

BNP NEDİR? ACİL SERVİSTE BEYİN NATRİÜRETİK FAKTÖR (BNP) KULLANIMI

Dr. Evvah Karakılıç*, Dr. Mehmet Ali Karaca*, Dr. Şebnem Bozkurt*,
Dr. Figen Coşkun*, Prof. Dr. Bülent Sivri*,
* Hacettepe Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı

ÖZET

Akut dispne nedeni ile acil servise başvuran hastalarda kalp yetmezliğini tanımak bazen güç olabilir. Bu hastaların ayırıcı tanısının doğru ve hızlı olarak yapılması mortalite ve morbidite açısından önemlidir. Gerçekte sol ventrikül fonksiyon bozukluklarının şüphesinde ekokardiyografi altın standart olmasına rağmen cost-efektivite ve ulaşılabilirlik açısından acil serviste rutin kullanımı kısıtlanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; ventriküllerden sentezlenen bir protein olan Beyin Natriüretik Peptid'in (BNP) kalp yetmezliğinin teşhis ve tedavisinde kullanımı önem kazanmıştır. Günümüzde BNP'nin kullanımı sadece kalp yetmezliğinin teşhisinde sınırlı kalmayıp tedavinin etkinliği ve taburculuk kararının verilmesinde de bize önemli bilgiler vermektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil, kalp yetmezliği, BNP.

SUMMARY

The diagnosis of heart failure can be difficult in patients presenting to the ED with acute dyspnea. Rapid and accurate diagnosis is essential in order to begin proper treatment and reduce morbidity and mortality. Although echocardiography is used as the gold standard to diagnose left ventricular dysfunction, its availability in the ED is limited. Recently, serum levels of B-type natriuretic peptide, made in the ventricular myocytes, have been used to not only diagnose heart failure, but to provide information about the efficacy of treatment and appropriateness for discharge.

Key Words: Heart failure, B-type natriuretic peptide

GİRİŞ

Kalp yetmezliği bir çok etiyolojiyi, patofizyolojik mekanizmayı ve klinik prezentasyonu içeren geniş bir terimdir. Kalp yetersizliğinde kalbe venöz dönüş normal olduğu halde ve dolmuş basınçları da normal iken, kalbin vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilecek düzeyde yeterli kan pompalayamadığı ve ventrikül disfonksiyonundan kaynaklanan bir süreçten dolayı ortaya çıkan, karmaşık bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır ⁽¹⁾. Kalp yetmezliği, sistolik ventrikül disfonksiyonu, ventrikül hipertrofi ve veya dilatasyonun eşlik ettiği, myokardın kontraktıl gücündeki bir azalma ile karakterizedir. Ventrikül disfonksiyon ilerlerken, aslında kan basıncını korumak için kalbe direkt olarak

toksik etki gösteren birçok nöroendokrin sistemin uyarılması söz konusudur. Bu toksik etkiler sonucunda kalbin fonksiyonlarında ciddi hasar olması ve kalbin normal fonksiyonlarını kaybetmesi ile kalp yetmezliği ortaya çıkar ^(2, 3).

Kalp yetmezliği fizyolojik ve fonksiyonel anatomiye göre sınıflandırılırlar. Bunlar; düşük veya yüksek kardiyak debili kalp yetmezliği, sağ veya sol kalp yetmezliği, sistolik veya diyastolik kalp yetmezliği olarak ayrılırlar ^(3, 4, 5, 6).

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) ise kalbin etkilenen kısmının arkasında aşırı sıvı birikimi ile ortaya çıkar ve dispne, çabuk yorulma, takipne, taşikardi, pulmoner raller, kardiyomegali, ventriküler galo ve periferik ödemden oluşan bir klinik sendromdur ^(1, 2). Çoğu hastada KKY hem kalp yetersizliğinin kendisi, hem de sonradan oluşan ve sempatik sinir sisteminin ve renin-angiotensin sisteminin aktivasyonunun eşlik ettiği periferik dolaşım değişikliklerinin sonucu olarak gelişir. Kalp yetmezliği en sık iskemik kalp hastalığına bağlı olmak üzere hipertansiyon, idiyopatik kardiyomyopatiler, enfeksiyonlar, toksinler ve kapak hastalıklarına bağlı ortaya çıkmaktadır.

Kalp yetersizliğinde çok sayıda nörohormon dolaşımında anormal miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Atriyal natriüretik peptidi (ANP), beyin natriüretik peptidini (BNP) ve klirens natriüretik peptidi (CNP) içeren bir natüretik ailesi zamanla ortaya çıkmıştır. Bu peptidler ayrı ayrı genlerle kodlanırlar. Ayrıca her birinin dokuya özgül dağılımı, regülasyonu ve biyolojik aktivitesi bulunmaktadır. Bu natriüretik peptidler, atrial natriüretik peptidler (ANP), beyin natriüretik peptid (BNP) ve klirens natriüretik peptid (CNP) sağ atrial basıncı, sistemik vasküler direnci, aldosteron salgılanışı, sempatik sinirlerin uyarılışını ve hücrelerin hipertrofini azalttıkları ve sodyum atılımını arttırdıkları için kontregülatuar olarak kabul edilirler. Bu natriüretik peptidler volüm yüklenmesinde ve hipertansiyonda esas defans araçlarıdır ve prohormon olarak sentezlenirler. C-terminal endokrinolojik olarak aktif peptidler ve onların N-terminal prohormon parçaları plazmada bulunur. Natriüretik peptidler ventriküler disfonksiyonda maksimum aktive olurlar. Bununla birlikte natriüretik peptidler renal yetmezlik, pulmoner hipertansiyon, atriyal hipertansiyon ve karaciğer sirozunda da artarlar ^(20, 26).

ANP normalde atriumlar da ve belli bir derecede de

ventriküllerden sentezlenen 28 aminoasitlik bir peptiddir. Atriyal distansiyon esnasında dolaşıma salınır. BNP ise esas olarak ventriküllerde sentezlenir. BNP ventriküler myozitlerden salınan, volüm hemostazında anahtar rol oynayan 32 aminoasitli peptid bir hormondur (1, 15). Plazma konsantrasyonu değişik durumlarda özellikle de kalp yetmezliğinde artar. Sol ventrikül disfonksiyonunda veya erken kalp yetmezliğinde salınır (1,8,17,18). Bu peptidler vazodilatasyonu (ANP, BNP, CNP) ve natriürezis (ANP, BNP) sağlamak için çoğunlukla guanilsiklaz üzerinden etki ederler. Norepinefrin salınımını ve hedef hücrelerinin hipertrofilerini azaltabildiklerinden dolayı bu peptidler için kontr-regülatuar hormonlarda denilmektedir.

Akut dispne ile acil servise gelen ve kronik hava yolu obstrüksiyonu olan hastalarda kalp yetmezliğini tanımak bazen güç olabilir. Bu hastaların hemen tanısının konulması ve ayırıcı tanısının doğru yapılması önemlidir (21). Sol ventrikül fonksiyon bozukluklarının şüphesinde ekokardiyografi gold standart bir test olmasına rağmen maliyeti ve rutinde kullanımının zor olması nedeniyle günlük taramalarda kullanımını kısıtlamaktadır. Bunun sonucunda da kolay kullanılan düşük maliyetli yöntemlerin geliştirilmesi fikrini akla getirmiştir (18,19). Yapılan son çalışmalarda kalp yetmezliğinin erken tanısında kullanılabilir olan parametrelerden BNP en umut verici olanıdır.

Konjestif kalp yetmezliğinde aktive olan nörohümöral faktörler iki gruba ayrılırlar. Bunlardan biri kardiyotoksik olan norepinefrin, anjiyotensin II, endotelin-1 ve vazopressin diğeri ise kardiyoprotektif olan ANP ve BNP dir. Bu nörohümöral faktörler arasında plazma BNP düzeyi konjestif kalp yetmezlikli hastaların prognoz ve ciddiyetinin değerlendirilmesinde oldukça kullanışlı bir parametredir (22,36,38). Bu natriüretik peptidler kalp yetmezlikli hastalarda sıklıkla artmıştır ve BNP de asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunun veya erken kalp yetersizliğinin bir belirteci olabilir ve özellikle de BNP kardiyak ventriküllerden salınan kardiyak nörohormondur (1,16,17).

Kalp yetmezlikli hastalara bu peptidlerin dışardan verilmesi, muhtemelen azalmış glomerüler filtrasyonun veya proksimal tübülden artmış sodyum reabsorbsiyonunun sonucu olarak sodyumun toplayıcı kanallara daha az ulaşmasından dolayı natriüretik etkilerine karşı göreceli olarak dirençlidirler. Bununla birlikte yetmezlikli hastalarda BNP infüzyonunun belirgin bir pozitif hemodinamik etkisi vardır.

BNP

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ventriküllerden sentezlenen bir protein olan BNP'nin kalp yetmezliğinin teşhis ve tedavisinde kullanımı önem kazanmıştır. BNP'nin teşhiste kullanımının yanı sıra tedavinin etkisini değerlendirmek açısından da değerlidir. Ayrıca dekompanze kalp yetmezliğinde tedavisinde intravenöz kullanımı hemodinamik dengeleri düzeltmede yarar sağlamaktadır.

BNP kardiyak ventriküllerden özellikle sol ventrikülden basınç yüksekliği veya volüm fazlalığında salınır (1,7,9,10,28,29). Ayrıca sistolik disfonksiyonlu restriktif doluş paterninde de yüksek plazma seviyeleri

gösterilmiştir (30,31,32). BNP, ventriküllerden salınan 32 aminoasitli bir polipeptiddir (15,16). BNP, basınç artması, volüm genişlemesine cevap olarak ventriküler myositlerden pre-proBNP olarak salınır ve N-terminal pro-BNP enzimatik olarak immünreaktif BNP ve NT parçası olarak ayrılır (26). BNP ölçümünün bedside mümkün olması nedeniyle acil serviste ve yatan hasta takibinde oldukça kolaylık sağlamaktadır (27). BNP, volüm hemostazında anahtar rol oynayan bir nörohormondur (26). Semptomatik ve asemptomatik hastalarda ventriküler disfonksiyonun hassas bir göstergesidir ve yükseklik değeri disfonksiyonun ciddiyeti ile ilişkilidir (14-18). Sınır yüksekliği (cut-off) 100 pg/ml. dir (37).

BNP vazodilatasyon, natriürezis yaparken renin-anjiyotensin sistemini inhibe ederler. BNP değeri cinsiyet, yaş, renal fonksiyonlar, geniş sol ventrikül çapı, atriyal fibrilasyon, akut koroner sendrom ve yüksek pulmoner basınç ile ilişkilidir (10,24,25,34,35,41). BNP, konjestif kalp yetmezliğinde oldukça yüksek spesifite ve sensitivite gösterir. Nefes darlığı ile kliniğe başvuran hastada, dispne, pulmoner hastalığa bağlıysa BNP düzeyi normalden, konjestif kalp yetmezliğinde kardiyak bozukluğun tipik bir göstergesi olarak yükselmiştir (16,33).

Birçok çalışmada, kronik kalp yetmezliğindeki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesinde BNP'nin, ANP'den daha üstün olduğu gösterilmiştir (31,39). BNP sol ventrikül fonksiyonlarını belirlemede oldukça faydalıdır ve birçok komorbid hastalığı olan hastalarda kalp yetmezliğini hızlıca gösterir. BNP düzeyinin yükselmesi hastada kötü prognozu, yüksek mortaliteyi ve yatarak tedavi alması gerektiğinin işaretidir (27). Yine birçok çalışmada plazma BNP ölçümünün dispne veya sıvı retansiyonlu kalp yetmezlikli hastalarda teşhiste klinik faydası olması ve kalp yetmezliği veya diğer kalp hastalıklarında prognostik bilgi sağlaması açısından faydalı olduğu gösterilmiştir (18,42). BNP nin plazma konsantrasyonu myokardiyal infarktüs, dilate kardiyomyopati ve valvüler kalp hastalıklı hastalarda sol ventrikül end-diastolik (LVEDD) ve sol ventrikül end-sistolik çapı (LVESD) ile doğru orantılı iken sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılıdır. Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda tedaviyi takiben sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun artması sonucu LVEDD ve LVESD azalması ile plazma BNP düzeyi azalır. Bu sonuç plazma BNP konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun hassas bir göstergesi olduğunu bize gösterir (22,23,40,42).

Acil serviste kalp yetmezliğinin tanısında sıklıkla diğer dispne (KOAH, pneumoni vb.) yapan sebeplerden ayırmak güç olabilir. Bu semptomlar nonspesifiktir ve teşhiste yeterince sensitif değildir. Birçok çalışmada BNP ölçümü acil servise gelen kalp yetmezlikli hastaların teşhisinde oldukça sensitif ve spesifik bir test olduğu gösterilmiştir (7,11,12,28). Bununla beraber BNP konjestif kalp yetmezliğinin tanısında kullanılmakla kalmayıp tedavide ve en önemlisi de tedavinin yeterli olup olmadığı konusunda ve hastanın taburculuk kararında da bize oldukça yardımcı bir testtir (13). Eğer hastada BNP düzeyi 100 pg/mL. üzerinde ise hastada volüm yüklenmesinin varlığı söz konusudur ve hasta tedavi edilmelidir. Ancak

bu değer 700 pg/mL üzerinde ise ciddi dekompanse kalp yetmezliğinden bahsedilir ve mutlaka yatarak tedavi alması gerektiğinin bir göstergesidir. Bu hastanın takibinde BNP düzeyi 500 pg/mL nin altına düştüğünde hastanın ayaktan takip edilebileceği ve taburcu olabileceği sonucuna varılabilir⁽⁷⁾.

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz ki, son zamanlardaki çalışmalarda BNP düzeyinin tespitini kalp yetmezliğinin erken tanısında, hastalığın ciddiyetinde, tedavinin etkinliği ve prognozun belirlenmesinde rutin olarak kullanılmasını önermektedir ve yapılan çalışmalarda bunu kuvvetle desteklemektedir⁽¹⁴⁾.

Kaynaklar

1. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert A. O'Rourke. *The Heart*. 2002;655-85
2. Judith E. Tintinalli, Gabor D. Kelen, J. Stephan Stapczynski. *Emergency Medicine* 2000;374-78
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M, et al: Report of 1995 World Health organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation* 93:841, 1996.
4. Liberthson RR: Sudden death from cardiac causes in children and young adults. *N Engl J Med* 334: 1039, 1996.
5. Karon BL: Diagnosis and outpatient management of congestive heart failure. *Mayo Clin Proc* 70: 1018, 1995
6. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M: The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 337: 898, 1997.
7. Robert E. Hobbs, MD. Using BNP to diagnose, manage and treat heart failure. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2003;70: 333-36.
8. Joung BY, Park BE, Kim DS, Hong BK, Kim DY, Cho YH, Lee SH, Yoon YW, Kim HS, Kim JH, Kwon HM. B-type natriuretic Peptide predicts clinical presentations and ventricular overloading in patients with heart failure. *Yonsei Med J*. 2003 Aug 30;44(4):623-34.
9. Emily Lubien, BS; Anthony DeMaria, MD; Padma Krishnaswamy, MD; Paul Clopton,
10. Beck-da-Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients with atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm. - *Can J Cardiol*. 2004 Oct;20(12):1245-8
11. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirnovin R, Lenert L, Clopton P, Alberto J, Hlavin P, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Feb; 37(2): 379-85
12. Villacorta H, Duarte A, Duarte NM, Carrano A, Mesquita ET, Dohmann HJ, Ferreira FE. The role of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in patients presenting to an emergency department with dyspnea. *Arq Bras Cardiol*. 2002 Dec; 79(6): 569-72, 564-8.
13. Caldwell MA, Howie JN, Dracup K. BNP as discharge criteria for heart failure. *J Card Fail*. 2003 Oct; 9(5): 416-22
14. Meune C, Fulla Y, Martins E, Bergmann JF, Devaux JY. B-type natriuretic peptide for the diagnostic and prognostic assessment in cardiology. Its interest and perspectives of application. *Presse Med*. 2003 Feb 1;32(4):181-5.
15. Muller C, Kuster G, Buttner HJ, Buser P. B-type natriuretic peptide--current use in the diagnosis and management of heart failure. *Herz*. 2003 Aug;28(5):374-9.
16. Scardovi AB; Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri; Societa Italiana di Cardiologia Pediatrica; Societa Italiana di Nefrologia Pediatrica; Societa Italiana dell'Ipertensione Arteriosa; Societa Italiana di Pediatria. Clinical applications of brain natriuretic peptide testing. *Ital Heart J Suppl*. 2004 May;5(5):343-56.
17. Logeart D, Gamber A, Beyne P, Guiti C, Geyer C, Bourgoin P, Alonso C, Ennezat PV, Gourgon R, Cohen-Solal A. Brain natriuretic peptide (BNP) in coronary insufficiency: relationship with left ventricular filling and exercise tolerance. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1999 Sep;48(7):523-8.
18. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2002 Jan-Feb;44(4):293-321
19. Atisha D, Bhalla MA, Morrison LK, Felicio L, Clopton P, Gardetto N, Kazanegra R, Chiu A, Maisel AS. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am Heart J*. 2004 Sep;148(3):518-23
20. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1999;230:132-42
21. Davis M, Espiner E, Richards G, Billings J, Town I, Neill A, Drennan C, Richards M, Turner J, Yandle T. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet*. 1994 Feb 19;343(8895):440-4.
22. Tsutamoto T, Horie M. Plasma brain natriuretic peptide as a useful biochemical marker of congestive heart failure. *Nippon Rinsho*. 2003 May;61(5):782-8.
23. Yamada Y, Goto J, Yokota M. Brain natriuretic peptide is a sensitive indicator of impaired left-ventricular function in elderly patients with cardiovascular disease. *Cardiology*. 1997 Sep-Oct;88(5):401-7.
24. Schwam E. B-type natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in emergency department patients: a critical appraisal. *Acad Emerg Med*. 2004 Jun;11(6):686-91.
25. Bertinchant JP. Brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro BNP in chronic haemodialysed renal failure. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2004 Sep;97(9):881-8
26. McCullough PA, Sandberg KR. Sorting out the evidence on natriuretic peptides. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4 Suppl 4:S13-9.
27. Safley DM, McCullough PA. The emerging role of brain natriuretic peptide in the management of acute and chronic heart failure in outpatients. *Heart Fail Monit*. 2003; 4(1):13-20.
28. Cabanes L, Richaud-Thiriez B, Fulla Y, Heloïre F, Vuilleumard C, Weber S, Dusser D. Brain Natriuretic Peptide Blood Levels in the Differential Diagnosis

- of Dyspnea. *Chest*. 2001; 120:2047-2050.)
29. Cowie, MR, Struthers, AD, Wood, DA, et al (1997) Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 350,1347-1351
 30. Yu, CM, Sanderson, JE, Shum, I, et al (1996) Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure: higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 17,1694-1702
 31. Maeda, K, Tsutamoto, T, Wada, A, et al (1998) Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 135,825-832
 32. Fruhwald, FM, Fahrleitner, A, Watzinger, N, et al (1999) Natriuretic peptides in patients with diastolic dysfunction due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 20,1415-1423
 33. Kruger S, Hoffmann R, Graf J, Janssens U, Hanrath P. Brain natriuretic Peptide. Diagnostic and prognostic value in chronic heart failure. -*Med Klin (Munich)*. 2003 Oct 15;98(10):562-7
 34. Osca J, Quesada A, Arnau MA, Osa A, Hervas I, Almenar L, Palencia M, Mateo A, Algarra F. Brain natriuretic peptide. Diagnostic value in heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2002 Jan;55(1):7-15.
 35. Choi EY, Kwon HM, Yoon YW, Kim D, Kim HS. Assessment of extent of myocardial ischemia in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome using serum B-type natriuretic peptide level. *Yonsei Med J*. 2004 Apr 30;45(2):255-62.
 36. Bettencourt P, Ferreira A, Dias P, Castro A, Martins L, Cerqueira-Gomes M. Evaluation of brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Cardiology*. 2000; 93(1-2):19-25.
 37. 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, Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*. 2002 Jul 18;347(3):161-7.
 38. Sirithunyanont C, Leowattana W, Sukumalchantra Y, Chaisupamonkollarp S, Watanawaroon S, Chivatanaporn B, Bhuripanyo K, Mahanonda N. Role of the plasma brain natriuretic peptide in differentiating patients with congestive heart failure from other diseases. *J Med Assoc Thai*. 2003 May;86 Suppl 1:S87-95.
 39. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM, Heublein DM, Nelson SM, Jougasaki M, Redfield MM, Burnett JC Jr. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail*. 2002 Jun;8(3):149-54.
 40. Mariano-Goulart D, Eberle MC, Boudousq V, Hejazi-Moughari A, Piot C, Caderas de Kerleau C, Verdier R, Barge ML, Comte F, Bressot N, Rossi M, Kotzki PO. Major increase in brain natriuretic peptide indicates right ventricular systolic dysfunction in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003 Aug;5(4):481-8.
 41. Watanabe M, Murakami M, Furukawa H, Nakahara H, Tanaka H, Sunamori M. Decreased plasma brain natriuretic peptide levels after a successful maze procedure. *J Heart Valve Dis*. 2003 May;12(3):287-91.
 42. Hervas I, Osca J, Perez-Pastor JL, Quesada A, Arnau MA, Marti JF, Almenar L, Bello P, Mateo A. Radioimmunoassay of natriuretic peptide type-B (BNP) in heart failure. *Nucl Med Commun*. 2003 Jan;24(1):61-9.