml, NT-BNP >1600 pg/ml), schliesst ein normaler oder fast normaler Wert eine solche mit grosser Sicherheit aus (BNP <100 pg/ml, NT-BNP <300 pg/ml) [4].

Man muss sich aber bewusst sein, dass immer eine gewisse Unsicherheit bestehen bleibt. Bei fehlendem Ansprechen auf die entsprechende Therapie muss man sich deshalb die Frage stellen, ob die initial gestellte Diagnose richtig war. Zudem sind die BNP-Werte nicht immer eindeutig und helfen dann nicht weiter. Weiter gibt es auch andere Erkrankungen, welche zu einer Erhöhung der BNP-Werte im Blut führen. Die wichtigste in diesem Zusammenhang ist sicherlich die pulmonale Hypertonie. Patienten mit Lungenerkrankung und pulmonaler Hypertonie können also durchaus erhöhte BNP-Spiegel aufweisen, ohne dass eine (Links-)Herzinsuffizienz vorliegt. Meist sind hier die BNP-Spiegel aber nicht extrem hoch, sondern liegen im oben erwähnten Graubereich [4]. Weitere wichtige Erkrankungen, welche zu einer Erhöhung des BNP-Spiegels führen können, sind die fortgeschrittene Niereninsuffizienz, systemische Infekte, aber auch kardiale Erkrankungen wie akutes Koronarsyndrom und die myokardiale Hypertrophie sind zu nennen. Schliesslich sind die Normwerte von BNP bzw. NT-BNP von Alter und Geschlecht abhängig [5]. So sind die Werte bei Frauen höher und steigen im Alter an. Letzteres könnte allerdings auch Ausdruck der im Alter zunehmenden diastoli-

CME Korrespondenz:

¹ Dieser Artikel erscheint im Rahmen des Aufklärungsprogramms «Herzinsuffizienz». Publiziert wird er im Namen der Projektgruppe «Herzinsuffizienz» der Schweizerischen Herzstiftung und der Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie. Die folgenden Mitglieder haben zu dieser Publikation beigetragen: Brunner-La Rocca HP, Basel (Verfasser); Buser P, Basel; Conen D, Aarau (Vertreter der SGIM); Darioli R, Lausanne; Hess OM, Bern; Lerch R, Genf; Mohacsi P, Bern; Mordasini R, Bern; Noll G, Zürich; Périat P, Riehen (Vertreter der SGAM); Pfisterer M, Basel; Rutishauser W, Genf; Szucs T, Basel; Trigo-Trindade P, Genf.



PD Dr. Hans Peter Brunner-La Rocca Abteilung Kardiologie Kantonsspital Petersgraben 4 CH-4031 Basel

brunnerh@uhbs.ch

schen Dysfunktion des linken Ventrikels sein. Man muss sich also sowohl der Möglichkeiten wie auch der Grenzen der Bestimmung von BNP im Blut bezüglich Diagnosestellung der Herzinsuffizienz bewusst sein. Ob die Bestimmung von BNP über die Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz hinaus noch weitere Anwendungsgebiet hat, bleibt zu zeigen. So könnte die Steuerung der medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz möglicherweise verbessert werden [6]. Entsprechende Studien werden zur Zeit durchgeführt.

Praktisches Vorgehen

Welche Voraussetzungen müssen also erfüllt sein, um die Diagnose Herzinsuffizienz zu stellen? Am Anfang stehen sicherlich die Beschwerden des Patienten. Symptome der Herzinsuffizienz sind meist - zumindest temporär vorhanden, wenn die Diagnose Herzinsuffizienz gestellt wird. Allerdings wird der Begriff «asymptomatische Herzinsuffizienz» oft für die linksventrikuläre Dysfunktion ohne Symptome verwendet. Da auch letztere weiterer Abklärungen und einer Therapie bedarf, ist die begriffliche Unterscheidung im klinischen Alltag von untergeordneter Rolle. Leider ist keines der Symptome der Herzinsuffizienz pathognomonisch, so dass allein durch die Anamnese keine sichere Diagnose zu stellen ist. Das gleiche gilt auch für die bei der klinischen Untersuchung erhobenen Befunde. Allerdings können Symptome und Untersuchungsbefunde wichtige Hinweise für die zugrunde liegende Erkrankung liefern (Abb. 1 und 2). Man muss sich aber bewusst sein, dass eine erhebliche

Abbildung 1. Kardial oder pulmonal? Entscheidungshilfe basierend auf Anamnese und Symptomen.

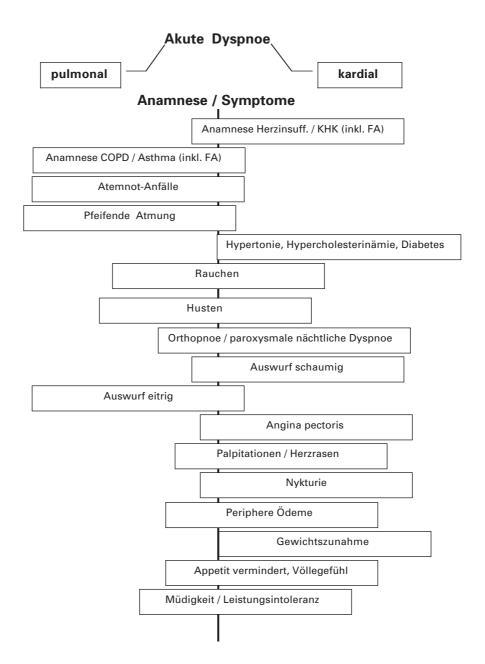
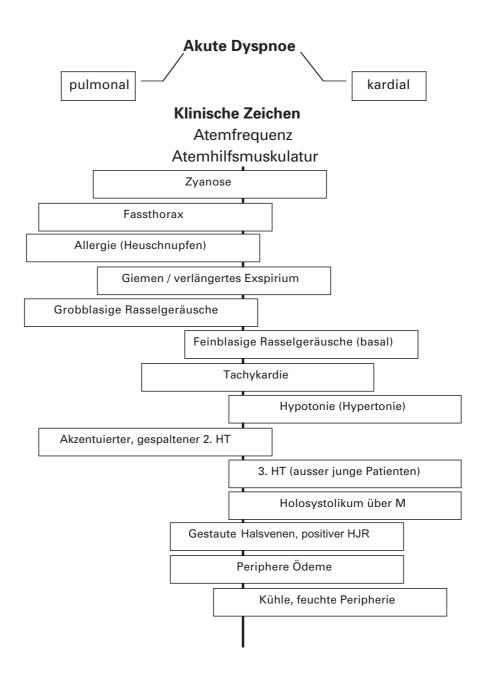


Abbildung 2.

Kardial oder pulmonal? Entscheidungshilfe basierend auf klinischen Zeichen. Bestimmen der Atemfrequenz und des Gebrauchs der Atemhilfsmuskulatur gibt objektive Hinweise auf den Schweregrad der Dyspnoe.



Unsicherheit bei der klinischen Beurteilung besteht [7]. Es ist wichtig zu beachten, dass der Schweregrad der Symptome - insbesondere der Dyspnoe - nur beschränkt mit dem Schweregrad der linksventrikulären Funktionsstörung korreliert. Eine Objektivierung der Dyspnoe kann helfen, die Einschränkung genauer zu definieren.

Technische Untersuchungen können helfen, die Vermutungsdiagnose zu unterstützen oder wenig wahrscheinlich zu machen. Neben der oben diskutierten Bestimmung des BNP-Wertes im Blut sind das EKG, die Röntgen-Thorax-Untersuchung und weitere laborchemische Bestimmungen zu nennen [8]. Ein normales EKG schliesst eine relevante Einschränkung der linksventrikulären Funktion praktisch aus. Umgekehrt beweist aber ein pathologisches EKG das Vorhandensein einer Herzinsuffizienz in keiner Weise. Im Thorax-Röntgenbild findet sich bei systolischer Funktionsstörung des linken Ventrikels meist eine Vergrösserung des Herzschattens (Herz-Lungen-Quotient ≥0,5). Bei erstmalig aufgetretener Herzinsuffizienz oder bei diastolischer Funktionsstörung fehlt die Herzvergrösserung aber häufig [9]. Bei Lungenstauung können entsprechende Zeichen gefunden werden wie beispielsweise baso-apikale Umverteilung der Lungendurchblutung, interstitielles oder alveoläres Lungenödem. Letzteres ist gelegentlich regional unterschiedlich ausgeprägt und kann als pneumonisches Infiltrat imponieren. Zudem entsteht nicht selten eine Pneumonie auf der Basis einer Lungenstauung (Stauungspneumonie), welche oft nicht als solche erkannt und entsprechend ungenügend therapiert wird. Die Interpretation des Thorax-Röntgenbildes kann

schwierig sein und die Variabilität zwischen verschiedenen Untersuchern ist recht gross

Eine Blutuntersuchung sollte unabhängig von der Bestimmung des BNP-Spiegels bei allen Patienten mit vermuteter Herzinsuffizienz durchgeführt werden. Das Blutbild zeigt, ob eine relevante Anämie oder eine Polyzytämie vorliegt. Je nach Ausprägung kann die Anämie alleine Symptome der Herzinsuffizienz bedingen oder die Symptome einer bestehenden Herzinsuffizienz verstärken. Eine Polyzytämie kann auf eine Lungenerkrankung, aber auch auf ein zyanotisches Herzvitium hinweisen. Ein erhöhtes Serumkreatinin kann auf eine Schädigung der Niere deuten, aber auch durch eine Minderperfusion der Nieren im Rahmen der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz bedingt sein. Oft liegen beide Probleme vor, da die Risikofaktoren für die Nieren- und Herzinsuffizienz teilweise identisch sind (z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie). Serumkreatinin und -kalium müssen aber auch deshalb bestimmt werden, weil sie durch die Therapie der Herzinsuffizienz direkt beeinflusst werden (ACE-Hemmer, alle Diuretika). Dies gilt besonders auch im weiteren Verlauf, wenn diese Medikamente geändert werden oder bei Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz. Ein tiefes Serumnatrium weist auf eine fortgeschrittene Herzinsuffizienz mit schlechter Prognose hin. Die Leber kann durch Stauung geschädigt werden. Weiter sollte ein Diabetes mellitus ausgeschlossen werden. Der Diabetes ist ein wichtiger Risikofaktor für die wichtigste Ursache der Herzinsuffizienz, die koronare Herzkrankheit. Ob der Diabetes mellitus auch direkt das Myokard schädigen kann, ist noch nicht restlos geklärt. Störungen der Schilddrüsenfunktion können sich als Herzinsuffizienz manifestieren. Bei der Hyperthyreose ist diese meist mit einer Tachykardie verbunden (oft als Vorhofflimmern). Schliesslich darf bei der akuten Exazerbation nicht vergessen werden, dass diese durch einen (sub-)akuten Myokardinfarkt bedingt sein könnte (Bestimmung der entsprechenden Enzyme und Strukturproteine wie Troponine, CK bzw. CK-MB, Transaminasen; EKG).

Bildgebendes Verfahren zur definitiven Diagnose

Entscheidend für die definitive Diagnose der Herzinsuffizienz ist ein bildgebendes Verfahren, welches die Funktionsstörung des linken Ventrikels direkt beweist [8]. Hier ist in erster Linie die Echokardiographie zu nennen. Sie gibt neben der Feststellung der Art und Schwere der kardialen Funktionsstörung wichtige Hinweise auf mögliche Ursachen und Konsequenzen der Herzinsuffizienz (beispielsweise schwere Aortenstenose, regionale Wandbewegungsstörungen nach abgelaufenem Infarkt, schwere Mitralinsuffizienz wegen Dilatation des Mitralanulus) [11]. Entsprechend sollte bei allen Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz vermutet wird, initial eine Echokardiographie durchgeführt werden; dies gilt auch für ältere Patienten. Im weiteren Verlauf richtet sich die Häufigkeit der Untersuchungen nach den sich aus der Untersuchung ergebenden Konsequenzen. So ist es beispielsweise wenig sinnvoll, bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz unter ausgebauter Therapie in regelmässigen Abständen Echokardiographien durchzuführen. Anderseits sollte bei Änderungen nach Ursachen gesucht werden; die Echokardiographie kann hier - wie bei der initialen Diagnose - wichtige Informationen liefern.

Gemäss den Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie sind für die Diagnose «Herzinsuffizienz» zwei Elemente notwendig: 1) die Symptome und 2) der objektive Nachweis einer kardialen Funktionsstörung [8]. Andere Untersuchungen können helfen, die Diagnose Herzinsuffizienz wahrscheinlich oder unwahrscheinlich zu machen. Dabei ist zu erwähnen, dass die Diagnose der «systolischen» Herzinsuffizienz, d.h. Herzinsuffizienz bedingt durch eine Verminderung der systolischen Funktionsstörung (Reduktion der Auswurffraktion), viel einfacher zu stellen ist als die Diagnose der diastolischen Herzinsuffizienz. Der objektive Beweis einer diastolischen Funktionsstörung des linken Ventrikels ist sehr viel schwieriger zu erbringen. Auch hier ist die Echokardiographie die Methode der Wahl, auch wenn diese nur indirekte Hinweise auf die diastolische Dysfunktion liefert. Dies trifft allerdings auch auf alle andern Methoden inklusive der hämodynamischen Messungen mittels Rechtsherzkatheter, zu. Die Diagnose «diastolische Herzinsuffizienz» ist entsprechend nicht selten eine sogenannte Ausschlussdiagnose, indem keine andere Ursache für die Symptome gefunden werden kann und indirekte Hinweise auf eine diastolische Funktionsstörung des linken Ventrikels vorliegen [12]. Inwieweit die Bestimmung des BNP-Wertes hier wertvolle Hinweise liefern kann, bleibt noch zu zeigen [13].

Atiologie der Herzinsuffizienz

Eine wichtige Empfehlung für die Diagnostik der Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology lautet wie folgt: «Heart failure should never be the final diagnosis» [8]. Was bedeutet dies? Die Herzinsuffizienz umfasst eine Vielfalt von Erkrankungen und sagt nichts über die Ursache aus. Zwar wird die Herzinsuffizienz (v.a. systolisch) per se unabhängig von der Ursache mit den gleichen Medikamenten behandelt; dennoch ist es sehr wichtig, die zugrunde liegende Erkrankung zu kennen. In vielen Fällen kann die Grunderkrankung behandelt werden, was entweder zu einer wesentlichen Verbesserung der Herzinsuffizienz, gelegentlich gar zur Heilung führt oder wenigstens die weitere Progression der Herzinsuffizienz verhindern oder verzögern kann. Tabelle 1 gibt einen unvollständigen Überblick über Ursachen der Herzinsuffizienz und in welcher Weise die Behandlung der Grunderkrankung die Herzinsuffizienz beeinflussen kann. Das Ausmass, mit dem die Ursache der Herzinsuffizienz gesucht wird, hängt vom möglichen Einfluss auf die Behandlung des Patienten ab. Oft spielen auch verschiedene Faktoren eine Rolle, wobei jeder dieser Faktoren zur Verschlechterung der kardialen Funktion beiträgt. Beispielsweise weisen Patienten mit deutlich dilatiertem Ventrikel häufig eine klinisch signifikante Mitralinsuffizienz auf. Beides fördert das Auftreten von (tachykardem) Vorhofflimmern, was wiederum die myokardiale Funktion direkt oder indirekt (Ischämie) weiter verschlechtern kann und nicht selten auslösendes Moment für eine Dekompensation ist. Das richtige Erkennen einer solchen Kaskade ungünstiger Umstände kann wegweisend für die erfolgreiche Behandlung dieser Patienten sein. Es ist also unbedingt notwendig, die Ätiologie einer Herzinsuffizienz möglichst genau zu kennen.

Abklärungen zur Ätiologie

Wann ist es sinnvoll, weitere Abklärungen vorzunehmen und welche Methoden sollen dabei zum Einsatz kommen? Eine ischämische Ursache der Herzinsuffizienz sollte immer dann gesucht werden, wenn eine Revaskularisation in Frage kommt. Es hat sich gezeigt, dass auch ältere Patienten symptomatisch von einer Revaskularisation profitieren können [14]. Entsprechend sollte diese Möglichkeit nicht alleine des Alters wegen ausser acht gelassen werden. In erster Linie kommen nicht-invasive bildgebende Verfahren zum Einsatz (Stress-Echokardiographie, nuklearmedizinische Verfahren) [15]. Ein Belastungs-EKG ist bei diesen Patienten oft zu wenig aussagekräftig, da bereits das Ruhe-EKG auch ohne Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit verändert ist. Der Belastungstest bei der chronischen Herzinsuffizienz dient mehr der Objektivierung der Limitation und der Abschätzung der Prognose [16]. Hierzu ist vor allem die Spiroergometrie geeignet. In Zukunft könnten auch die Computertomographie (CT) oder das Magnet-Resonanz-Imaging (MRI) bedeutsam werden.

Die Koronarangiographie sollte bei Patienten mit Hinweisen auf eine koronare Ischämie in Betracht gezogen werden. Bei älteren Patienten, welche genügend auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, kann darauf verzichtet werden. Bei Verdacht auf eine dilatative Kardiomyopathie beim jüngeren Patienten sollte eine koronare Herzkrankheit mittels Koronarangiographie ausgeschlossen werden. Weiter gehört die Koronarangiographie zur präoperativen Abklärung vor Klappenoperation. Davon ausgenommen sind junge Patienten ohne koronare Risikofaktoren, bei denen das Risiko einer koronaren Herzkrankheit praktisch null ist.

Atiologie/Begleiterkrankung	Mechanismus/Korrektur	Konsequenzen der Korrektur
Koronare Herzkrankheit	Reperfusion von «stunning» oder «hibernating myocardium»	Verbesserte Kontraktion in revaskularisierten Bezirken
Hypertensive Herzkrankheit	Regression Hypertrophie	Verbesserung der diastolischen Funktion/relativen Minderperfusior
Aortenstenose	Korrektur Druckbelastung durch Klappenersatz	Verbesserung der Funktion und Perfusion
Sekundäre Mitralinsuffizienz	Medikamentöse Reduktion des Afterload	Reduktion des Regurgitations- volumens
Toxisch bedingte dilatative Kardiomyopathie (Alkohol)	Wegfall der Noxe	Verbesserung der Funktion bis zur Normalisierung
Tachykardie-induzierte Kardiomyopathie	Reduktion der Herzfrequenz oder Beseitigung der Tachykardie	Meist Erholung der myokardialen Funktion

Begleiterkrankungen

Ein wesentliches Element der Diagnostik der Herzinsuffizienz ist die Erfassung von Begleiterkrankungen. Insbesondere ältere Patienten, welche den Grossteil der Patienten mit Herzinsuffizienz ausmachen, leiden sehr selten ausschliesslich an einer Herzinsuffizienz. Diese Begleiterkrankungen können die Behandlung dieser Patienten erheblich beeinflussen (z.B.

Tabelle 2. Mögliche Ursachen für eine akute Dekompensation einer Herzinsuffizienz.

Inadäquate Reduktion Therapie/Mal-Compliance der Patienten

Begleitmedikation

Nicht-steroidale Antirheumatika/COX-2-Hemmer

Niereninsuffizienz

Inadäquate Flüssigkeits-/Salzzufuhr

Arrhythmien (oft Vorhofflimmern)

Myokardiale Ischämie/Infarkt

Änderung der Klappeninsuffizienz

Infektionen

Systemisch (vermehrter Bedarf, kardiodepressiv)

Myokard-/Endokarditis

Lungenembolie

Andere konsumierende Erkrankungen

Vermehrter Bedarf, z.B. Anämie, Schwangerschaft

Toxine/Gabe von kardiodepressiven Substanzen

Quintessenz

- Zur Diagnose der Herzinsuffizienz gehören die Symptome und der objektive Nachweis einer zugrunde liegenden kardialen Funktionsstörung.
- Die Bestimmung des BNP-Spiegels im Blut dient vor allem zur Abschätzung der Ursache einer Dyspnoe, ist aber zur Feststellung, ob eine Herzinsuffizienz vorliegt oder nicht, nicht ausreichend.
- Ruhe-EKG, Thorax-Röntgen und Blutuntersuchung (Nierenfunktion, Elektrolyte, Leberwerte, Blutbild u.a.) gehören zur Abklärung der Herzinsuffizienz.
- Die Echokardiographie dient der Sicherung der Diagnose und erlaubt die Abklärung möglicher Ursachen.
- Die Abklärung der Ätiologie der Herzinsuffizienz ist essentiell, um kausale Behandlungsmöglichkeiten nicht zu verpassen.
- Die Untersuchung möglicher Ursachen für eine akute Dekompensation hilft bei der aktuellen Behandlung und der Verhinderung zukünftiger Episoden.

Zurückhaltung betreffend weiterer Abklärungen bei fortgeschrittenem Malignom; Anpassung der Dosis von Medikamenten, welche über die Niere ausgeschieden werden, bei Niereninsuffizienz oder in fortgeschrittenem Alter). Wirkungen und Nebenwirkungen bestimmter Medikamente verbieten ihren Einsatz bei gewissen Begleiterkrankungen oder erfordern zumindest besondere Vorsicht. Zudem steigt das Risiko von Interaktionen mit steigender Polypharmazie. Meist verbietet dies zwar nicht grundsätzlich den Einsatz gewisser Medikamente, doch ist die Kenntnis möglicher Interaktionen für die optimale Behandlung dieser Patienten sehr wichtig.

Akute Dekompensation – warum?

Schliesslich ist das Erkennen auslösender Faktoren für eine akute Dekompensation für die Betreuung dieser Patienten entscheidend. Dies kann einerseits die aktuelle Behandlung erheblich beeinflussen, wie sich aus der Liste möglicher Ursachen unschwer erkennen lässt (Tab. 2). Anderseits geht es darum, im weiteren Verlauf Dekompensationen so weit wie möglich zu verhindern. Dies dürfte oft möglich sein, da Symptome der drohenden Dekompensation häufig bereits Wochen vor dem Spitaleintritt vorhanden sind [17]. Die genaue Information des Patienten über die Erkrankung, Notwendigkeit der Behandlung, Verhalten im Alltag und Faktoren, welche zur Dekompensation führen, ist dabei zentral [18]. Es ist sehr wichtig, alle Medikamente zu erfassen, welche vom Patienten eingenommen werden. Diese werden vom Patienten oft als unwichtig angesehen und entsprechend auch nicht angegeben. Wie oben erwähnt können Interaktionen die Wirkung bestimmter Medikamente erheblich verändern (z.B. Verdopplung der Digoxinspiegel bei gleichzeitiger Gabe von Amiodarone; Interaktionen mit oraler Antikoagulation; Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika inkl. COX-2-Hemmern [19]).

Zusammenfassend bildet die adäquate und zumindest initial umfassende Diagnostik der Herzinsuffizienz die Basis für die optimale Behandlung. Übermässige Zurückhaltung ist meist schädlich und kann sogar die Kosten erhöhen, indem die inadäquate Behandlung die Morbidität, insbesondere die Hospitalisationsrate, deutlich erhöht. Die oft recht komplexe Betreuung dieser Patienten erfordert eine entsprechende Kenntnis der individuellen Ursache(n) der Herzinsuffizienz. Man sollte es keinesfalls bei der Diagnose Herzinsuffizienz bewenden lassen, sondern in jedem Fall die Ätiologie und auslösende Faktoren suchen.

Literatur

- 1 Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet 1997;350:1349-53.
- 2 McCullough PA, Nowak RM, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. Circulation 2002;106:416-22.
- 3 Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. J Am Coll Cardiol 2002;39:202-9.
- 4 Tabbibizar R. Maisel A. The impact of B-type natriuretic peptide levels on the diagnoses and management of congestive heart failure. Curr Opin Cardiol 2002;17:340-5.
- 5 Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC, Jr. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. J Am Coll Cardiol 2002;40:976-82.
- 6 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;355:1126-30.
- 7 Ishmail AA, Wing S, Ferguson J, Hutchinson TA, Magder S, Flegel KM. Interobserver agreement by

- auscultation in the presence of a third heart sound in patients with congestive heart failure. Chest 1987;91:870-3.
- 8 Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J 2001;22:1527-60.
- 9 Gillespie ND, McNeill G, Pringle T, Ogston S, Struthers AD, Pringle SD. Cross sectional study of contribution of clinical assessment and simple cardiac investigations to diagnosis of left ventricular systolic dysfunction in patients admitted with acute dyspnoea. BMJ 1997; 314:936-40.
- 10 Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. Am J Med 1991:90:353-9.
- Waggoner AD. Congestive heart failure and the role of two-dimensional Doppler echocardiography: a primer for cardiac sonographers. J Am Soc Echocardiogr 2000;13: 157-63.
- 12 Angeja BG, Grossman W. Evaluation and management of diastolic heart failure. Circulation 2003;107: 659-63.
- 13 Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic comparison dysfunction: Doppler velocity recordings. Circulation 2002;105:595-601.
- 14 Pfisterer M, Buser P, Osswald S, et al. Outcome of elderly patients with

- chronic symptomatic coronary artery disease with an invasive vs optimized medical treatment strategy. One year results of the randomized TIME trial. JAMA 2003;289: 1117-23
- 15 Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? Eur Heart J 2003;24:789-800.
- 16 Rickli H, Kiowski W, Brehm M, et al. Combining low-intensity and maximal exercise test results improves prognostic prediction in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003;42:116-22.
- 17 Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. Am J Med 2003:114:625-30.
- 18 Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, et al. Precipitating factors and decisionmaking processes of short-term worsening heart failure despite «optimal» treatment (from the IN-CHF Registry). Am J Cardiol 2001;88:382-7
- 19 Page J, Henry D. Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: an underrecognized public health problem. Arch Intern Med 2000;160:777-84.