

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. S. Frantz

Prognostischer Wert neuer laborchemischer Biomarker bei diagnostisch naiven
Patienten mit Verdacht auf Herzinsuffizienz

Follow-Up-II-Untersuchung zur randomisierten klinischen Studie
„Objektivierung der kardiovaskulären Dysfunktion
im ambulanten und hausärztlichen Bereich mittels handgehaltener
Echokardiographie und dem BNP-Schnelltest“
(Handheld-BNP-Studie)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Senem Demirbas

aus Hassmersheim

Würzburg, Juli 2022

Referentin: Prof. Dr. Christiane E. Angermann

Korreferent: Priv. -Doz. Dr. Dipl. -Psych. Stefan Unterecker

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2022

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	- 1 -
1.1 Herzinsuffizienz – ein kurzer Überblick.....	- 1 -
1.2 Diagnose der Herzinsuffizienz im primärärztlichen Bereich.....	- 2 -
1.3 Moderne Biomarker.....	- 6 -
1.3.1 Neurohormone.....	- 6 -
1.3.2 Inflammationsmarker.....	- 7 -
1.4 Zielsetzung.....	- 9 -
2. Methodik.....	- 10 -
2.1 Handheld-BNP-Studie – Ziele und Studiendesign.....	- 10 -
2.2 Ethik und datenschutzrechtliche Aspekte.....	- 12 -
2.3 Follow-Up Studie II.....	- 12 -
2.3.1 Studienpopulation.....	- 12 -
2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	- 13 -
2.3.3 Studienabbruch.....	- 13 -
2.3.4 Studienablauf.....	- 13 -
2.3.5 Endpunkte.....	- 14 -
2.3.6 Dateneingabe.....	- 14 -
2.3.7 Datenprüfung.....	- 14 -
2.3.8 Biomarker Analyse.....	- 14 -
2.3.9 Grenzwerte der laborchemischen Biomarker.....	- 15 -
2.3.10 Multivariatmodelle.....	- 15 -
2.4 Statistische Analyse.....	- 15 -
3. Ergebnisse.....	- 17 -
3.1 Patientenfluss.....	- 17 -
3.2 Gesamtkohorte.....	- 17 -
3.2.1 Vergleich der Patientencharakteristika der Subkohorten - Würzburg und Essen.....	- 17 -
3.3 Biomarker.....	- 20 -
3.3.1 Bestimmung der Biomarker.....	- 20 -
3.3.2 Korrelationsanalyse nach Pearson.....	- 21 -
3.4 Prognostische Wertigkeit moderner Biomarker unadjustiert u. adjustiert nach Modell I u. Modell II hinsichtlich der Endpunkte Tod jeder Ursache sowie kardiovaskulärer Tod..	- 21 -

3.5 Prognostische Wertigkeit moderner Biomarker in Abhängigkeit der Konzentrationskategorien hinsichtlich der Endpunkte Tod jeder Ursache sowie kardiovaskulärer Tod unadjustiert sowie adjustiert nach Modell I und Modell II.....	- 24 -
3.5.1 NT-proBNP	- 24 -
3.5.2 MR-proANP	- 26 -
3.5.3 MR-proADM.....	- 27 -
3.5.4 Copeptin.....	- 28 -
3.5.5 TNF- α	- 29 -
3.5.6 hsCRP	- 30 -
3.6 Multivariate Regressionsanalyse - Modell III (alle Biomarker + Modell II).....	- 31 -
3.7 Relevanz der prognostischen Aussagekraft der einzelnen Biomarker hinsichtlich Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod in Receiver Operating Characteristics-(ROC)-Kurven.....	- 31 -
4. Diskussion.....	- 34 -
4.1 Besonderheiten des Studienkollektives.....	- 34 -
4.2 Vergleich der Subkollektive Würzburg und Essen.....	- 35 -
4.3 Analyse der Todesursachen/Prognose	- 36 -
4.4 Prognostische Aussagekraft der Neurohormone	- 36 -
4.4.1 Prognostische Aussagekraft der natriuretischen Peptide.....	- 36 -
4.4.2 Prognostische Aussagekraft von MR-proADM.....	- 38 -
4.4.3 Prognostische Aussagekraft von Copeptin	- 40 -
4.5 Prognostische Aussagekraft der Inflammationsmarker	- 41 -
4.6 Determinanten in der Multivariate Regressionsanalyse.....	- 42 -
4.7 Relevanz der prognostischen Aussagekraft der Biomarker bezüglich beider Endpunkte mittels Receiver Operating Characteristics- Kurven (ROC-Kurven).....	- 44 -
5. Fazit.....	- 45 -
6. Stärken und Limitationen	- 46 -
7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung.....	- 47 -
8. Referenzen	- 49 -
Appendix	B
I Abkürzungsverzeichnis	B
II Tabellenverzeichnis	C
III Abbildungsverzeichnis	D
IV Danksagung	E

Meiner Familie

1. Einleitung

1.1 Herzinsuffizienz – ein kurzer Überblick

Herzinsuffizienz stellt eine Abnormität von Herzstruktur und/oder -funktion dar, die zu einer unzureichenden Sauerstoffversorgung der Körpergewebe führt. Sie ist ein Syndrom mit typischen Symptomen wie Dyspnoe, Fatigue, Appetitlosigkeit und typischen klinischen Zeichen wie Halsvenenstauung und peripheren Ödemen (1).

Abhängig vom Krankheitsverlauf unterscheidet man eine akute von einer chronischen Herzinsuffizienz. Anatomisch kann die Herzinsuffizienz je nach Lokalisation in eine Rechts-, Links- und Globalinsuffizienz unterteilt werden (2). Zudem kann sie nach der Schwere der Dyspnoe bzw. Leistungseinschränkung in vier verschiedene Schweregrade gegliedert werden, die von der New York Heart Association (NYHA) festgelegt wurden. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Kriterien dieser Klassifizierung.

Tabelle 1 Einteilung des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifizierung (3)

NYHA Stadium I	Körperliche Belastbarkeit ohne Einschränkungen
NYHA Stadium II	Symptome bei starker körperlicher Belastung
NYHA Stadium III	Symptome bei geringer körperlicher Belastung
NYHA Stadium IV	Symptome bereits in Ruhe bestehend

Die Linksherzinsuffizienz wird zudem in Abhängigkeit der linksventrikulären Ejektionsfraktion unterteilt in die Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (HF_rEF, Ejektionsfraktion < 40%, früher „systolische Herzinsuffizienz“) sowie der Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (HF_pEF, Ejektionsfraktion \geq 50%, früher diastolische Herzinsuffizienz). Für den Graubereich zwischen der HF_rEF und der HF_pEF (Ejektionsfraktion zwischen 40-49%) wurde in den ESC-Leitlinien von 2016 die bislang in Studien nur wenig charakterisierte neue Untergruppe eingeführt die Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HF_mrEF) (3).

Eine häufige Ursache für die akute Herzinsuffizienz ist der Herzinfarkt, seltener kann eine Myokarditis oder eine Klappenendokarditis eine akute Herzinsuffizienz verursachen. Die Entwicklung der chronischen Herzinsuffizienz ist jedoch oft schleichend, denn häufig entwickelt sich die Herzinsuffizienz über Jahre hinweg aus typischen kardiovaskulären

Risikofaktoren wie dem Bluthochdruck, Diabetes oder Adipositas, die dann zu einer manifesten kardialen Erkrankung wie der chronischen koronaren Herzerkrankung oder der hypertensiven Herzerkrankung führen und letztlich die Herzinsuffizienz verursachen.

Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung mit hoher sozioökonomischer Relevanz. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz in der westlichen Welt beträgt 1 - 2% und für Personen im Alter von über 70 Jahren liegt sie bei über 10 % (4). Im Alter von über 55 Jahren liegt das Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken bei Männern bei 33 % und bei Frauen bei 28 % (4). Häufig wird die Herzinsuffizienz von Komorbiditäten begleitet, deren Symptome sich überschneiden, sodass die Diagnosestellung erschwert wird (4). Die Herzinsuffizienz ist mit einer signifikant erhöhten Mortalität und Morbidität verbunden - vergleichbar mit der Mortalität häufiger Krebsarten (2, 6). Durch die häufig notwendigen Krankenhausaufenthalte entstehen zudem hohe Gesundheitskosten (7, 8). Mit jeder Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz verschlechtert sich die Prognose und erhöht sich das Risiko für eine Rehospitalisierung. Die frühzeitige Diagnosestellung und Einleitung einer effektiven Therapie verzögert die Krankheitsprogression und reduziert das Risiko für Rehospitalisierungen (9). Daher besteht ein dringender Bedarf an effektiven Diagnose- und Behandlungsstrategien bei Herzinsuffizienz.

1.2 Diagnose der Herzinsuffizienz im primärärztlichen Bereich

Nicht selten stellen sich Patienten mit Symptomen und Zeichen, die mit einer Herzinsuffizienz vereinbar wären, zuerst beim Hausarzt vor (10–12). Eine exakte Diagnosestellung im primärärztlichen Bereich ist jedoch schwierig aufgrund der vielseitigen Ursachen und Symptomen sowie der oftmals gegenwärtigen Komorbiditäten, die die führenden Symptome wie Belastungsdyspnoe und klinischen Zeichen wie periphere Ödeme durchaus auch erklären können. Studien haben gezeigt, dass Hausärzte hinsichtlich der Diagnose Herzinsuffizienz eine eingeschränkte diagnostische Genauigkeit und einen hohen Anteil an Fehldiagnosen aufweisen (13-15). Bei nur 25-50 % der Patienten, die eine Herzinsuffizienz durch den Hausarzt diagnostiziert bekommen haben, konnte die Diagnose durch einen Facharzt bestätigt werden (13, 14, 16). Infolgedessen erhalten bis zu 50 % der Patienten eine inadäquate Therapie, wenn keine weiteren Untersuchungen diesbezüglich erfolgen.

Eine definitive Herzinsuffizienzdiagnose erfordert neben der Basisdiagnostik, eine ausführliche Anamnese und eine körperliche Untersuchung (3, 17). Weiterhin ist das Schreiben eines Elektrokardiogramms zur Sicherstellung relevanter Herzrhythmusstörungen und myokardialer Ischämien empfohlen (3). Zur Bestätigung bzw. zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz sehen die Leitlinien der ESC dann bei Vorliegen einer typischen Anamnese bzw. typischen klinischen

Zeichen oder einem pathologischen EKG die Bestimmung natriuretischer Peptide (BNP, NT-proBNP, MR-proANP) vor, sowie bei positivem Befund ($\text{BNP} \geq 35 \text{ pg/ml}$, $\text{NT-proBNP} \geq 125 \text{ pg/ml}$) direkt die Durchführung einer Echokardiographie (1, 3, 5, 18). Den klinischen Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf Herzinsuffizienz zeigt Abbildung 1.

Erhöhte Konzentrationen der natriuretischen Peptide helfen, eine erste Arbeitsdiagnose zu erstellen und erwiesen sich zur Differenzierung von Dyspnoe in der Notfallambulanz als sehr wertvoll (19-21). Bei erhöhten Konzentrationen kann dann zeitnah zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose eine Echokardiographie durchgeführt und die Diagnose etabliert werden (22-26, 28-35). Ist der Spiegel des natriuretischen Peptids hingegen niedrig, so ist das Vorliegen einer Herzinsuffizienz eher unwahrscheinlich (3). Jedoch können auf die Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide verschiedene Faktoren wie Vorhofflimmern, Niereninsuffizienz und Körpergewicht Einfluss nehmen (36). Eine große dänische Studie konnte zeigen, dass die Bestimmung der natriuretischen Peptide den aussagekräftigsten Hilfszusatz zum standardisierten Workflow in der Primärversorgung darstellt (37).

Da die Prognose vom Krankheitsstadium abhängt und evidenzbasierte Therapien zu einer Symptombesserung und zur Verbesserung der Prognose führen (22-26), ist eine zeitnahe Diagnosestellung essentiell. Jedoch haben Hausärzte oft keinen Zugriff auf weiterführende diagnostische Modalitäten (38-40). Genau hier setzt die Handheld-BNP-Studie an. Sie ist eine prospektive kontrollierte clusterrandomisierte multizentrische vierarmige Diagnostikstudie. Die Rekrutierung erfolgte in zwei Standorten – Essen und Würzburg. Diagnostisch naive Patienten, die sich mit Symptomen passend zu einer Herzinsuffizienz bei ihrem Hausarzt vorstellten, wurden in die Studie eingeschlossen. Die Handheld-BNP-Studie setzte sich aus drei Teilen zusammen - der Trainingsstudie, Screeningsstudie und den Follow-Up Studien I und II (Nachbeobachtungszeitraum FUP I 2-3 Jahre, FUP II 5-6 Jahre). Durch die Trainingsstudie konnte gezeigt werden, dass Hausärzte, für die sowohl die Echokardiographie als auch die BNP-Bestimmung eine Neuheit in ihrem klinischen Alltag darstellen, die Anwendung dieser diagnostischen Modalitäten in einer angemessenen Zeit erlernen können. Die Screeningstudie hatte zum Ziel, den Nutzen dieser Diagnosemodalitäten in der Diagnostik der Herzinsuffizienz im primärärztlichen Bereich zu betrachten. Die Follow-Up Studien I und II untersuchten die prognostische Aussagekraft klinischer Charakteristika, die routinemäßig durch den Hausarzt erhoben worden sind, sowie laborchemischer Standardvariablen und moderne Biomarker in diesem diagnostisch naiven Patientenkollektiv.

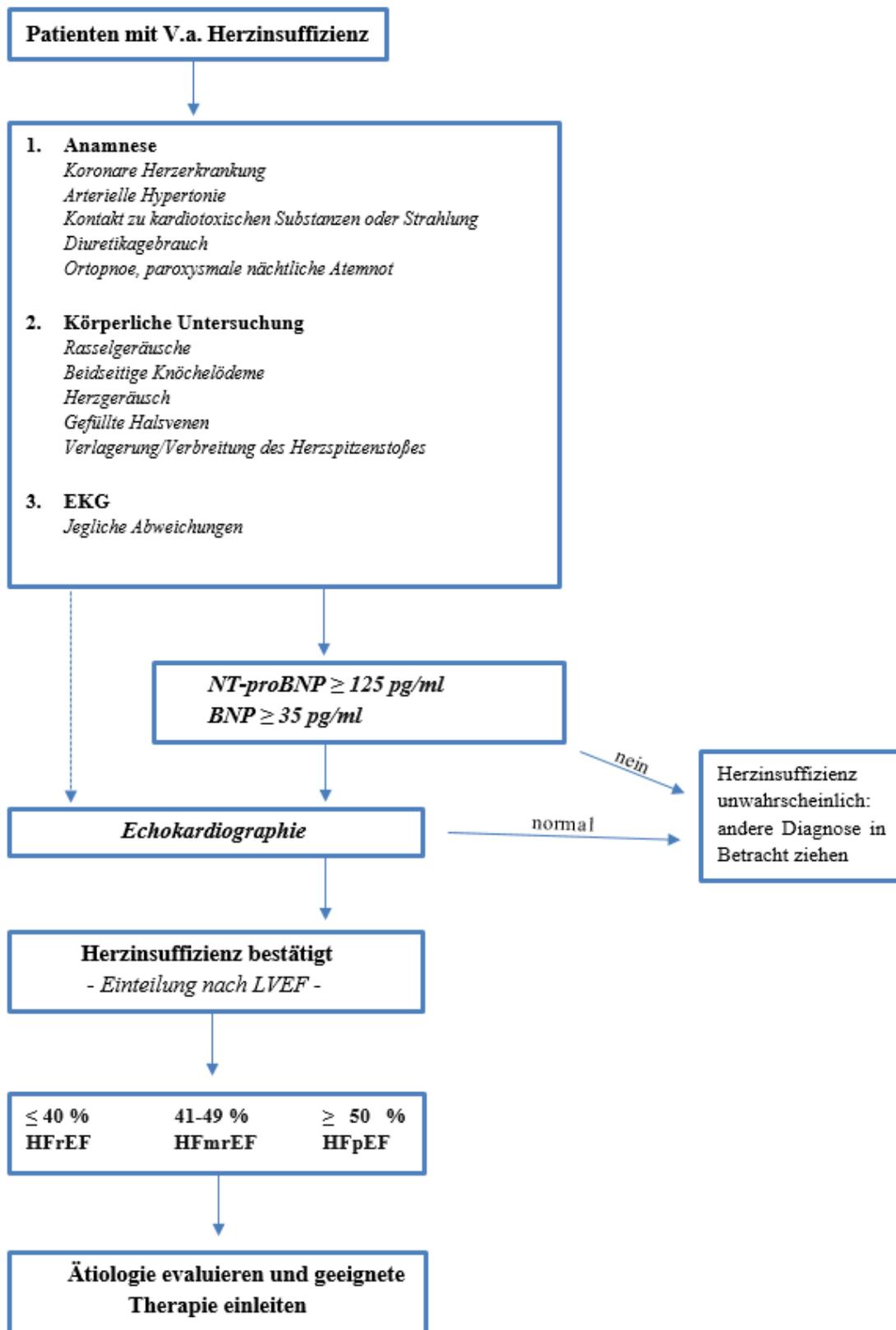
Neben den bereits in den Leitlinien aufgelisteten natriuretischen Peptide gibt es reihenweise moderne Biomarker, die in der Pathophysiologie verschiedene Bereiche (Inflammationsmarker,

Neurohormone) abdecken, aber in der Routinediagnostik der Herzinsuffizienz noch nicht etabliert sind. In Punkt 1.3. werden die natriuretischen Peptide und auch die modernen Biomarker, die im Rahmen der Follow-Up Studie II bestimmt worden sind, kurz erläutert.

Es gibt bereits viele Studien bezüglich der modernen Biomarker, die die prognostische Aussagekraft bei Herzinsuffizienz untersucht haben wie beispielsweise Blankenberg et al. (41), Demissei et al. (42), Lupón et al. (43) sowie Pascual-Figal et al. (44). Jedoch erfolgten die Analysen bei akuter Herzinsuffizienz und über einen kürzen Beobachtungszeitraum im Vergleich zur Handheld-BNP-Studie.

Die folgende Arbeit untersuchte explizit die prognostische Aussagekraft moderner Biomarker, die nicht in der Standardversorgung etabliert sind, in diesem diagnostisch naiven Patientenkollektiv mit klinisch-anamnestischem Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz.

Abbildung 1 Klinischer Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf Herzinsuffizienz, Aufzählung 1-3 zeitlicher Ablauf des klinischen Algorithmus (modifiziert nach Ponikowski et al. und McDonagh et al. (3, 5))



1.3 Moderne Biomarker

1.3.1 Neurohormone

1.3.1.1 Natriuretische Peptide

1.3.1.1.1 B-natriuretisches Peptid (BNP) und N-terminales B-natriuretisches Peptid (NT-proBNP)

Bei B-natriuretischem Peptid (BNP) und N-terminalem BNP (NT-proBNP) handelt es sich um kardiale Peptidhormone, die zu den bestuntersuchten Biomarkern bei der Herzinsuffizienz gehören und sowohl diagnostische als auch prognostische Wertigkeit aufweisen. BNP wurde erstmals im Gehirn von Schweinen nachgewiesen (45). Die Sekretion erfolgt vorrangig aus den ventrikulären Myozyten, durch erhöhten Druck- oder Dehnungsreiz des Herzens (46). Die Wirkung beinhaltet eine gesteigerte Diurese, Natriurese, Vasodilatation und Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch Unterbindung der Renin-Aldosteron-Freisetzung sowie Verbesserung der Relaxation des Herzens in der Diastole (47, 48). BNP entsteht durch Abspaltung des NT-proBNP, sodass beide Peptide, BNP und NT-proBNP, zunächst in äquimolarer Konzentration vorliegen. Das biologisch aktive BNP wird rasch abgebaut (HWZ 20 Min.). Angesichts der längeren Halbwertszeit (HWZ 60-120 Min.) und der besseren biochemischen Eigenschaft wird das NT-proBNP im Vergleich zum BNP als Biomarker oft bevorzugt (49, 50).

1.3.1.1.2 Atriales natriuretisches Peptid (ANP) und Mid-regionales atriales natriuretisches Peptid (MR-proANP)

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) ist ein Peptidhormon, welches aus 28 Aminosäuren besteht. Es wird durch die atrialen Myozyten bei Druck- und Dehnungsbelastung gebildet und ausgeschüttet (46). Gesteigerte Diurese, Vasodilatation, Natriurese, Hemmung des RAAS-Systems sowie Verbesserung der Relaxation des Herzens in der Diastole gehören zu den Aufgaben des Peptids (47, 48). Aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit von 2 bis 5 Minuten ist das ANP für Routineuntersuchungen nicht geeignet, jedoch der mittregionale Abschnitt (MR), das MR-proANP, welches eine längere Halbwertszeit besitzt (51).

1.3.1.2 Adrenomedullin (ADM) und Mid-regionales Adrenomedullin (MR-proADM)

Adrenomedullin (ADM) wurde ursprünglich von Kitamura et al. 1993 in Zellen eines Phäochromozytoms gesehen (57). Das Peptidhormon hat stark vasodilatatorische, natriuretische und diuretische Eigenschaften sowie eine positiv inotrope Wirkung auf das Herz (58). Die Halbwertszeit ist relativ kurz mit 22 Minuten (58). Die Synthese von ADM erfolgt hauptsächlich im kardiovaskulären System, aber auch in vielen anderen nicht endokrinen Geweben wie renalem oder auch pulmonalem Gewebe (59). Myokardialer Streß, erhöhter Ventrikeldruck oder Inflamationsprozesse stimulieren die Ausschüttung von ADM. Arterieller Bluthochdruck, Nierenfunktionsstörungen und akute wie chronische Herzinsuffizienz ziehen erhöhte ADM-Serumkonzentrationen nach sich (59).

1.3.1.3 Copeptin

Die Synthese von Antidiuretischem Hormon (ADH, Vasopressin) erfolgt im Hypothalamus und wird von erhöhter Plasmaosmolalität sowie intravasaler Hypovolämie, wie z.B. bei vermindertem Herzzeitvolumen stimuliert. Durch die Wirkung an renalen und vaskulären Rezeptoren führt Vasopressin zur Flüssigkeitsretention und konsekutiv zur Erhöhung der kardialen Nachlast. Hierdurch spielt Vasopressin eine ursächliche Rolle für das Fortschreiten der Herzinsuffizienz. Bei chronisch herzinsuffizienten Patienten ist die Vasopressinausschüttung durchgehend erhöht. Ferner korreliert die Plasmakonzentration direkt mit der Schwere der Erkrankung. Jedoch stellt Vasopressin aufgrund der kurzen Plasmahalbwertszeit (HWZ 2-5 Min.) sowie Bindung an Thrombozyten keinen geeigneten Marker dar. Copeptin, das C-terminale Fragment des Prohormons, ist aufgrund der stabileren biochemischen Eigenschaft ein geeigneter Marker (78–82). Das Copeptin wird alternativ als C-terminales pro-Arginin-Vasopressin (AVP) bezeichnet und ist ein Peptid bestehend aus 39 Aminosäuren.

1.3.2 Inflammationsmarker

1.3.2.1 Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- α)

TNF- α (Tumornekrosefaktor α) ist ein proinflammatorisches Zytokin, welches hauptsächlich von Makrophagen gebildet wird, aber auch andere Zellen, wie z. B. Myozyten und Adipozyten sind im Stande TNF- α zu synthetisieren. Es wird vermutet, dass TNF- α zusammen mit anderen

proinflammatorischen Zytokinen Nekrosen und Apoptosen der Herzmuskelzellen verursachen und somit insgesamt zur Schädigung des Herzens führen können (53, 54-56).

1.3.2.2 Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein Akut-Phase-Protein, welches im Rahmen von Entzündungsprozessen in Hepatozyten gebildet wird. Mit Hilfe des hochsensitiven C-reaktiven Proteins lässt sich auch subklinische Inflammation nachweisen. Es gehört zu den ersten Biomarkern, welche in Verbindung mit einer Herzinsuffizienz analysiert wurden (52).

Zur Bestimmung der oben aufgeführten modernen Biomarker verwendeten wir die Biomaterialien, die von den Hausärzten zum Zeitpunkt der Baseline gewonnen worden sind, um folgende Fragen, die in Punkt 1.4 aufgeführt sind, zu klären.

1.4 Zielsetzung

Bislang wurde die prognostische Bedeutung der genannten Biomarker überwiegend bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz untersucht, wobei häufig auch deutlich kürzere Beobachtungszeiten (Monate bis wenige Jahre) gewählt wurden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die individuelle prognostische Aussagekraft moderner Biomarker bei diagnostisch naiven Patienten mit anamnestisch-klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz in einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 bis 6 Jahren zu untersuchen.

Im Einzelnen untersucht die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen:

1. Wie ist die Charakterisierung der Gesamtkohorte? Gibt es Unterschiede zwischen der Essener und der Würzburger Kohorte?
2. Wie ist die prognostische Aussagekraft der einzelnen Biomarker bezüglich der Endpunkte Tod jeder Ursache sowie kardiovaskulärer Tod unadjustiert sowie adjustiert nach Geschlecht und Alter (Modell I) und nach Geschlecht, Alter, Vorhofflimmern, Nierenfunktion sowie Body-Mass-Index (Modell II)? Wie ist die prognostische Aussagekraft im Vergleich in einem Gesamtmodell (Modell III; alle Biomarker + Modell II)
3. Wie ist die Wertigkeit der prognostischen Aussagekraft der einzelnen Biomarker hinsichtlich der bereits oben genannten Endpunkte in Receiver Operating Characteristics-(ROC)-Kurven?

2. Methodik

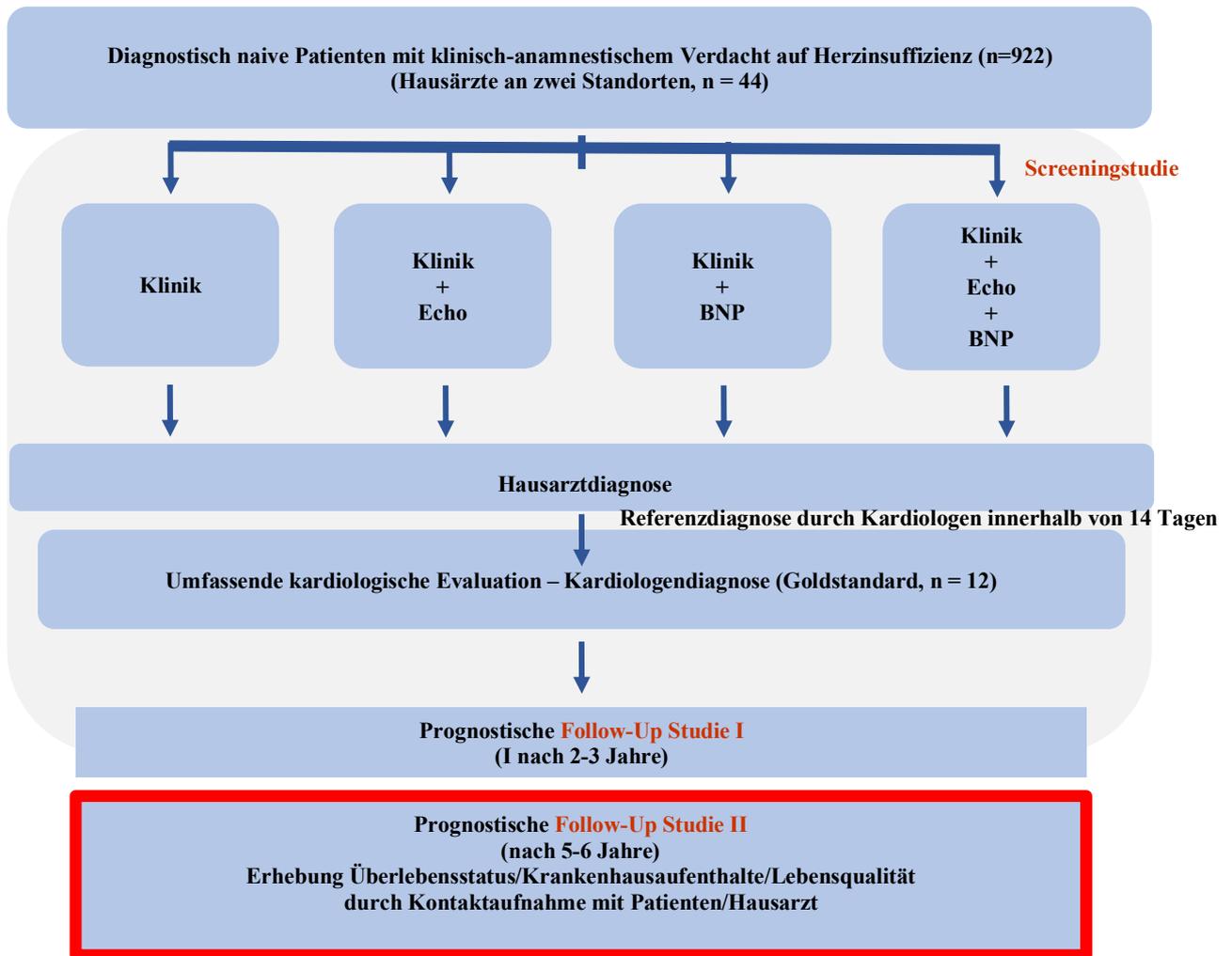
2.1 Handheld-BNP-Studie – Ziele und Studiendesign

Die Handheld-BNP-Studie ist eine prospektive kontrollierte clusterrandomisierte multizentrische vierarmige Diagnostikstudie. Die Abbildung 4 veranschaulicht den genauen Ablauf der Studie. Die Rekrutierung erfolgte an zwei Standorten – Essen und Würzburg. Diagnostisch naive Patienten, die sich mit Symptomen passend zu einer Herzinsuffizienz bei ihrem Hausarzt vorstellten, wurden in die Studie eingeschlossen. Je nach Studienarm erfolgt anhand unterschiedlicher Diagnostikmodalitäten die Diagnosestellung durch den Hausarzt. Neben einer ausführlichen Anamnese mit Erhebung der Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Komorbiditäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren), körperlichen Untersuchung sowie Routineblutentnahme, wurde zusätzlich Blut zur Serumgewinnung entnommen. Das gewonnene Material wurde noch am selben Tag an das Studienzentrum Würzburg versandt und dort bei - 80°C tiefgefroren. Binnen 14 Tagen erfolgte die Vorstellung beim Kardiologen, unabhängig von der Hausarzt diagnose. Die Diagnose des Hausarztes wurde zudem dem Kardiologen nicht mitgeteilt. Hier erfolgte anhand der Anamnese, der Klinik, der Echokardiographie und laborchemischer Kriterien die Diagnosestellung, welche in dieser Studie als Referenzstandard gilt.

Einschlusskriterien waren Volljährigkeit, Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten und ein hausärztlicher Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz sowie die diagnostische Naivität. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine fehlende Geschäftsfähigkeit sowie eine fehlende schriftliche Einverständniserklärung.

In Essen beteiligten sich 17 Hausärzte und 6 Kardiologen und in Würzburg 24 Hausärzte und 6 Kardiologen. Die Handheld-BNP-Studie setzt sich aus der Trainingsstudie, Screeningstudie und den Follow-Up Studien I und II (Nachbeobachtungszeitraum FUP I 2-3 Jahre, FUP II 5-6 Jahre) zusammen. Durch die Trainingsstudie konnte gezeigt werden, dass Hausärzte, für die sowohl die Echokardiographie als auch die BNP-Bestimmung eine Neuheit in ihrem klinischen Alltag darstellen, die Verwendung dieser diagnostischen Modalitäten in einer angemessenen Zeit beherrschen können. Die Screeningstudie hatte zum Ziel, den Nutzen dieser Diagnosemodalitäten in der Diagnostik der Herzinsuffizienz im primärärztlichen Bereich zu betrachten (163).

Abbildung 2 Flussdiagramm Handheld-BNP-Studie (modifiziert nach Morbach C. et al. (61)). BNP: point-of-care Test für B-natriuretisches Peptid, Echo: Handheld-Echokardiographie.



2.2 Ethik und datenschutzrechtliche Aspekte

Die Handheld-BNP-Studie wurde als klinische randomisierte kontrollierte Studie registriert, von der Ethikkommission geprüft und Zuspruch erhalten. (Objektivierung der kardiovaskulären Dysfunktion im ambulanten und hausärztlichen Bereich mittels handgehaltener Echokardiographie und dem BNP-Schnelltest (Handheld-BNP-Studie)), <http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: ISRCTN21944979, Ethikvotum 123/03 der Ethikkommission der Universität Würzburg, Amendments 1-2 vom 25.07.2006 und 19.07.2010).

Entsprechend der Deklaration von Helsinki erfüllte die Handheld-BNP-Studie die ethischen Grundsätze für medizinische Forschung am Menschen. Das Einverständnis der Teilnahme an der Studie und die pseudonymisierte Datenerhebung und Auswertung wurde gemäß der Anordnung der europäischen Datenschutzgrundverordnung durch die Patienten schriftlich bestätigt.

Es wurde ein hierarchisches Zugriffskonzept gewählt, um unerlaubten Zugang auf die Daten der Patienten zu verhindern. Die Dokumentation jeder Datenänderung erfolgte durch einen automatischen Audit-Trail.

Die Unterlagen der Studienpatienten werden nach Beendigung der Studie für 15 Jahre beim Studienleiter und die Datenbank im Kompetenznetzwerk Herzinsuffizienz in Leipzig asserviert.

2.3 Follow-Up Studie II

Der Rekrutierungszeitraum der Screeningsstudie war vom 01.03.2004 bis zum 12.12.2007. Die finale Fassung des Amendment Nr. 2 zur Follow-Up-II Untersuchung vom 09.07.2010 wurde am 19.07.2010 durch die Ethikkommission Würzburg bestätigt und die Nachbeobachtung konnte begonnen werden. Es stellt eine prospektive Follow-Up Studie dar. Der Nachbeobachtungszeitraum lag im Mittel bei 64,8 +/- 16,3 Monaten. Als Hauptgrundlage der Studie dienen Daten- und Materialien, die zur Baseline erhoben beziehungsweise bestimmt worden sind.

2.3.1 Studienpopulation

Das Studienkollektiv (N=917) besteht aus Patienten, die durch die 24 Würzburger und 17 Essener Hausärzte während der Screeningsstudie rekrutiert worden sind. Eingeschlossen wurden diagnostisch naive Patienten, die sich mit Symptomen wie Dyspnoe, periphere Ödeme

und eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, welche verdächtig auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz sind, initial bei ihrem Hausarzt vorstellten.

2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Vor erneutem Kontaktieren des Patienten mussten die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien überprüft werden:

Einschlusskriterien:

1. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten zum Zeitpunkt der Studienteilnahme

Ausschlusskriterien:

1. Fehlende Geschäftsfähigkeit
2. Fehlende schriftliche Einverständniserklärung zu Studienbeginn bzw. Rückzug des Einverständnisses

2.3.3 Studienabbruch

Die Einverständniserklärung konnte ohne Angaben von Gründen jederzeit zurückgezogen werden.

2.3.4 Studienablauf

Die Patienten wurden vorab schriftlich über die geplante Follow-Up-Befragung in Kenntnis gesetzt. Der Ablauf der Studie unterschied sich teilweise, je nach Studienzentrale. Die Essener Patienten wurden nach der schriftlichen Information über die erneute Follow-Up Studie telefonisch über ihr aktuelles Befinden, Medikamenteneinnahme, Vorerkrankungen, erfolgte Hospitalisierungen seit der letzten Follow-Up-Untersuchung, körperliche Aktivitäten und Lebensqualität befragt und zusätzliche Informationen durch den jeweiligen Hausarzt eingeholt. In Würzburg stellten sich einige Patienten ambulant vor. Hier wurde neben einer ausführlichen Anamnese ein 6-Minuten Gehstest, eine Echokardiographie und eine erneute Blutentnahme durchgeführt. Die restlichen Patienten wurden, wie das Essener Kollektiv, telefonisch befragt. Die Datenerhebung wurde jeweils durch weitere Informationen über den jeweiligen Hausarzt ergänzt. Bei nicht erfolgreicher Kontaktaufnahme wurde neben dem Hausarzt fehlende Angaben über das Einwohnermeldeamt eingeholt.

2.3.5 Endpunkte

Die Endpunkte Tod und Hospitalisierung wurden mit Hilfe von Krankenhausunterlagen, Totenscheine, Einwohnermeldeämter sowie durch die Angaben der Hausärzte der Patienten oder der Angehörigen erfasst.

2.3.6 Dateneingabe

Die Daten wurden in eine entsprechende Datenbank des Kompetenznetzwerkes Herzinsuffizienz, die zentral von Leipzig geführt wurde, eingegeben. Zur exakten Dateneingabe wurden die telefonisch erhobenen Daten über zusätzliches Informationsmaterial durch den Hausarzt abgeglichen beziehungsweise ergänzt.

2.3.7 Datenprüfung

Zur Validierung der Daten wurden alle eingegebenen Daten durch eine zweite Person überprüft. Ferner erfolgte durch das KKS Leipzig zur Überprüfung zusätzlich ein automatisierter Plausibilitätscheck.

2.3.8 Biomarker Analyse

Die Blutproben, welche am Tag der Rekrutierung durch den Hausarzt entnommen und direkt an die verwaltende Studienzentrale Universität Würzburg versendet worden waren, wurden mittels Patientenidentifikationsnummern (STUD-PID) pseudonymisiert und bei -80° Celsius tiefgefroren. Im Jahr 2009 erfolgte daraus gesammelt die Biomarkeranalyse. Die Bestimmung des NT-proBNP, hs-CRP und TNF- α erfolgte mittels Immulite-Testverfahren der Firma Siemens (Festphasen-Zweiphasen-Chemilumineszenz immunometrisches Assay). TNF- α wurde hierbei mittels ImmuliteOne R Test und NT-proBNP und hs-CRP mittels Immulite2000 R Test bestimmt. Gemäß den Daten des Herstellers rangieren die Messbereiche für NT-proBNP-Bestimmungen bei 20-35000 pg/ml (2,4-4130 pmol/l) bei einer analytischen Sensitivität von 10 pg/ml, für hsCRP bis 15 mg/dl mit einer analytischen Sensitivität von 0,01 mg/dl und für TNF- α bis zu 1000 pg/ml bei einer analytischen Sensitivität von 1,7 pg/ml. MR-proADM wurde unter Verwendung eines kommerziellen Fluorimmunoassays (BRAHMS MR-proADM KRYPTOR, BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland) gemessen. Die untere Nachweisgrenze des Assays betrug 0,08 nmol/l und die analytische Sensitivität 0,12 nmol/l. Auch MR-proANP und Copeptin wurden unter Verwendung eines kommerziellen

Fluorimmunoassays (BRAHMS MR-proANP KRYPTOR; BRAHMS GmbH, Hennigsdorf, Deutschland) bestimmt. Der Messbereich für MR-proANP lag bei 2,1 - 1000 pmol/ und die analytische Sensitivität bei 10 pmol/l und für Copeptin bei 0,7 - 500 pmol/l bei einer analytischen Sensitivität von 1,08 pmol/l.

2.3.9 Grenzwerte der laborchemischen Biomarker

Nach literaturgestützten Recherchen wurde für NT-proBNP ein Grenzwert von 125 pg/ml (3), für MR-proANP von 90 µmol/l (3), für hsCRP von 1 mg/l (62), für TNF-α von 12 pg/ml (63), für MR-proADM von 0,9 nmol/l (64) und für Copeptin von 8 pmol/l festgelegt (60).

2.3.10 Multivariatmodelle

Die prognostische Relevanz der Biomarker wurde in drei multivariaten Modellen geprüft, wobei im Modell I für Alter und Geschlecht und im Modell II zusätzlich für typische Determinanten, die eine schlechtere Prognose der Herzinsuffizienz bewirken (Alter, Geschlecht, BMI > 30kg/m² [nicht bei der terminalen Herzinsuffizienz], eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1.73 m² und Vorhofflimmern), adjustiert wurde. Modell III beinhaltete alle sechs Biomarker sowie die Variablen des Modell II.

2.4 Statistische Analyse

Die Daten und die Patientencharakteristika sind als Mittelwert, Maximum, Minimum und Standardabweichung oder als Median, mit der 25. und der 75. Perzentile, angegeben. Die Berechnung der Unterschiede der Subkohorten wurde mit dem Studentischen-T-Test für parametrische, Wilcoxon-Test für nicht parametrische und Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen durchgeführt. Bei Variablen mit mehreren Subgruppen und einer erwarteten Zellhäufigkeit von N<5 wurde eine Monte Carlo Schätzung vorgenommen. Korrelationsanalysen erfolgten nach Pearson. Endpunktanalysen (Tod) wurden mittels Cox-Regressionen durchgeführt. Ferner wurden die Biomarker in Tertile bzw. Copeptin und TNF-α in Mediane unterteilt.

Die Relevanz der prognostischen Aussagekraft der Biomarker bezüglich Mortalität wurde mittels Receiver Operating Characteristics- Kurven (ROC-Kurven) visualisiert. Es wurden jeweils Kurven für die zwei Endpunkte Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod erstellt, in dem die AUC (Area under the Curve) angegeben ist.

Ein Test wurde als statistisch signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (zweiseitig) bei kleiner als 5 % lag. Die Durchführung der statistischen Analyse erfolgte mit SPSS Statistics 25.0.0.

Die statistischen Analysen wurden begleitet und supervidiert durch Frau Prof. Gülmisal Güder.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenfluss

In die Handheld-BNP-Studie wurden insgesamt 917 Patienten eingeschlossen, die sich mit dem klinisch-anamnestischen Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bei ihrem Hausarzt vorstellten. In Essen beteiligten sich 17 Hausärzte und 6 Kardiologen und in Würzburg 24 Hausärzte und 6 Kardiologen. Der erste Patient wurde am 01.03.2004 und der letzte 12.12.2007 in die Studie rekrutiert.

Die vorliegende Analyse bezieht sich auf N=854 Patienten, da 63 Patienten aufgrund von Protokollverletzungen durch den Hausarzt (N=24), fehlender Einverständniserklärung (N=1) oder fehlender Referenzdiagnose des Kardiologen (N=38) ausgeschlossen wurden.

3.2 Gesamtkohorte

Von den N=854 Patienten, die in die Gesamtkohorte der Handheld-BNP-Studie gingen, wurden 380 Patienten aus dem Großraum Essen und 474 Patienten aus dem Großraum Würzburg rekrutiert. Das weibliche Geschlecht dominierte mit 63%. Das Durchschnittsalter lag bei $67,8 \pm 11,7$ Jahren.

3.2.1 Vergleich der Patientencharakteristika der Subkohorten - Würzburg und Essen

Der Vergleich der Patientencharakteristika beider Subkohorten zeigte bezüglich ihrer Alters- und Geschlechterverteilung sowie bezüglich der Kardiologendiagnose Herzinsuffizienz keinen signifikanten Unterschied (Tabelle 2). Ein signifikanter Unterschied bestand bei Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz. Während in Würzburg die Dyspnoe die Kardinaldiagnose für den Einschluss in die Studie darstellte (91 %), wiesen in Essen lediglich 83 % aller Patienten eine Dyspnoe auf (Tabelle 2). Ferner zeigte sich bei den natriuretischen Peptiden ein signifikanter Unterschied, denn Würzburger Patienten wiesen höhere Konzentrationen auf (Tabelle 3).

Auch bezüglich der Komorbiditäten waren signifikante Unterschiede, jedoch bei zum Teil sehr niedrigen Fallzahlen, zu sehen. In Würzburg hatten Patienten häufiger eine Hyperlipidämie (57 % vs. 39 %; $p < 0,001$), Hyperurikämie (22 % vs. 13 %; $p = 0,001$) und litten signifikant häufiger unter Depressionen (12 % vs. 2 %; $p < 0,001$). Bei den Essener Patienten war der Raucheranteil höher (16 % vs. 9 %; $p = 0,004$). Bezüglich der Medikation bestand nur für die Gabe von

Kalziumantagonisten ein signifikanter Unterschied im direkten Städtevergleich ($p=0,017$; Tabelle 2).

Tabelle 2 Patientencharakteristika der Gesamtkohorte sowie der Subkohorten - Essen und Würzburg. Daten sind als Anzahl der Patienten mit prozentualen Anteil (N (%)), Mittelwert (Standardabweichung, SD) oder Median (Quartilen) angegeben. BMI: Body-Mass-Index, NYHA: New York Heart Association, RR: Blutdruck, HF: Heart failure, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK: Koronare Herzerkrankung, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Hb: Hämoglobin, ALAT: Alanin-Aminotransferase, gammaGT: gamma-Glutamyltransferase, HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion, HFpEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.

	Gesamt (N=854)	Würzburg (N=474)	Essen (N=380)	p-Wert
Demographie - MW (SD) / N (%)				
Alter zu Studieneinschluss [Jahre]	68 (12)	68 (12)	67 (11)	0,17
Weibliches Geschlecht	537 (63)	309 (65)	228 (60)	0,14
BMI [kg/m ²]	29 (5)	29 (5)	29 (5)	0,85
Adipositas [BMI > 30 kg/m ²] – N (%)	344 (40)	189 (40)	155 (41)	0,83
Diagnose Herzinsuffizienz (Kardiologie) - N (%)				
Diagnose Herzinsuffizienz				0,31
Ja	375 (44)	216 (46)	159 (42)	
Nein	479 (56)	258 (54)	221 (58)	
HFrEF	94 (11)	56 (12)	38 (10)	0,44
HFpEF	262 (31)	155 (33)	107 (28)	0,16
NYHA-Klassen bei Patienten mit Herzinsuffizienz (N= 375)				
NYHA Klasse I&II	306 (36)	178 (38)	128 (34)	
NYHA Klasse III&IV	62 (7)	37 (8)	25 (7)	
HF, unbekannte NYHA	7 (1)	1 (0)	6 (2)	
Blutdruck/EKG - MW (SD) / N (%)				
Blutdruck systolisch [mmHg]	143 (22)	141 (20)	146 (24)	0,004
Blutdruck diastolisch [mmHg]	85 (11)	85 (11)	86 (12)	0,21
Herzfrequenz [mmHg]	73 (14)	73 (14)	74 (15)	0,22
Sinusrhythmus - N (%)	773 (91)	424 (89)	349 (92)	0,24
Vorhofflimmern - N (%)	52 (6)	38 (8)	14 (4)	0,01
AV-Block - N (%)	63 (8)	45 (10)	18 (5)	0,01
Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz - N (%)				
Dyspnoe	745 (87)	429 (91)	316 (83)	0,002
Pulmonale Rasselgeräusche	23 (3)	18 (4)	5 (1)	0,03
Halsvenenstauung	16 (2)	13 (3)	3 (1)	0,04
Periphere Ödeme	232 (27)	180 (38)	52 (14)	<0,001
Fatigue	552 (66)	320 (68)	232 (63)	0,21

Komorbiditäten/Risikofaktoren - N (%)

Arterielle Hypertonie	610 (72)	335 (71)	275 (74)	0,32
Diabetes mellitus	161 (19)	92 (19)	69 (19)	0,86
Hyperlipidämie	414 (49)	271 (57)	143 (39)	<0,001
Hyperurikämie	148 (18)	102 (22)	46 (13)	0,001
pAVK	34 (4)	18 (4)	16 (4)	0,86
Nikotinabusus	102 (12)	44 (9)	58 (16)	0,004
KHK	130 (15)	81 (17)	49 (13)	0,15
Myokardinfarkt	35 (4)	25 (5)	10 (3)	0,08
Klappenvitien	47 (6)	29 (6)	18 (5)	0,55
Zerebrovasculäre Erkrankungen	47 (6)	38 (8)	9 (2)	<0,001
Z.n. Synkope	47 (6)	38 (8)	9 (2)	<0,001
COPD	134 (16)	82 (17)	52 (14)	0,22
Depression	65 (8)	56 (12)	9 (2)	<0,001
Anämie	78 (9)	50 (11)	28 (7)	0,12
Niereninsuffizienz	183 (21)	109 (23)	74 (19)	0,24

Medikation - N (%)

ACE-Hemmer und/oder Angiotensinrezeptorblocker	415 (49)	226 (48)	189 (50)	0,58
Betablocker	273 (32)	148 (31)	125 (34)	0,37
Diuretika	342 (40)	202 (43)	140 (37)	0,09
Aldosteronantagonist	15 (2)	6 (1)	9 (2)	0,20
Glykoside	38 (5)	27 (6)	11 (3)	0,09
Nitrate	49 (6)	25 (5)	24 (7)	0,46
Kalziumantagonist	133 (16)	88 (19)	45 (12)	0,02
Antidiabetika	119 (14)	71 (15)	48 (13)	0,37

Laborwerte - MW (SD)

Hb [g/dL]	13,9 (1,5)	13,8 (1,4)	14,0 (1,5)	0,04
Serumkreatinin [g/dL]	0,96 (0,43)	0,96 (0,49)	0,97 (0,34)	0,72
Harnstoff [mg/dL]	38,8 (17,8)	39,2 (18,9)	38,4 (16,2)	0,58
Harnsäure [mg/dL]	6,0 (3,1)	5,8 (1,5)	6,2 (4,3)	0,11
ALAT [U/L]	25,8 (17,2)	24,9 (17,3)	27,2 (17,0)	0,07
gammaGT [U/L]	43,8 (68,0)	44,9 (75,7)	42,2 (56,1)	0,58
Gesamtcholesterin [mg/dL]	96,4 (40,9)	96,1 (41,4)	96,8 (40,4)	0,80
Triglyceride [mg/dL]	133 (100)	131 (101)	134 (100)	0,68

3.3 Biomarker

3.3.1 Bestimmung der Biomarker

Die Tabelle 3 zeigt die Anzahl der Patienten, bei denen der jeweilige Biomarker bestimmt werden konnte, sowie die jeweiligen Biomarkerspiegel.

Tabelle 3 Anzahl der Patienten mit Biomarkerbestimmung und die jeweiligen Biomarkerspiegel. Daten sind als N (%), MW (SD) oder Median (Quartilen) angegeben. TNF- α : Tumornekrosefaktor α , NT-proBNP: N-terminales B-natriuretisches Peptid, MR-proADM: Mittregionales Pro-Adrenomedullin, hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein, MR-proANP: Mittregionales Pro-Atriales natriuretisches Peptid.

	Gesamt (N=854)	Würzburg (N=474)	Essen (N=380)	p-Wert WÜ vs. E
NT-proBNP [pg/ml]				
Valid N	793	441	352	
MW (SD)	646 (2513)	769 (2651)	493 (2324)	<0,001
Median (Q1; Q3)	127 (55; 294)	143 (67; 388)	98 (48; 239)	<0,001
MR-proANP [μmol/l]				
Valid N	791	449	342	
MW (SD)	129 (119)	140 (129)	115 (102)	0,004
Median (Q1; Q3)	96 (64; 151)	102 (68; 162)	91 (61; 133)	0,002
MR-proADM [nmol/l]				
Valid N	770	444	326	
MW (SD)	0,71 (0,31)	0,71 (0,29)	0,70 (0,33)	0,87
Median (Q1; Q3)	0,65 (0,53; 0,80)	0,64 (0,53; 0,80)	0,66 (0,53; 0,80)	0,85
Copeptin [pmol/l]				
Valid N	763	443	320	
MW (SD)	8,2 (8,2)	8,4 (8,4)	7,9 (7,9)	0,40
Median (Q1; Q3)	5,9 (3,6; 9,6)	5,8 (3,6; 9,8)	6,0 (3,6; 9,4)	0,83
TNF-α [pg/ml]				
Valid N	808	451	357	
MW (SD)	15,0 (40,1)	12,8 (7,0)	17,8 (59,7)	0,80
Median (Q1; Q3)	11,0 (9,0; 14,3)	11,2 (9,2; 12,3)	10,9 (8,7; 14,4)	0,25
hsCRP [mg/l]				
Valid N	854	474	380	
MW (SD)	308 (196)	309 (190)	308 (203)	0,97
Median (Q1; Q3)	298 (164; 470)	305 (166; 465)	293 (162; 484)	0,99

3.3.2 Korrelationsanalyse nach Pearson

Tabelle 4 Korrelationsanalyse nach Pearson. TNF- α : Tumornekrosefaktor α , NT-proBNP: N-terminales B-natriuretisches Peptid, MR-proADM: Mittregionales Pro-Adrenomedullin, hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein, MR-proANP: Mittregionales Pro-Atriales natriuretisches Peptid. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

	NT-proBNP	MR-proANP	MR-proADM	Copeptin	hsCRP	TNF- α
NT-proBNP	1	0,81**	0,62**	0,35**	0,068	0,021
MR-proANP	0,81**	1	0,73**	0,43**	0,053	0,024
MR-proADM	0,62	0,73	1	0,56	0,22**	-0,015
Copeptin	0,35**	0,43**	0,56**	1	0,13**	0,072*
TNF- α	0,021	0,024	-0,015	0,072*	-0,011	1
hsCRP	0,068	0,053	0,22**	0,13**	1	-0,011

Die Tabelle 4 gibt die Korrelationskoeffizienten zwischen den einzelnen Biomarkern nach Pearson wider. Hier ist zu sehen, dass die natriuretischen Peptide sehr stark positiv miteinander korrelieren. Die Korrelation ist etwas schwächer zwischen den Peptiden und den Marker eines erhöhten Füllungsdrucks MR-proADM (und zu einem gewissen Grad auch das Copeptin) ausgeprägt. Zwischen den Entzündungsparametern und den natriuretischen Peptiden ist jedoch keine Korrelation gegeben (Koeffizienten nahe 0), sodass hier keine lineare Beziehung vorliegt.

3.4 Prognostische Wertigkeit moderner Biomarker unadjustiert und adjustiert nach Modell I und Modell II hinsichtlich der Endpunkte Tod jeder Ursache sowie kardiovaskulärer Tod

Im Rahmen der Follow-Up Studie II wurden insgesamt 854 Patienten nachbeobachtet. Der Beobachtungszeitraum lag im Mittel bei 64,8 +/- 16,3 Monaten, in den Analysen wurde nach 72 Monaten zensiert. Insgesamt starben 173 (20,3%) Patienten. 103 (21,7%) Todesfälle ereigneten sich im Großraum Würzburg und 70 (18,4%) Todesfälle im Großraum Essen. 57 Patienten (31,4%) starben aufgrund einer kardialen und 75 Patienten (43,3%) aufgrund einer nicht-kardialen Todesursache. Bei 41 Todesfällen (23,7%) konnte die Mortalitätsursache nicht eruiert werden, wobei die fehlenden Angaben vor allem das Essener Kollektiv betrafen. Die Tabelle 5 veranschaulicht die Mortalitätsursachen der Gesamtkohorte sowie der Subkohorten. Hier ist zu sehen, dass sich die Subkohorten hinsichtlich des Überlebens nicht signifikant unterscheiden. Signifikante Unterschiede zeigen sich jedoch hinsichtlich der primären Todesursachen. In Würzburg war die nicht kardiale Todesursache führend wohingegen sich in Essen die Todesursachen relativ gleichmäßig verteilen. Auch hinsichtlich der kardialen Todesursache besteht ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Subkohorten. In

Würzburg starb die Mehrheit an einem chronischen Pumpversagen und in Essen an anderen kardialen Ursachen wie plötzlicher Herztod oder an Folgen einer kardialen Amyloidose oder eines Vitiums. In Bezug auf nicht kardiale Mortalitätsursachen gab es keinen signifikanten Unterschied. In beiden Kohorten dominierten Tumorerkrankungen als Todesursache.

Tabelle 5 Mortalitätsursachen in der Gesamtkohorte sowie in den Subkohorten

	Total (N=854)	Würzburg (N=474)	Essen (N=380)	p
N (%)	173 (20,3)	103 (21,7)	70 (18,4)	0,27
primäre Todesursache - N (%)				0,02
kardial	57 (32,9)	35 (34)	22 (31,4)	
Nicht kardial	75 (43,4)	51 (49,5)	24 (34,3)	
unbekannt	41 (23,7)	17 (16,5)	24 (34,3)	
kardiale Ursachen - N (%)				<0,001
Myokardinfarkt	10 (17,5)	8 (22,9)	2 (9,1)	
therapierefraktäre Herzrhythmusstörung	2 (3,5)	2 (5,7)	--	
Asystolie	7 (12,3)	--	7 (31,8)	
chronisches Pumpversagen	22 (38,6)	19 (54,3)	3 (13,6)	
andere kardiale Ursache:	16 (28,1)	6 (17,1)	10 (45,5)	
nicht kardiale Ursache - N (%)				0,19
Sepsis	9 (12)	8 (15,7)	1 (4,2)	
Tumor	37 (49,3)	26 (51)	11 (45,8)	
cerebraler Insult	5 (6,7)	5 (9,8)	--	
Lungenembolie	2 (2,7)	1 (1,9)	1 (4,2)	
andere nichtkardiale Ursache:	22 (29,3)	11 (21,6)	11 (45,8)	

Die prognostische Wertigkeit der Biomarker wurde unadjustiert sowie adjustiert nach Modell I (Alter, Geschlecht) und Modell II (Alter, Geschlecht, BMI > 30kg/m², eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1.73 m² und Vorhofflimmern) hinsichtlich der Endpunkte Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod analysiert. Die Ergebnisse der Analyse sind in der Tabelle 6 zu finden.

Bei fast allen getesteten Biomarkern bestand ein signifikanter Zusammenhang mit den beiden Endpunkten sowohl unadjustiert als auch nach Adjustierung für beide Modelle. Ausnahmen bildeten die Entzündungsmediatoren TNF- α , hier konnte für keinen der beiden Endpunkte ein

signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden sowie das hsCRP bei dem lediglich für die Prädiktion der Gesamtmortalität unadjustiert ein Zusammenhang festgestellt werden konnte.

Tabelle 6 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für NT-proBNP, MR-proANP, hsCRP, MR-proADM, Copeptin und TNF α unadjustiert, adjustiert nach Modell I und Modell II. NT-proBNP: N-terminales B-natriuretisches Peptid, MR-proANP: Mittregionales Pro-Atriales natriuretisches Peptid, hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein, MR-proADM: Mittregionales Pro-Adrenomedullin, TNF- α : Tumornekrosefaktor α . HR: Hazard Ratio. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. p: P-Wert, Signifikanzwert. Modell I: adjustiert nach Geschlecht und Alter. Modell II: adjustiert nach Alter, Geschlecht, BMI > 30kg/m², eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1.73 m² und Vorhofflimmern.

	Tod jeder Ursache			Kardiovaskulärer Tod		
	HR	95%-KI	p	HR	95%-KI	p
NT-proBNP [pro 1000 pg/ml]						
Unadjustiert	1,099	1,07-1,13	<0,001	1,13	1,09-1,17	<0,001
Modell I	1,08	1,05-1,11	<0,001	1,11	1,07-1,15	<0,001
Modell II	1,06	1,03-1,093	<0,001	1,08	1,03-1,12	<0,001
MR-proANP [pro 100 μmol/l]						
Unadjustiert	1,48	1,39-1,58	<0,001	1,59	1,45-1,74	<0,001
Modell I	1,36	1,26-1,47	<0,001	1,45	1,3-1,62	<0,001
Modell II	1,29	1,18-1,42	<0,001	1,33	1,16-1,52	<0,001
MR-proADM [pro 1 nmol/l]						
Unadjustiert	3,15	2,54-3,92	<0,001	3,6	2,6-4,98	<0,001
Modell I	2,56	1,95-3,35	<0,001	3,05	2,02-4,6	<0,001
Modell II	2,11	1,51-2,93	<0,001	1,85	1,08-3,14	0,02
Copeptin [pro 1 pmol/l]						
Unadjustiert	1,04	1,03-1,05	<0,001	1,05	1,04-1,06	<0,001
Modell I	1,03	1,01-1,04	<0,001	1,03	1,02-1,05	<0,001
Modell II	1,02	1,01-1,05	<0,001	1,03	1,01-1,05	0,003
TNF-α [pro 1 pg/ml]						
Unadjustiert	1	0,99-1,00	0,33	1	0,99-1,01	0,16
Modell I	1	0,99-1,00	0,85	1	0,99-1,00	0,97
Modell II	1	0,99-1,00	0,88	1	0,99-1,01	0,55
hsCRP [pro 1 mg/l]						
Unadjustiert	1,01	1,00-1,02	0,01	1,01	0,99-1,03	0,21
Modell I	1,01	0,99-1,02	0,15	1	0,99-1,02	0,69
Modell II	1,01	0,99-1,02	0,19	1	0,99-1,02	0,69

3.5 Prognostische Wertigkeit moderner Biomarker in Abhängigkeit der Konzentrationskategorien hinsichtlich der Endpunkte Tod jeder Ursache sowie kardiovaskulärer Tod unadjustiert sowie adjustiert nach Modell I und Modell II

Bei dieser Analyse wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den Konzentrationen der jeweiligen Biomarker und den beiden Endpunkten Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod zu sehen ist. Hierfür wurden die Biomarker in Tertilen bzw. Copeptin und TNF- α in Mediane unterteilt und jeweils unadjustiert, adjustiert nach Modell I (Alter, Geschlecht) sowie nach Modell II (Alter, Geschlecht, BMI > 30kg/m², eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1.73 m² und Vorhofflimmern) analysiert.

3.5.1 NT-proBNP

Die Tabelle 7 gibt die Ergebnisse der univariaten, sowie der nach Modell I und II adjustierten Cox-Regressionsanalysen wieder. Das NT-proBNP wurde unterteilt in Tertile I <125 pg/ml, Tertile II 125-300 pg/ml und Tertile III \geq 300 pg/ml. Insgesamt zeigt sich in allen drei Gruppen (unadjustiert, Modell I und II), dass höhere Konzentrationen mit einer höheren Gesamtmortalität verbunden sind. Bezüglich der kardiovaskulären Mortalität konnte nach Adjustierung für Modell I und Modell II in der Tertile II lediglich ein Trend (p=0,06 bzw. p=0,07) gesehen werden, Tertile III hingegen war hochsignifikant mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität verbunden.

Tabelle 7 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für NT-proBNP unterteilt in Tertilen unadjustiert, adjustiert nach Modell I und Modell II. *NT-proBNP*: N-terminales B-natriuretisches Peptid. *HR*: Hazard Ratio. *95%-KI*: 95%-Konfidenzintervall. *p*: P-Wert, Signifikanzwert. *Ref.*: Referenz. *Modell I*: adjustiert nach Geschlecht und Alter. *Modell II*: adjustiert nach Alter, Geschlecht, BMI > 30kg/m², eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1.73 m² und Vorhofflimmern. *Tertile I*: <125 pg/ml. *Tertile II*: 125-300 pg/ml. *Tertile III*: ≥300 pg/ml.

	Tod jeder Ursache			Kardiovaskulärer Tod		
	HR	KI	p	HR	KI	p
Unadjustiert						
Tertile I		Ref.				
Tertile II	3,13	1,99-4,94	<0,001	5,3	1,89-14,86	0,002
Tertile III	7,56	5,01-11,41	<0,001	18,43	7,22-47,01	<0,001
Modell I						
Tertile I		Ref.				
Tertile II	1,87	1,16-3,02	0,01	2,78	0,96-8,03	0,06
Tertile III	3,8	2,44-5,92	<0,001	7,66	2,88-20,39	<0,001
Modell II						
Tertile I		Ref.				
Tertile II	1,85	1,15-2,98	0,01	2,66	0,93-7,62	0,07
Tertile III	3,28	2,05-5,23	<0,001	5,5	1,99-15,19	0,001

3.5.2 MR-proANP

In den Cox-Regressionsanalysen zeigt sich, dass unadjustiert beide Tertilen (TII und TIII vs. Referenz TI) jeweils signifikant mit beiden Endpunkten (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität) korrelieren. Nach Adjustierung für Modell I war der Effekt nur noch für die höchste Tertile für beide Endpunkte ersichtlich, nach Adjustierung für Modell II, blieb der Effekt nur noch für die Tertile III und auch nur noch für die Gesamtmortalität, nicht aber für die kardiovaskuläre Mortalität ersichtlich.

Tabelle 8 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für MR-proANP unterteilt in Tertilen unadjustiert, adjustiert nach Modell I und Modell II. *MR-proANP: Mittregionales Pro-Atriales natriuretisches Peptid. HR: Hazard Ratio. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. p: P-Wert, Signifikanzwert. Ref.: Referenz. Modell I: adjustiert nach Geschlecht und Alter. Modell II: adjustiert nach Alter, Geschlecht, BMI > 30kg/m², eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1.73 m² und Vorhofflimmern. Tertile I: <90 µmol/l. Tertile II: 90-150 µmol/l. Tertile III: ≥150 µmol/l.*

	Tod jeder Ursache			p	Kardiovaskulärer Tod		
	HR	95%-KI			HR	95%-KI	p
Unadjustiert							
Tertile I		Ref.					
Tertile II	2,4	1,5-3,84	<0,001		2,51	1,04-6,05	0,04
Tertile III	6,9	4,53-10,54	<0,001		9,27	4,28-20,1	<0,001
Modell I							
Tertile I		Ref.					
Tertile II	1,44	0,89-2,34	0,14		1,26	0,52-3,08	0,61
Tertile III	3,11	1,97-4,9	<0,001		3,09	1,37-6,97	0,01
Modell II							
Tertile I		Ref.					
Tertile II	1,44	0,89-2,33	0,14		1,28	0,52-3,11	0,59
Tertile III	2,49	1,53-4,04	<0,001		1,9	0,79-4,57	0,15

3.5.3 MR-proADM

In der univariaten Analyse korrelieren beide Tertilen (TII und TIII vs. Referenz TI) signifikant mit beiden Endpunkten (Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität). Nach Adjustierung für Modell I und Modell II war der Effekt nur noch für Tertile III für beide Endpunkte ersichtlich.

Tabelle 9 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für MR-proADM unterteilt in Tertilen unadjustiert, adjustiert nach Modell I und Modell II. *MR-proADM: Mittregionales Pro-Adrenomedullin. HR: Hazard Ratio. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. p: P-Wert, Signifikanzwert. Ref.: Referenz. Modell I: adjustiert nach Geschlecht und Alter. Modell II: adjustiert nach Alter, Geschlecht, BMI > 30kg/m², eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1.73 m² und Vorhofflimmern. Tertile I: <0,9 nmol/l. Tertile II: 0,9-1,0 nmol/l. Tertile III: ≥1,0 nmol/l.*

	Tod jeder Ursache			p	Kardiovaskulärer Tod		
	HR	95%-KI			HR	95%-KI	p
Unadjustiert							
Tertile I		Ref.					
Tertile II	1,79	0,96-3,33	0,07		2,9	1,12-7,51	0,03
Tertile III	4,99	3,53-7,06	<0,001		7,7	4,37-13,61	<0,001
Modell I							
Tertile I		Ref.					
Tertile II	1,11	0,59-2,1	0,74		1,52	0,57-4,03	0,40
Tertile III	2,92	2,04-4,18	<0,001		3,95	2,2-7,09	<0,001
Modell II							
Tertile I		Ref.					
Tertile II	1,19	0,59-2,12	0,73		1,33	0,5-3,55	0,58
Tertile III	2,46	1,61-3,76	<0,001		2,31	1,16-4,61	0,017

3.5.4 Copeptin

Für diese Analyse wurde das Copeptin in zwei Gruppen klassiert, wobei Werte unterhalb des Medians (Median I) der Referenzgruppe zugeordnet wurden. Tabelle 10 zeigt, dass über dem Median erhöhte Copeptinwerte unadjustiert und adjustiert für Modell I mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert sind. Nach Adjustierung für Modell II war der Effekt nur für die Gesamtmortalität, nicht aber für die kardiovaskuläre Mortalität ersichtlich.

Tabelle 10 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für Copeptin unterteilt in Median unadjustiert, adjustiert nach Modell I und Modell II. *HR: Hazard Ratio. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. p: P-Wert, Signifikanzwert. Ref.: Referenz. Modell I: adjustiert nach Geschlecht und Alter. Modell II: adjustiert nach Alter, Geschlecht, BMI > 30kg/m², eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1.73 m² und Vorhofflimmern. Median I: <8 pmol/l. Median II: ≥ 8 pmol/l.*

	Tod jeder Ursache			p	Kardiovaskulärer Tod		
	HR	95%-KI			HR	95%-KI	p
Unadjustiert							
Median I		Ref.					
Median II	2,41	1,77-3,29	<0,001		2,82	1,65-4,82	<0,001
Modell I							
Median I		Ref.					
Median II	1,77	1,27-2,46	<0,001		1,88	1,07-3,33	0,03
Modell II							
Median I		Ref.					
Median II	1,6	1,14-2,24	0,01		1,37	0,76-2,45	0,3

3.5.5 TNF- α

Auch das TNF- α wurde in zwei Gruppen klassiert, wobei Werte unterhalb des Medians (Median I) der Referenzgruppe zugeordnet wurden. Tabelle 11 zeigt, dass über dem Median erhöhte TNF- α Werte unadjustiert sowohl mit einer erhöhten Gesamtmortalität als auch kardiovaskulären Mortalität assoziiert sind. Nach Adjustierung für Modell I war der Effekt nur noch für die Gesamtmortalität, nicht aber für die kardiovaskuläre Mortalität ersichtlich.

Nach Adjustierung für Modell II war die Assoziation für beide Endpunkt nicht mehr signifikant.

Tabelle 11 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für TNF- α unterteilt in Median unadjustiert, adjustiert nach Modell I und Modell II. TNF- α : Tumornekrosefaktor- α . HR: Hazard Ratio. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. p: P-Wert, Signifikanzwert. Ref.: Referenz. Modell I: adjustiert nach Geschlecht und Alter. Modell II: adjustiert nach Alter, Geschlecht, BMI > 30kg/m², eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1.73 m² und Vorhofflimmern. Median I: ≤ 12 pg/ml. Median II: >12 pg/ml.

	Tod jeder Ursache			p	Kardiovaskulärer Tod		
	HR	95%-KI			HR	95%-KI	p
Unadjustiert							
Median I		Ref.					
Median II	1,7	1,26-2,3	<0,001		1,92	1,14-3,24	0,01
Modell I							
Median I		Ref.					
Median II	1,38	1,02-1,87	0,04		1,44	0,85-2,44	0,18
Modell II							
Median I		Ref.					
Median II	1,31	0,96-1,79	0,09		1,26	0,73-2,18	0,41

3.5.6 hsCRP

Die Ergebnisse der Analyse mittels Tertilen sind in Tabelle 12 dargestellt. Es zeigt sich, dass höhere hsCRP-Werte mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit des jeweiligen Ereignisses verbunden sind. Hier besteht jedoch keine Signifikanz insgesamt in der Tertile II bezüglich der beiden Endpunkte sowie in allen Tertilen adjustiert nach Modell II hinsichtlich kardiovaskulärem Tod. Lediglich die höchste CRP-Tertile (TIII) korrelierte in der univariaten Analyse sowie nach Adjustierung für Modell I und II mit der Gesamtmortalität. Hingegen war auch die höchste CRP Tertile nur unadjustiert und nach Adjustierung für Modell I, nicht aber nach Adjustierung mit Modell II mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität verbunden.

Tabelle 12 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für hsCRP unterteilt in Tertilen unadjustiert, adjustiert nach Modell I und Modell II. *hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein.. HR: Hazard Ratio. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. p: P-Wert, Signifikanzwert. Ref.: Referenz. Modell I: adjustiert nach Geschlecht und Alter. Modell II: adjustiert nach Alter, Geschlecht, BMI > 30kg/m², eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1.73 m² und Vorhofflimmern. Tertile I: ≤1 mg/l. Tertile II: >1,01-3 mg/l. Tertile III: ≥3 mg/l.*

	Tod jeder Ursache			Kardiovaskulärer Tod		
	HR	95%-KI	p	HR	95%-KI	p
Unadjustiert						
Tertile I		Ref.				
Tertile II	1,86	0,99-3,53	0,06	2,01	0,57-7,11	0,28
Tertile III	2,53	1,39-4,6	0,002	3,82	1,18-12,34	0,03
Modell I						
Tertile I		Ref.				
Tertile II	1,86	0,98-3,52	0,06	1,92	0,54-6,83	0,31
Tertile III	2,67	1,47-4,87	0,001	3,97	1,23-12,84	0,02
Modell II						
Tertile I		Ref.				
Tertile II	1,83	0,96-3,48	0,06	1,72	0,48-6,17	0,40
Tertile III	2,48	1,35-4,55	0,003	3,05	0,93-9,99	0,07

3.6 Multivariate Regressionsanalyse - Modell III (alle Biomarker + Modell II)

Tabelle 13 Multivariate Regressionsanalyse nach Modell III mit Endpunkt Tod jeder Ursache. TNF- α : Tumornekrosefaktor α , NT-proBNP: N-terminales B-natriuretisches Peptid, MR-proADM: Mittregionales Pro-Adrenomedullin, MR-proANP: Mittregionales Pro-Atriales natriuretisches Peptid. HR: Hazard Ratio. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. p: P-Wert, Signifikanzwert.

	HR	95%-KI	p
NT-proBNP [1000 pg/ml]	0,96	0,89-1,03	0,23
MR-proANP [100 μmol/l]	1,43	1,19-1,72	<0,001
MR-proADM [1 nmol/l]	0,98	0,46-2,09	0,96
Copeptin [1 pmol/l]	1,01	0,99-1,03	0,22
TNF- α [1 pg/ml]	1,0	0,99-1,0	0,74
hsCRP [1 mg/l]	1,01	0,99-1,02	0,11
Alter [10 Jahre]	1,08	1,05-1,1	<0,001
Geschlecht [weiblich vs. männlich]	0,6	0,42-0,87	0,006
BMI [> 30 kg/m ²]	0,99	0,96-1,04	0,85
Eingeschränkte Nierenfunktion [GFR < 60 ml/min/1.73 m ²]	1,15	0,76-1,77	0,51
Vorhofflimmern [Ja vs. Nein]	1,7	1,05-2,73	0,03

Tabelle 13 zeigt eine multivariate Analyse nach Modell III, in die alle Biomarker sowie alle weiteren Kovariablen des Modell II eingefügt wurden.

Hier ist sowohl in der simultanen Analyse aller Variablen (Methode: ENTER, Tabelle 13), als auch in der Vorwärts-Selektion aller prädiktiven und Rückwärts-Elimination aller nicht prädiktiven Variablen zu sehen, dass MR-proANP den wichtigsten Biomarker darstellt (nicht abgebildet, Methode FORWARD SELECTION: MR-proANP HR 1,4; 95%-KI 1,24-1,58; $p < 0,001$, alle anderen Biomarker $P = NS$; Methode BACKWARD ELIMINATION: MR-proANP HR 1,54; 95%-KI 1,24-1,9; $p < 0,001$, alle anderen Biomarker $P = NS$)).

3.7 Relevanz der prognostischen Aussagekraft der einzelnen Biomarker hinsichtlich Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod in Receiver Operating Characteristics-(ROC)-Kurven

Die Tabelle 14 zeigt die Area Under the Curve -Werte (AUC-Werte) hinsichtlich der prognostischen Relevanz der einzelnen Biomarker bezüglich der Endpunkte Tod jeder Ursache sowie kardiovaskulärer Tod. Hier ist zu erkennen, dass grundsätzlich alle Biomarker eine signifikante prognostische Aussagekraft bezüglich beider Endpunkte haben. Die numerisch höchste Vorhersagekraft zeigt jedoch das NT-proBNP mit einer AUC von 0,777 bezüglich Tod jeder Ursache und bezüglich kardiovaskulärer Tod mit einer AUC von 0,815. Die niedrigste Vorhersagekraft bezüglich Tod jeder Ursache zeigt das TNF- α mit einer AUC 0,604 und das

hsCRP mit einer AUC von 0,612 hinsichtlich kardiovaskulärem Tod. Die Abbildungen 20-21 zeigen die jeweiligen ROC-Kurven.

Tabelle 14 Area Under the Curve (AUC)-Werte einzelner Biomarker hinsichtlich der zwei Endpunkte Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod. TNF- α : Tumornekrosefaktor α , NT-proBNP: N-terminales B-natriuretisches Peptid, MR-proADM: Mittregionales Pro-Adrenomedullin, MR-proANP: Mittregionales Pro-Atriales natriuretisches Peptid. AUC: Area Under the Curve. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. p: P-Wert, Signifikanzwert.

Tod jeder Ursache

	AUC	95%- KI	p-Wert
NT-proBNP [pg/ml]	0,777	0,735-0,819	<0,001
MR-proANP [μ mol/l]	0,749	0,704-0,794	<0,001
MR-proADM [nmol/l]	0,722	0,676-0,768	<0,001
Copeptin [pmol/l]	0,648	0,596-0,699	<0,001
TNF- α [pg/ml]	0,604	0,552-0,656	<0,001
hsCRP [mg/l]	0,610	0,560-0,659	<0,001

Kardiovaskulärer Tod

	AUC	95%- KI	p-Wert
NT-proBNP [pg/ml]	0,815	0,750-0,880	<0,001
MR-proANP [μ mol/l]	0,771	0,700-0,842	<0,001
MR-proADM [nmol/l]	0,727	0,648-0,807	<0,001
Copeptin [pmol/l]	0,689	0,614-0,763	<0,001
TNF- α [pg/ml]	0,632	0,552-0,712	0,001
hsCRP [mg/l]	0,612	0,541-0,682	0,002

Abbildung 33 ROC-Kurve für alle Biomarker mit dem Endpunkt Tod jeder Ursache

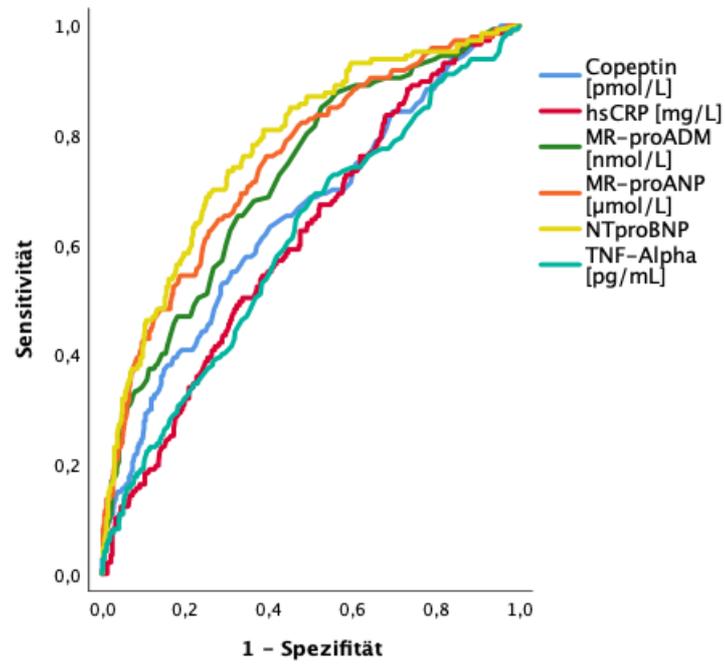
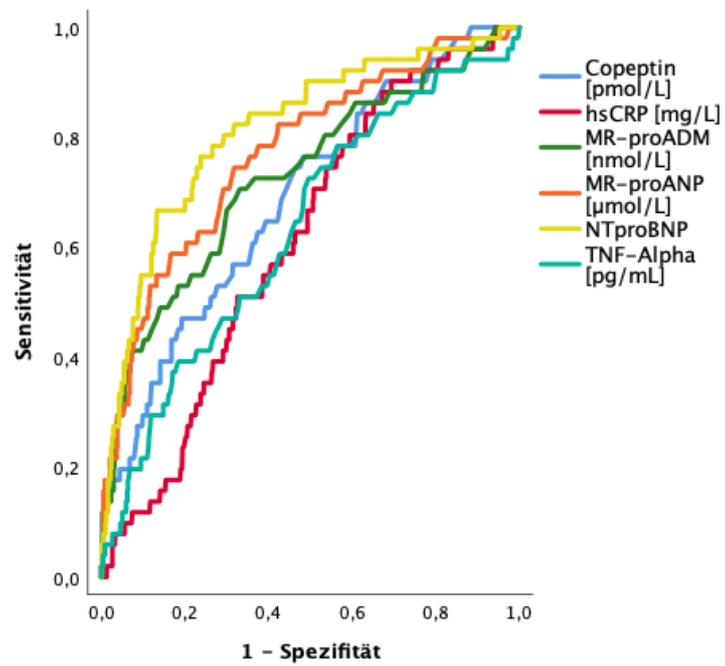


Abbildung 44 ROC-Kurven für alle Biomarker mit dem Endpunkt kardiovaskulärer Tod.



4. Diskussion

In unsere Kohorte wurden 854 diagnostisch naive Patienten mit klinisch-anamnestischem Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz durch den Hausarzt rekrutiert. Der Kardiologe konnte bei knapp 44 % (375 Patienten) der Studienpatienten eine Herzinsuffizienz bestätigen. Bei den Restlichen 56 % (479 Patienten) konnte als Ursache der Symptomatik eine andere Erkrankung diagnostiziert werden. Unser Kollektiv bestand somit aus Patienten, bei denen knapp die Hälfte eine Herzinsuffizienz aufwies, davon der überwiegende Anteil mit erhaltener Pumpfunktion (262 von 375; 70%). Zu betonen ist, dass die Mehrheit der Patienten über chronische Symptome klagten und somit keine akuten Beschwerden wie eine Dekompensation vorlag (34, 64-67). Das Patientenkollektiv der Handheld-BNP-Studie entspricht daher einem typischen Hausarztkollektiv.

Nichtsdestotrotz korrelierten die untersuchten Biomarker, die bislang überwiegend bei Patienten mit Herzinsuffizienz etabliert sind, auch in diesem typischen Hausarztkollektiv mit der Gesamtmortalität und zum Teil auch mit der kardiovaskulären Mortalität. Der Zusammenhang war für die natriuretischen Peptide am stärksten, konnte aber in Ansätzen auch für die anderen Biomarker nachvollzogen werden.

Im Folgenden sollen die Besonderheiten der Studie sowie deren Ergebnisse weiter ausgeführt werden.

4.1 Besonderheiten des Studienkollektives

Der Anteil des weiblichen Geschlechtes lag bei 63% und das Durchschnittsalter war mit $67,8 \pm 11,7$ Jahren eher hoch. Die Ursache, warum das weibliche Geschlecht in unserem Kollektiv überwiegt, könnte an den Selektionskriterien der Studie sowie der bei Männern und Frauen unterschiedlichen Genese der Herzinsuffizienz liegen. Beim männlichen Geschlecht ist die Ursache einer Herzinsuffizienz häufig das Vorliegen einer Koronaren Herzerkrankung - also Ischämie bedingt (68-70). Da die Koronare Herzerkrankung häufig auf Grund eines Myokardinfarktes beziehungsweise AP-Beschwerden bereits bekannt ist, besteht zumeist eine kardiologische Anbindung mit entsprechender echokardiographischer Diagnostik. Dies war jedoch in unserer Studie ein Ausschlusskriterium. Bei Frauen ist die Genese der kardialen Dysfunktion oftmals eine arterielle Hypertonie (68-70). Auch das Überwiegen der Herzinsuffizienz mit erhaltender Pumpfunktion lässt sich dadurch erklären. Eine nicht ausreichend therapierte arterielle Hypertonie kann häufig zu einer diastolischen Dysfunktion und konsekutive zu einer Herzinsuffizienz führen.

4.2 Vergleich der Subkollektive Würzburg und Essen

Die Handheld-BNP-Studie ist eine multizentrische Studie mit zwei Standorten - Essen und Würzburg. Diese beiden Orte unterscheiden sich sowohl in ihrer Geografie als auch in ihrer gesamten Entwicklung. Essen ist eine Großstadt mitten im Ruhrgebiet mit mehreren Kliniken. Sie ist geprägt von der starken Industrialisierung mit einer Großindustrie. Würzburg ist eine Stadt in Bayern und ist als das Dienstleistungszentrum der Region bekannt. Die Wirtschaft besteht hauptsächlich aus kleinen und mittelständischen Betrieben. Die unterschiedlichen Faktoren der Standorte beeinflussen die Entwicklung der Region sowie die Lebensgewohnheiten der Bevölkerung. Neben der Uniklinik gibt es lediglich zwei weitere Kliniken mit einer Inneren Abteilung, wobei die Hälfte aller notfallmäßigen Vorstellungen an der Uniklinik Würzburg erfolgen.

In unserem Kollektiv zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Alters- und Geschlechterverteilung zwischen beiden Städten. Jedoch gab es Abweichungen in Bezug auf die verfügbaren Informationen zum Überlebensstatus. In Würzburg wurde die Information überwiegend durch den Hausarzt oder die behandelnde Klinik eingeholt, die in > 50% der Fälle die Uniklinik selbst gewesen ist, sodass auch ein Arztbrief vorlag. In Essen wurde ein Großteil des Überlebensstatus mit Hilfe des jeweiligen Einwohnermeldeamtes überprüft, sodass in einigen Fällen keine genaue Aussage über Todesort sowie -ursache getroffen werden konnte. Dies könnte daran liegen, dass es im Gegensatz zu Essen in Würzburg weniger Krankenhäuser gibt und die Uniklinik als Maximalversorger eine wichtige Rolle in der Patientenversorgung der Region spielt.

Auch gab es in Bezug auf Zeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz signifikante Unterschiede. Dies trifft zum Teil auch auf die Komorbiditäten zu. Des Weiteren bestand ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der natriuretischen Peptide, denn die Patienten in der Würzburger Kohorte wiesen höhere Konzentrationen auf. Zudem ist die Herzinsuffizienz ein großes Thema an der Universitätsklinik Würzburg. Es werden regelmäßig Veranstaltungen für Hausärzte angeboten, sodass gegebenenfalls Würzburger Hausärzte diesbezüglich besser geschult sind. Dennoch gab es bezüglich der Kardiologendiagnose Herzinsuffizienz keinen signifikanten Unterschied, sodass eine fachärztliche Vorstellung zur Diagnosebestätigung bei allen Patienten mit hausärztlichem Verdacht auf eine Herzinsuffizienz wichtig zu sein scheint.

4.3 Analyse der Todesursachen/Prognose

Die Gesamtmortalität in der altersentsprechenden Normalbevölkerung in Deutschland liegt bei 6,6 % in 65 Monaten. In unserem Kollektiv lag die Mortalitätsrate im selben Zeitraum deutlich höher (20,3 %). Zwischen beiden Standorten gab es diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied (Würzburg vs. Essen, 21,7 % vs. 18,4 %, $p=0,27$). Dies zeigt, dass Patienten mit Zeichen und Symptomen einer Herzinsuffizienz, unabhängig von der Diagnose Herzinsuffizienz, eine deutlich erhöhte Mortalität aufweisen und daher eine intensivere diagnostische Aufarbeitung benötigen. Zu berücksichtigen ist, dass bei mehr als der Hälfte der Patienten keine Herzinsuffizienz diagnostiziert worden ist, sodass es nicht verwundert, dass die Mehrheit im Kollektiv an einer nicht-kardialen Ursache verstorben sind (43%). Der Großteil aller nicht kardial bedingten Todesfälle ist auf eine Tumorerkrankung zurückzuführen (50,7 %). Bei den kardialen Todesursachen dominierte in Würzburg das chronische Pumpversagen (54 % aller kardialen Ursachen), während in Essen überwiegend eine „andere kardiale Ursache“ wie plötzlicher Herztod, Folgen einer kardialen Amyloidose oder eines Vitiums als häufigste kardiale Todesursache angegeben wurde. Die Definition der „anderen kardialen Ursachen“ ist allerdings diskussionswürdig, da auch beispielsweise die kardiale Amyloidose im Spätstadium eine schwere Herzinsuffizienz zur Folge hat und auch diese Patienten daher nicht selten am chronischen Pumpversagen sterben.

Einschränkend kommt hinzu, dass bei einem Viertel des Kollektivs die Todesursache unbekannt blieb. In Würzburg war die Todesursache aufgrund der Tatsache, dass der Großteil der Verstorbenen an der Uniklinik behandelt wurden, häufiger zu ermitteln. Mehr als doppelt so häufig blieb die Todesursache in Essen unbekannt (16,5% in Würzburg vs. 36% in Essen; $P=0,007$). Der Unterschied in der Verteilung der kardialen Ursachen war mit 34% in Würzburg vs. 31% in Essen nicht relevant ($p=0,73$), sodass der hier gesehene Unterschied in den Todesursachen zwischen beiden Standorten am ehesten auf ein Informationsbias zurückzuführen ist.

4.4 Prognostische Aussagekraft der Neurohormone

4.4.1 Prognostische Aussagekraft der natriuretischen Peptide

In der Literatur wurde bereits mehrfach an akut dekompensierten oder als Notfall einzuordnenden Patienten mit akuter Dyspnoe gezeigt, dass erhöhte Serumspiegel natriuretischer Peptide auf eine kardiale Dysfunktion hindeuten (21, 65-67). Oftmals führen

auch andere Erkrankungen, die Symptome wie Dyspnoe oder Ödemneigung verursachen, zu einer kardialen Volumenbelastung mit Ausschüttung natriuretischer Peptide (38, 87).

Masson et al. zeigten, dass zunehmende Spiegel auch mit einer erhöhter Mortalität einhergehen (90). Hier wurden 1237 Patienten mit chronischer und stabiler Herzinsuffizienz eingeschlossen. Die Biomarker wurden zur Baseline und zum 3-Monats-Follow-Up gemessen und verglichen. Es fiel auf, dass Patienten, die die größten Schwankungen der Serumspiegel aufweisen, einer erhöhten Mortalität ausgesetzt sind (90).

Vor allem wurde die prognostische Relevanz der natriuretischen Peptide bereits mehrfach bei akuter systolischer Herzinsuffizienz festgestellt (36, 38, 50, 77-80).

Wir untersuchten dies in einem diagnostisch naiven Kollektiv mit klinisch-anamnestischem Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Unsere Ergebnisse stimmten bezüglich der prognostischen Relevanz natriuretischer Peptide mit der Literatur überein (36, 38, 39, 77-80).

Wir analysierten die prognostische Relevanz der Biomarker hinsichtlich der Endpunkte Tod jeder Ursache sowie kardiovaskulärer Tod einerseits in univariaten sowie multivariaten Cox-Regressionsanalysen. Konsistent haben Patienten mit höheren Serumspiegel ein signifikant höheres Risiko zu versterben. Mittels ROC-Kurven und AUC-Werten bestimmten wir die Relevanz der prognostischen Aussagekraft der Biomarker. Hier hatte NT-proBNP bezüglich der bereits oben genannten Endpunkte die höchste prognostische Aussagekraft.

Es ist zu berücksichtigen, dass in unserem Gesamtkollektiv bei mehr als die Hälfte der Patienten keine Herzinsuffizienz diagnostiziert wurde. Zudem waren die Patienten mit bestätigter Herzinsuffizienz überwiegend kompensiert und somit wurden niedrigere Serumspiegel gemessen. Denn die in der Literatur aufgeführten Analysen, wurden größtenteils an Patienten mit akuter beziehungsweise dekompensierter Herzinsuffizienz durchgeführt, sodass dadurch bedingt sich die Serumspiegel höher zeigten (79, 82).

Natürlich gibt es einige Einflussfaktoren, die die Höhe der Serumspiegel für natriuretische Peptide beeinflussen. Messungen bei gesunden Probanden haben gezeigt, dass höhere Werte beim weiblichen Geschlecht sowie mit steigendem Alter vorliegen (38, 76, 83-84). Es besteht auch ein Zusammenhang zwischen Serumspiegel und diversen Komorbiditäten beispielsweise sind bei eingeschränkter Nierenfunktion höhere Werte zu messen (38, 85-87). Darüber hinaus ist die Adipositas mit niedrigeren BNP-Serumspiegel, unabhängig vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz, vergesellschaftet (38, 87-88).

Diese Punkte sind von besonderem Interesse für unsere Studie, da unser Kollektiv einen hohen Anteil an älteren Frauen hatte. Bei knapp 21 % der Patienten lag zudem eine Niereninsuffizienz vor und der durchschnittliche BMI lag bei knapp 29 kg/m², was laut WHO einer Präadipositas

entspricht. Zudem besteht auch, wie bereits erwähnt, ein Zusammenhang zwischen den Serumspiegel und den vorliegenden Komorbiditäten.

Im Gegensatz zu NT-proBNP macht MR-proANP verlässlichere Aussagen bei adipösen und niereninsuffizienten Patienten (89). Durch eine 10-50-fach höhere Konzentration hat das MR-proANP eine zuverlässigere Aussage verglichen mit den B-Typ natriuretischen Peptiden (64). Passend hierzu war der stärkste Prädiktor in unserer Studie im Multivariatmodell III, in das alle Biomarker eingeschlossen wurden, das MR-proANP.

Grundsätzlich ist das Modell III unserer Studie diskussionswürdig, da aufgrund der hohen Korrelation zwischen den einzelnen Biomarkern das Problem der Multikollinearität besteht. Dies gilt vor allem für Variablen die mit einem Korrelationswert $\geq 0,8$ miteinander korrelieren, wie das für NT-proBNP und MR-proANP der Fall ist (Korrelationskoeffizient nach Pearson 0,81). Aber da die Ergebnisse sowohl in der Einschluss-, der Vorwärts- als auch der Rückwärtsmethode der COX-Regression reproduzierbar bleiben und auch nach Ausschluss des NT-proBNP von der Analyse MR-proANP weiterhin der stärkste Biomarker-Prädiktor im Multivariatmodell bleibt (nicht gezeigte Zusatzanalysen), ist die Aussage, MR-proANP sei der stärkste Prädiktor im Multivariatmodell dennoch zuverlässig.

Die natriuretischen Peptide NT-proBNP und MR-proANP präsentierten sich in der aktuellen Studie bei diagnostisch naiven Patienten mit dem klinisch-anamnestischen Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz als prädiktiv hinsichtlich Tod jedweder und kardiovaskulärer Ursache.

Aufgrund der besseren Verfügbarkeit, sowie der auch diagnostischen Relevanz (1) für die Verdachtsdiagnose Herzinsuffizienz, sollte im hausärztlichen Bereich dem NT-proBNP der Vorzug gegeben werden, zumal zwischen den beiden Peptiden eine starke Korrelation bestand.

4.4.2 Prognostische Aussagekraft von MR-proADM

1995 wurde erstmals berichtet, dass die ADM-Spiegel bei Herzinsuffizienz erhöht waren (100). Adrenomedullin (ADM) besitzt stark vasodilatatorische, natriuretische und diuretische Eigenschaften sowie eine positiv inotrope Wirkung auf das Herz (58). Die Synthese erfolgt auch in vielen nicht endokrinen Geweben und Organsystemen einschließlich kardiovaskulärem, renalem, pulmonalem, zerebrovaskulärem und gastrointestinalem Gewebe. Die Ausschüttung wird durch myokardialen Stress, erhöhten Ventrikeldruck oder durch Entzündungsprozesse getriggert (59).

Ferner ziehen eine arterielle Hypertonie sowie eine Nierenfunktionsstörung erhöhte ADM-Serumkonzentrationen nach sich (59). In unserem Studienkollektiv lag eine arterielle Hypertonie bei 72 % und eine Niereninsuffizienz bei 21 % vor.

MR-proADM ist zwar nicht spezifisch für die Diagnose von Herzinsuffizienz, aber die BACH-Studie, die Patienten mit akuter Dyspnoe rekrutierte, zeigte, dass MR-proADM für die Vorhersage der 90-Tage-Mortalität im Vergleich zu BNP bei akuter Herzinsuffizienz überlegen ist (64). Ferner stellte sie fest, dass das MR-proADM einen statistisch unabhängigen Prognosemarker bezüglich der Mortalität und Rehospitalisierung bei Herzinsuffizienz darstellt (64, 102). Auch konnte in Studien eine signifikante Korrelation der Serumkonzentration mit der Mortalität bei HFrEF gezeigt werden (90).

In der PRIDE-Studie, die auch Analysen an einem Kollektiv durchführte, das sich mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellte, zeigte sich MR-proADM als starker Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität (103).

Es wurde festgestellt, dass MR-proADM bei Patienten mit Infektionen, akuter Dyspnoe, akuter oder chronischer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und im frühen Stadium des Schlaganfalls erhöht ist (104).

Darüber hinaus fanden mehrere Studien einen starken Zusammenhang zwischen höheren ADM-Spiegeln und einem schlechteren Outcome (64, 93).

In unserem Studienkollektiv untersuchten wir die prognostische Aussagekraft hinsichtlich der bereits oben genannten Endpunkte Tod jeder Ursache sowie kardiovaskulärer Tod. Wir stellten fest, dass MR-proADM bei unserem Kollektiv hinsichtlich beider Endpunkte eine signifikante Aussagekraft besitzt. Zudem sind auch hier höhere Serumspiegel mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet. Es ist bekannt, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz erhöhte ADM-Werte aufweisen und dass ihre Konzentrationen mit zunehmender Verschlechterung der Herzinsuffizienz korrelieren (59, 101).

Die Ergebnisse der BACH-Studie anknüpfend, dokumentierten Potocki et al., dass MR-proADM den besseren Prognosemarker im Vergleich zu allen anderen etablierten Biomarkern darstellt, wenn es darum geht, Patienten, die sich mit Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellen, mit dem höchsten Mortalitätsrisiko zu erkennen, vor allem in Bezug auf die 30-Tages-Mortalität (64, 105). Dies konnte in unserer Studie zwar nicht bestätigt werden, gemessen an der AUC der ROC-Analysen war das MR-ProADM aber immerhin gleich nach den natriuretischen Peptiden der drittstärkste Prädiktor hinsichtlich der Gesamt- und der kardiovaskulären Mortalität aller hier untersuchten Biomarker.

4.4.3 Prognostische Aussagekraft von Copeptin

Wir untersuchten die prognostische Aussagekraft auch von Copeptin in unserem Studienkollektiv hinsichtlich der Endpunkte Tod jeder Ursache sowie kardiovaskulärer Tod. Auch für das Copeptin zeigte sich eine signifikante Aussagekraft hinsichtlich beider Endpunkte.

Copeptin ist das C-terminale Fragment des Prohormons Antidiuretisches Hormon (ADH, Vasopressin) und ist aufgrund der stabileren biochemischen Eigenschaften ein geeigneter Marker. Die Ausschüttung erfolgt im Hypothalamus und wird von erhöhter Plasmaosmolalität sowie intravasaler Hypovolämie stimuliert. Durch die Wirkung an renalen und vaskulären Rezeptoren führt es zur Flüssigkeitsretention und konsekutiv zur Erhöhung der kardialen Nachlast. Hierdurch gewinnt es eine ursächliche Bedeutung für die Progression der Herzinsuffizienz und ist bei chronisch herzinsuffizienten Patienten durchgehend erhöht (78–82).

In einer Subanalyse der BACH-Studie (Biomarkers in Acute Heart Failure), die 1641 Patienten untersuchte, die sich mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellten, konnte gezeigt werden, Copeptin einen aussagekräftigen Prognosemarker bezüglich der Mortalität darstellt und sich gegenüber den B-Typ natriuretischen Peptiden dominierend zeigt (64). Dies konnte auch eine Subanalyse der OPTIMAAL-Studie (Optimal Trial in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan), die 5477 Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Zeichen der Herzinsuffizienz untersuchte, belegen (92).

Zudem haben mehrere Studien bereits gezeigt, dass erhöhte Copeptin-Spiegel bei herzinsuffizienten Patienten mit signifikant schlechteren Langzeitprognosen im Vergleich zu Patienten mit niedrigerem Spiegel verbunden sind (92-93).

Ferner konnte in einer schwedischen Studie belegt werden, dass nach einer langen Follow-Up Periode (knapp 13 Jahre) bei älteren Patienten, die unter Symptomen einer Herzinsuffizienz leiden, erhöhte Spiegel mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen (99).

Copeptin ist nicht altersabhängig (94-95) und höhere Konzentrationen sind beim männlichen Geschlecht zu finden (95-96). In unserer Studie dominierte jedoch das weibliche Geschlecht mit 63 %. Zudem sind erhöhte Serumspiegel mit hohen BMI-Werten assoziiert (148). In unserem Kollektiv lag eine Präadipositas mit einem durchschnittlichen BMI von knapp 29 kg/m² vor.

Moderate bis schwere Niereninsuffizienz kann zudem zu erhöhten Serumspiegel führen, dies wurde bei gesunden sowie herzinsuffizienten Menschen gesehen (96-98). In unserem Kollektiv bestand bei 21 % der Patienten eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Zudem gibt es zwischen Nikotin- sowie Alkoholabusus und Copeptin-Serumspiegel einen negativen Zusammenhang (95). 12 % unserer Studienpatienten waren Raucher und 47 % gaben an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren. Diesbezüglich gab es auch einen signifikanten Unterschied zwischen unseren Subkohorten. Die Würzburger Kohorte dominierte hinsichtlich des Alkohol- und die Essener Kohorte hinsichtlich des Nikotinkonsums. Jedoch bestand hinsichtlich der Copeptinspiegel im Städtevergleich kein signifikanter Unterschied (Tabelle 3). In unserer Studie zeigte sich das Copeptin prädiktiv hinsichtlich der bereits oben genannten Endpunkte. Der Effekt war insgesamt weniger stark als für die natriuretischen Peptide, sodass eine zusätzliche Bestimmung im hausärztlichen Bereich wohl eher verzichtbar wäre.

4.5 Prognostische Aussagekraft der Inflammationsmarker

Inflammatorische Prozesse spielen in der Pathophysiologie und im Fortschreiten der Herzinsuffizienz eine große Rolle, sodass Inflammationsmarker eine wichtige Position als Herzinsuffizienz-Biomarker eingenommen haben (91). In unseren Analysen wurden TNF- α sowie das hochsensitive C-reaktive Protein aufgenommen.

TNF- α zeigte bezüglich beider Endpunkte keine signifikante Aussagekraft. Lediglich für über dem Median erhöhte TNF- α Spiegel konnte in der univariaten (für beide Endpunkte) und für Modell I in der trivariaten Analyse (letztere nur für den Endpunkt Gesamtmortalität) eine signifikante Korrelation gezeigt werden.

Das hochsensitive C-reaktive Protein, analysiert als kontinuierliche Variable, korrelierte in unserer Analyse lediglich im univariaten Modell mit der Gesamtmortalität, wies aber nach Adjustierung für Modell I bzw. II keine signifikante Aussagekraft auf. In Bezug auf kardiovaskulären Tod bestand weder in der univariaten noch in der multivariaten Analyse, also nach Adjustierung für weitere Prädiktoren (Modell I und Modell II), eine Korrelation. Jedoch ist bei höherem Spiegel hier eine schlechtere Prognose zu erwarten. Lediglich für die höchste Tertile (≥ 3 mg/l), zeigte sich für beide Endpunkte sowie für die univariate als auch multivariate Analyse eine prognostische Relevanz.

1956 wurde in einer Studie gezeigt, dass erhöhte CRP-Werte bei knapp 2/3 der Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz vorliegen und die Schwere der Erkrankung mit dem Serumspiegel korreliert (62).

Multivariate Analysen zeigten, dass ein erhöhter CRP-Spiegel ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres Outcome bei Patienten mit akuter oder chronischer Herzinsuffizienz darstellt (64).

In der Framingham Heart Study wurde beispielsweise festgestellt, dass das CRP sowie das TNF- α (auch andere Inflammationsmarker wie bspw. IL6) asymptomatische ältere Probanden in der Gemeinschaft erkannte, die ein hohes Risiko für die zukünftige Entwicklung von Herzinsuffizienz hatten.

Jedoch sind häufig akute und chronische Infektionen, Zigarettenrauchen, akute koronare Syndrome sowie akute und chronisch entzündliche Zustände aber auch Bagatellverletzungen bei Sturzereignissen oder Hämatomen mit erhöhtem CRP-Spiegel verbunden (53), sodass dies die Interpretation erschwert und das hsCRP als verlässlichen Langzeitprognosemarker im hausärztlichen Bereich ausschließt.

Letztlich waren in unserer Analyse beide Inflammationsmarker insgesamt die schwächsten Prädiktoren sowohl für die Gesamt- als auch für die kardiovaskuläre Mortalität gemessen an der AUC in der ROC-Analyse.

4.6 Determinanten in der Multivariate Regressionsanalyse

Die prognostische Vorhersagekraft der Biomarker wurde in dieser Arbeit sowohl univariat als auch adjustiert für diverse Determinanten einer erhöhten Mortalität bei der Herzinsuffizienz und der Allgemeinbevölkerung untersucht.

Diese sind in Modell I Alter und Geschlecht und in Modell II Alter, Geschlecht, BMI > 30kg/m², eingeschränkte Nierenfunktion mit einer GFR < 60 ml/min/1.73m² und Vorhofflimmern. Die Wahl der Prognosemarker erfolgte empirisch, da die genannten Determinanten sehr häufig in der Allgemeinbevölkerung vorkommen, mit einer schlechteren Prognose einhergehen und bei dem ein oder anderen Biomarker durchaus als Störfaktor einer verzerrten Mortalitätsassoziation in Frage kommen, also sowohl eine Erhöhung des Biomarkers bewirken als auch eine erhöhte Mortalität erklären können.

Eines der bereits oben genannten Determinanten ist das Alter. Das Durchschnittsalter in unserem Studienkollektiv lag bei 67,8 \pm 11,7 Jahren eher hoch. Copeptin ist zwar nicht altersabhängig (94-95), aber die natriuretischen Peptide hingegen zeigen mit steigendem Alter höhere Serumspiegel (38, 76, 83-84). Wie bereits erwähnt dominierte das weibliche Geschlecht

in unserem Kollektiv mit 63%. Analysen bei gesunden Probanden haben gezeigt, dass höhere Serumspiegel der natriuretischen Peptide beim weiblichen Geschlecht vorliegen (38, 76, 83-84). Copeptin hingegen zeigt höhere Konzentrationen beim männlichen Geschlecht (95-96), sodass das Geschlecht durchaus einen Störfaktor in unseren Analysen darstellt.

Ein hoher BMI gilt als einer der relevantesten Risikofaktoren in der Kardiologie und ist häufig mit einem Diabetes, einer Hyperlipidämie und einer arteriellen Hypertonie verbunden (144). Treten alle vier Risikofaktoren in Kombination auf, spricht man von einem metabolischen Syndrom (145). In den letzten Jahren haben mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen einem höheren BMI und einer niedrigeren Sterblichkeit bei Patienten mit chronischen Erkrankungen, insbesondere einer Niereninsuffizienz, einer Herzinsuffizienz bzw. einer ischämischen Kardiomyopathie gezeigt (125–130, 146). Zamora et al. untersuchten 501 Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer medianen Auswurfraction von 30 % und identifizierten einen höheren BMI als unabhängigen Prädiktor für eine niedrigere Gesamtsterblichkeit nach 2 Jahren (130). Im Gegensatz dazu ist niedriges Gewicht, bzw. die ungewollte Gewichtsabnahme von mehr als 6% bei Herzkranken („*die kardiale Kachexie*“) mit einer höheren Sterblichkeit verbunden (131). Dieser Effekt, die sogenannten „Reverse Epidemiologie“ ist sicherlich mit dem veränderten Metabolismus bei chronisch kranken Patienten zu erklären (147) und ist in unserem Kollektiv bei diagnostisch naiven Patienten im hausärztlichen Bereich eher nicht zu erwarten.

Die Adipositas ist mit niedrigeren Serumspiegel der natriuretischen Peptide, unabhängig vom Vorliegen einer Herzinsuffizienz, vergesellschaftet (38, 87-88, 148). Wohingegen erhöhte Serumspiegel von MR-proADM, hsCRP sowie Copeptin mit hohen BMI-Werten assoziiert sind (148). Unser Kollektiv hatte einen durchschnittlichen BMI von 29 +/- 5 kg/m², entsprechend einer Präadipositas gemäß den WHO-Kriterien.

Chronische Nierenerkrankungen sind bei 30-40 % der Patienten mit Herzinsuffizienz vor allem bei Patienten mit schwereren Symptomen vorhanden (133–135). Mehrere Studien haben bei Patienten mit gleichzeitiger chronischer Nierenerkrankung und Herzinsuffizienz ein schlechteres Outcome gezeigt (136). Höhere Kreatininspiegel und ein größerer Anstieg von Serumkreatinin wurden mit einem längeren Krankenhausaufenthalt, einer erhöhten Krankenhaus- und Langzeitsterblichkeit und höheren Rehospitalisierungsraten in Verbindung gebracht (137–143). Eine eingeschränkte Nierenfunktion korreliert mit Höhe der Serumkonzentrationen diverser Biomarker. Natriuretische Peptide zeigen sich bei

eingeschränkter Nierenfunktion erhöht (38, 85-87). Moderate bis schwere Niereninsuffizienz kann auch zu erhöhten Serumspiegeln von Copeptin führen, dies wurde bei gesunden sowie herzinsuffizienten Menschen gesehen (96-98). Auch zieht eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöhte ADM-Konzentrationen nach sich (59). Ferner belegen verschiedene Studien, dass bei dialysepflichtigen Patienten eine Erhöhung des hsCRP vorliegt (149-150). Bei knapp 1/5 unserer Patienten lag eine eingeschränkte Nierenfunktion vor.

Vorhofflimmern ist mit einem dreifach erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz verbunden (122). Unabhängig davon, was zuerst kommt, haben Patienten mit gleichzeitiger Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern eine deutlich schlechtere Prognose (123-124). In der Literatur ist bereits der Zusammenhang von laborchemischen Biomarkern und dem Auftreten von Vorhofflimmern hinreichend bewiesen. Sowohl bei den klinisch weitverbreiteten Biomarkern wie beispielsweise NT-proBNP und hsCRP als auch bei Biomarkern wie MR-proANP oder MR-proADM, die nicht routinemäßig erhoben werden, zeigen Patienten, die Vorhofflimmern haben, bedeutend höhere Serumspiegel (151). Vorhofflimmern erhöht zudem die Konzentration der natriuretischen Peptide auch unabhängig von einer komorbiden Herzinsuffizienz, sodass es als wichtiger Störfaktor in jeder Biomarkeranalyse gilt (151). 52 (6 %) Patienten unseres Kollektivs hatten Vorhofflimmern. Zudem hatten Patienten, welche eine Herzinsuffizienz diagnostiziert bekommen haben, signifikant häufiger ein Vorhofflimmern (11 % vs. 2 %, $p < 0,001$).

4.7 Relevanz der prognostischen Aussagekraft der Biomarker bezüglich beider Endpunkte mittels Receiver Operating Characteristics- Kurven (ROC-Kurven)

Anhand von ROC-Analysen war zu erkennen, dass alle Biomarker eine signifikante prognostische Aussagekraft bezüglich beider Endpunkte haben. Allerdings ist hier zu vermerken, dass nicht jeder Marker bei jedem Patienten bestimmt werden konnte (Missings 5,4 % bis 10,7 %). Das hsCRP hingegen konnte bei allen 854 Patienten ermittelt werden

Die numerisch höchste Vorhersagekraft zeigte das NT-proBNP für beide Endpunkte, wobei die AUC für MR-proANP und MR-proADM auf einem ähnlich hohen Niveau lagen. Die niedrigste Vorhersagekraft bezüglich Tod jeder Ursache zeigte das TNF- α und das hsCRP hinsichtlich kardiovaskulärem Tod. Beide Determinanten sind mit einer AUC von $\leq 0,61$ sicherlich nicht geeignet sich in der Hausarztpraxis als relevante Prognosemarker zu etablieren.

5. Fazit

In unserem Kollektiv konnte die Hausarzt diagnose der Herzinsuffizienz nur bei weniger als der Hälfte der Patienten (375/854 Patienten; 44%) von Seiten des Kardiologen bestätigt werden. Obwohl sich die klinischen Zeichen und Symptome zwischen den Subkohorten in Essen und Würzburg signifikant unterschieden haben, zeigte sich in der hausärztlichen Diagnosestellung kein signifikanter Unterschied, sodass davon auszugehen ist, dass eine fachärztliche Vorstellung beim Kardiologen für die Diagnosestellung Herzinsuffizienz unumgänglich ist.

Anhand unserer Analysen konnte gezeigt werden, dass die natriuretischen Peptide NT-proBNP und MR-proANP die aussagekräftigsten Biomarker in unserem Kollektiv darstellen. Jedoch ist das MR-proANP im primärärztlichen Bereich nicht flächendeckend verfügbar. Das NT-proBNP hingegen kann neben der prognostischen Relevanz eine generalisierte Verfügbarkeit vorweisen und wird bereits in den Herzinsuffizienz-Leitlinien der europäischen Fachgesellschaft für Kardiologie (ESC) bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz empfohlen. Daher sollte bei diagnostisch naiven Patienten, die sich mit Symptomen passend zu einer Herzinsuffizienz beim Hausarzt vorstellen, das NT-proBNP vorzugsweise bestimmt werden, um herzinsuffiziente Patienten frühzeitig zu identifizieren, beim Kardiologen vorzustellen und eine leitliniengerechte Therapie einzuleiten.

6. Stärken und Limitationen

Die diagnostisch weitgehend naive Studienkohorte der Handheld-BNP-Studie ist eine große Stärke der Studie. Hier wurden Patienten eingeschlossen, die über 18 Jahre alt waren und bisher keine kardiale Abklärung bei vorliegender Dyspnoe oder Ödemen erhielten. So wurden Patienten eingeschlossen, die klinisch-anamnestisch den Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz hatten. Die Handheld-BNP-Studie entspricht dadurch einer aussagekräftigen Studie im primärärztlichen Bereich.

Als weitere Stärke der Arbeit muss der lange Nachbeobachtungszeitraum mit 68-72 Monaten gezählt werden. Die genauen Todesursachen konnten leider bei 42 von 173 Patienten (24,3 %) nicht ermittelt werden, was einer der Schwächen der Studie darstellt. Zudem ist die Todesursache vor allem in Essen nicht einem Arztbrief entnommen, sondern entspricht der telefonischen Mitteilung des Einwohnermeldeamtes.

Auch die Laborwertanalysen sind kritisch zu betrachten. Die Biomarker wurden in der Studienzentrale Würzburg untersucht. Allerdings konnte nicht jeder Marker bei jedem Patienten bestimmt werden, sodass das Problem der fehlenden Werte als eine weitere Schwachstelle der Studie gewertet werden muss.

Die oben genannten Limitationen spiegeln aber auch den Alltag der Patientenversorgung im primärärztlichen Bereich wider und sind insgesamt nicht vermeidbar. Das Studienkollektiv ist, wie bereits erwähnt, repräsentativ für Deutschland. Daher hat diese Studie in Zusammenarbeit mit dem Kompetenznetz Herzinsuffizienz einen wichtigen Beitrag in der diagnostischen und prognostischen Versorgung von Patienten mit Verdacht auf eine Herzinsuffizienz im primärärztlichen Bereich geleistet.

7. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Herzinsuffizienz ist eine sehr häufige Erkrankung im hohen Lebensalter mit zudem hoher sozioökonomischer Relevanz. Sie ist mit einer signifikant höheren Mortalität verbunden - vergleichbar mit der Mortalität häufiger Krebsarten. Biomarker wie die natriuretischen Peptide sind von großer Wichtigkeit hinsichtlich der Diagnosestellung und Prognoseabschätzung. Auch inflammatorische Marker, Copeptin sowie Mid-regionales Adrenomedullin (MR-proADM) haben eine wichtige Rolle sowohl in der Diagnosestellung der Herzinsuffizienz als auch in der Prognoseabschätzung eingenommen. Es ist bekannt, dass diese Biomarker auch bei Patienten, die keine kardiale Dysfunktion als Determinanten einer schlechteren Prognose dienen. Die Aussagekraft der Biomarker in einem diagnostisch naiven Kollektiv mit dem klinisch-anamnestischen Verdacht auf das Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist jedoch bisher kaum untersucht worden.

Die Handheld-BNP-Studie schloss diagnostisch naive Patienten ein, die sich mit Symptomen passend zu einer Herzinsuffizienz beim Hausarzt vorstellten. Binnen 14 Tagen erfolgte die Referenzdiagnose durch einen niedergelassenen Kardiologen. Ziel war es, die diagnostische Aussagekraft von BNP und der miniaturisierten Echokardiographie im primärärztlichen Bereich zu überprüfen. Die vorliegenden Follow-Up-II-Untersuchung untersuchte die prognostische Aussagekraft moderner Biomarker. Die Endpunkte waren Tod jeder Ursache sowie kardiovaskulärer Tod. Das Studienkollektiv von 917 Patienten wurde im Zeitraum von 2004 bis 2007 in den zwei Standorten Essen und Würzburg eingeschlossen. Bei 63 Patienten lag allerdings eine Protokollverletzung vor, sodass sich die folgende Analyse auf die N=854 Patienten mit valider Hausarzt- und Kardiologendiagnose bezieht. Der Überlebensstatus in der Essener Studienzentrale erfolgte telefonisch und die Würzburger Patienten wurden teilweise erneut in unserem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) einbestellt und untersucht oder telefonisch befragt. Falls die Patienten nicht persönlich zu erreichen waren, wurde die Information über den jeweiligen Hausarzt bzw. über das jeweilige Einwohnermeldeamt eingeholt. Die Herzinsuffizienzdiagnose des Hausarztes konnte nur bei knapp der Hälfte der Patienten bestätigt werden. Die Rate der Fehldiagnosen war sowohl in Essen als auch in Würzburg ähnlich. Unsere Untersuchungen ergaben auch, dass in unserem Studienkollektiv eine höhere Mortalitätsrate im Vergleich zur altersentsprechenden Bevölkerung bestand. Ein weiteres Ziel war es die prognostische Wertigkeit moderner Biomarker (N-terminales B-natriuretisches Peptid (NT-proBNP), Mid-regionales atriales natriuretisches Peptid (MR-proANP), Mid-regionales Adrenomedullin (MR-proADM), Copeptin, Tumornekrosefaktor

Alpha (TNF- α), Hochsensitives C-reaktives Protein (hsCRP)) auf die Endpunkte Tod jeder Ursache sowie kardiovaskulärer Tod zu untersuchen.

Insgesamt traten in unseren Analysen die natriuretischen Peptide mit ihrer prognostischen Aussagekraft hervor. In den univariaten Analysen zeigte sich das NT-proBNP als wichtigster Biomarker und in den multivariaten Analysen das MR-proANP.

Bei diagnostisch naiven Patienten, die sich mit Herzinsuffizienzsymptomen bei ihrem Hausarzt vorstellen, besteht ein hohes Mortalitätsrisiko. Um diese Patienten adäquat zu selektieren, eine leitliniengerechte Therapie einzuleiten und um das Fortschreiten der Erkrankung aufzuhalten, ist eine frühzeitige Diagnosestellung beim Kardiologen wichtig. Natriuretische Peptide sind prädiktiv, jedoch stellt das MR-proANP aufgrund fehlender generalisierter Verfügbarkeit keine realistische Option im primärärztlichen Bereich dar. Das NT-proBNP hat eine flächendeckende Verfügbarkeit und wird mittlerweile in den Herzinsuffizienz-Leitlinien der ESC bei der Verdachtsdiagnose Herzinsuffizienz standardmäßig empfohlen.

8. Referenzen

1. McMurray, J. J. V.; Adamopoulos, S.; Anker, S. D.; Auricchio, A.; Böhm, M.; Dickstein, K.; Falk, V.; Filippatos, G.; Fonseca, C.; Gomez-Sanchez, M. A.; Jaarsma, T.; Køber, L.; Lip, G. Y. H.; Maggioni, A. P.; Parkhomenko, A.; Pieske, B. M.; Popescu, B. A.; Rønnevik, P. K.; Rutten, F. H.; Schwitler, J.; Seferovic, P.; Stepinska, J.; Trindade, P. T.; Voors, A. A.; Zannad, F.; Zeiher, A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* [Online] 2012, 33 (14), 1787–1847.
2. Bui, A. L.; Horwich, T. B.; Fonarow, G. C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nature reviews. Cardiology* [Online] 2011, 8 (1), 30–41.
3. Ponikowski, P.; Voors, A. A.; Anker, S. D.; Bueno, H.; Cleland, J. G. F.; Coats, A. J. S.; Falk, V.; González-Juanatey, J. R.; Harjola, V.-P.; Jankowska, E. A.; Jessup, M.; Linde, C.; Nihoyannopoulos, P.; Parissis, J. T.; Pieske, B.; Riley, J. P.; Rosano, G. M. C.; Ruilope, L. M.; Ruschitzka, F.; Rutten, F. H.; van der Meer, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal* [Online] 2016, 37 (27), 2129–2200.
4. Bleumink, G. S.; Knetsch, A. M.; Sturkenboom, M. C. J. M.; Straus, S. M. J. M.; Hofman, A.; Deckers, J. W.; Witteman, J. C. M.; Stricker, B. H. C. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *European heart journal* [Online] 2004, 25 (18), 1614–1619.
5. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, Roy S Gardner, Andreas Baumbach, Michael Böhm, Haran Burri, Javed Butler, Jelena Čelutkienė, Ovidiu Chioncel, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Maria G Crespo-Leiro, Dimitrios Farmakis, Martine Gilard, Stephane Heymans, Arno W Hoes, Tiny Jaarsma, Ewa A Jankowska, Mitja Lainscak, Carolyn S P Lam, Alexander R Lyon, John J V McMurray, Alexandre Mebazaa, Richard Mindham, Claudio Muneretto, Massimo Francesco Piepoli, Susanna Price, Giuseppe M C Rosano, Frank Ruschitzka, Anne Kathrine Skibelund, ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726
6. Stewart, S.; MacIntyre, K.; Hole, D. J.; Capewell, S.; McMurray, J. J. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *European journal of heart failure* [Online] 2001, 3 (3), 315–322.
7. Benjamin, E. J.; Blaha, M. J.; Chiuve, S. E.; Cushman, M.; Das, S. R.; Deo, R.; Ferranti, S. D. de; Floyd, J.; Fornage, M.; Gillespie, C.; Isasi, C. R.; Jiménez, M. C.; Jordan, L. C.; Judd, S. E.; Lackland, D.; Lichtman, J. H.; Lisabeth, L.; Liu, S.; Longenecker, C. T.; Mackey, R. H.; Matsushita, K.; Mozaffarian, D.; Mussolino, M. E.; Nasir, K.; Neumar, R. W.; Palaniappan, L.; Pandey, D. K.; Thiagarajan, R. R.; Reeves, M. J.; Ritchey, M.; Rodriguez, C. J.; Roth, G. A.; Rosamond, W. D.; Sasson, C.; Towfighi, A.; Tsao, C. W.; Turner, M. B.; Virani, S. S.; Voeks, J. H.; Willey, J. Z.; Wilkins, J. T.; Wu, J. H.; Alger, H. M.; Wong, S. S.; Muntner, P. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Online] 2017, 135 (10), e146-e603.

8. Hobbs, F. D. R.; Kenkre, J. E.; Roalfe, A. K.; Davis, R. C.; Hare, R.; Davies, M. K. Impact of heart failure and left ventricular systolic dysfunction on quality of life: a cross-sectional study comparing common chronic cardiac and medical disorders and a representative adult population. *European heart journal* [Online] 2002, 23 (23), 1867–1876.
9. Couto, G. de; Ouzounian, M.; Liu, P. P. Early detection of myocardial dysfunction and heart failure. *Nature reviews. Cardiology* [Online] 2010, 7 (6), 334–344.
10. Fuat, A.; Hungin, A. P. S.; Murphy, J. J. Barriers to accurate diagnosis and effective management of heart failure in primary care: qualitative study. *BMJ (Clinical research ed.)* [Online] 2003, 326 (7382), 196.
11. Hobbs, F. D. R.; Korewicki, J.; Cleland, J. G. F.; Eastaugh, J.; Freemantle, N. The diagnosis of heart failure in European primary care: The IMPROVEMENT Programme survey of perception and practice. *European journal of heart failure* [Online] 2005, 7 (5), 768–779.
12. Störk, S.; Handrock, R.; Jacob, J.; Walker, J.; Calado, F.; Lahoz, R.; Hupfer, S.; Klebs, S. Treatment of chronic heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* [Online] 2017, 106 (11), 923–932.
13. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyorala K (1991) Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 12:315–321
14. Wright SP, Doughty RN, Pearl A, Gamble GD, Whalley GA, Walsh HJ, Gordon G, Bagg W, Oxenham H, Yandle T, Richards M, Sharpe N (2003) Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 42:1793–1800
15. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB (1971) The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 285:1441–1446
16. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Sutton GC (1997) Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 350:1349–1353
17. Dickstein, K.; Vardas, P. E.; Auricchio, A.; Daubert, J.-C.; Linde, C.; McMurray, J.; Ponikowski, P.; Priori, S. G.; Sutton, R.; van Veldhuisen, D. J. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* [Online] 2010, 12 (11), 1526–1536.
18. Dickstein, K.; Cohen-Solal, A.; Filippatos, G.; McMurray, J. J. V.; Ponikowski, P.; Poole-Wilson, P. A.; Strömberg, A.; van Veldhuisen, D. J.; Atar, D.; Hoes, A. W.; Keren, A.; Mebazaa, A.; Nieminen, M.; Priori, S. G.; Swedberg, K. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European heart journal* [Online] 2008, 29 (19), 2388–2442.
19. Maisel, A. S.; Krishnaswamy, P.; Nowak, R. M.; McCord, J.; Hollander, J. E.; Duc, P.; Omland, T.; Storrow, A. B.; Abraham, W. T.; Wu, A. H. B.; Clopton, P.; Steg, P. G.;

- Westheim, A.; Knudsen, C. W.; Perez, A.; Kazanegra, R.; Herrmann, H. C.; McCullough, P. A. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England journal of medicine* [Online] 2002, 347 (3), 161–167.
20. McCullough, P. A.; Nowak, R. M.; McCord, J.; Hollander, J. E.; Herrmann, H. C.; Steg, P. G.; Duc, P.; Westheim, A.; Omland, T.; Knudsen, C. W.; Storrow, A. B.; Abraham, W. T.; Lamba, S.; Wu, A. H. B.; Perez, A.; Clopton, P.; Krishnaswamy, P.; Kazanegra, R.; Maisel, A. S. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* [Online] 2002, 106 (4), 416–422.
 21. Mueller, C.; Scholer, A.; Laule-Kilian, K.; Martina, B.; Schindler, C.; Buser, P.; Pfisterer, M.; Perruchoud, A. P. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *The New England journal of medicine* [Online] 2004, 350 (7), 647–654.
 22. Kannel, W. B. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart failure reviews* [Online] 2000, 5 (2), 167–173.
 23. Pfeffer, M. A.; BRAUNWALD, E.; Moyé, L. A.; Basta, L.; Brown, E. J.; Cuddy, T. E.; Davis, B. R.; Geltman, E. M.; Goldman, S.; Flaker, G. C. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *The New England journal of medicine* [Online] 1992, 327 (10), 669–677.
 24. Wierzchowicki, M.; Poprawski, K.; Nowicka, A.; Kandziora, M.; Piatkowska, A. What primary care physicians know about diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Kardiologia polska* [Online] 2005, 62 (3), 218–228.
 25. Yusuf, S.; Pitt, B.; Davis, C. E.; Hood, W. B.; Cohn, J. N. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England journal of medicine* [Online] 1991, 325 (5), 293–302.
 26. Yusuf, S.; Pitt, B.; Davis, C. E.; Hood, W. B.; Cohn, J. N. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The New England journal of medicine* [Online] 1992, 327 (10), 685–691.
 27. Yusuf, S.; Pitt, B.; Davis, C. E.; Hood, W. B.; Cohn, J. N. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *The New England journal of medicine* [Online] 1991, 325 (5), 293–302.
 28. Yusuf, S.; Pitt, B.; Davis, C. E.; Hood, W. B.; Cohn, J. N. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *The New England journal of medicine* [Online] 1992, 327 (10), 685–691.
 29. Perez-Avraham, G.; Kobal, S. L.; Etzion, O.; Novack, V.; Wolak, T.; Liel-Cohen, N.; Paran, E. Left ventricular geometric abnormality screening in hypertensive patients using a hand-carried ultrasound device. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)* [Online] 2010, 12 (3), 181–186.
 30. Mondillo, S.; Giannotti, G.; Innelli, P.; Ballo, P. C.; Galderisi, M. Hand-held echocardiography: its use and usefulness. *International journal of cardiology* [Online] 2006, 111 (1), 1–5.
 31. Dickstein, K.; Cohen-Solal, A.; Filippatos, G.; McMurray, J. J. V.; Ponikowski, P.; Poole-Wilson, P. A.; Strömberg, A.; van Veldhuisen, D. J.; Atar, D.; Hoes, A. W.; Keren, A.; Mebazaa, A.; Nieminen, M.; Priori, S. G.; Swedberg, K. ESC Guidelines for the diagnosis

- and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *European heart journal* [Online] 2008, 29 (19), 2388–2442.
32. Maisel, A. S.; Krishnaswamy, P.; Nowak, R. M.; McCord, J.; Hollander, J. E.; Duc, P.; Omland, T.; Storrow, A. B.; Abraham, W. T.; Wu, A. H. B.; Clopton, P.; Steg, P. G.; Westheim, A.; Knudsen, C. W.; Perez, A.; Kazanegra, R.; Herrmann, H. C.; McCullough, P. A. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England journal of medicine* [Online] 2002, 347 (3), 161–167.
 33. McCullough, P. A.; Nowak, R. M.; McCord, J.; Hollander, J. E.; Herrmann, H. C.; Steg, P. G.; Duc, P.; Westheim, A.; Omland, T.; Knudsen, C. W.; Storrow, A. B.; Abraham, W. T.; Lamba, S.; Wu, A. H. B.; Perez, A.; Clopton, P.; Krishnaswamy, P.; Kazanegra, R.; Maisel, A. S. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* [Online] 2002, 106 (4), 416–422.
 34. Mueller, C.; Scholer, A.; Laule-Kilian, K.; Martina, B.; Schindler, C.; Buser, P.; Pfisterer, M.; Perruchoud, A. P. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *The New England journal of medicine* [Online] 2004, 350 (7), 647–654.
 35. Cowie, M. R.; Struthers, A. D.; Wood, D. A.; Coats, A. J.; Thompson, S. G.; Poole-Wilson, P. A.; Sutton, G. C. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet (London, England)* [Online] 1997, 350 (9088), 1349–1353.
 36. Di Angelantonio, E.; Chowdhury, R.; Sarwar, N.; Ray, K. K.; Gobin, R.; Saleheen, D.; Thompson, A.; Gudnason, V.; Sattar, N.; Danesh, J. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* [Online] 2009, 120 (22), 2177–2187.
 37. Kelder, J. C.; Cramer, M. J.; van Wijngaarden, J.; van Tooren, R.; Mosterd, A.; Moons, K. G. M.; Lammers, J. W.; Cowie, M. R.; Grobbee, D. E.; Hoes, A. W. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. *Circulation* [Online] 2011, 124 (25), 2865–2873.
 38. Daniels, L. B.; Maisel, A. S. Natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology* [Online] 2007, 50 (25), 2357–2368.
 39. Levin, E. R.; Gardner, D. G.; Samson, W. K. Natriuretic peptides. *The New England journal of medicine* [Online] 1998, 339 (5), 321–328.
 40. Redfield, M. M.; Rodeheffer, R. J.; Jacobsen, S. J.; Mahoney, D. W.; Bailey, K. R.; Burnett, J. C., JR. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation* [Online] 2004, 109 (25), 3176–3181.
 41. Magnussen C, Blankenberg S. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med.* 2018 Jun;283(6):530-543. doi: 10.1111/joim.12756. Epub 2018 Apr 22. PMID: 29682806.
 42. Demissei BG, Cotter G, Prescott MF, Felker GM, Filippatos G, Greenberg BH, Pang PS, Ponikowski P, Severin TM, Wang Y, Qian M, Teerlink JR, Metra M, Davison BA, Voors AA. A multimarker multi-time point-based risk stratification strategy in acute heart failure:

- results from the RELAX-AHF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017 Aug;19(8):1001-1010. doi: 10.1002/ejhf.749. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28133908.
43. Lupón J, de Antonio M, Galán A, Vila J, Zamora E, Urrutia A, Bayes-Genis A. Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment. *Mayo Clin Proc.* 2013 Mar;88(3):234-43. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.09.016. Epub 2013 Feb 4. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2013 May;88(5):532. PMID: 23384388.
 44. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, Pastor-Perez F, Valdés M, Januzzi JL. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011 Jul;13(7):718-25. doi: 10.1093/eurjhf/hfr047. Epub 2011 May 6. PMID: 21551163.
 45. Sudoh, T.; Kangawa, K.; Minamino, N.; Matsuo, H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature [Online]* 1988, 332 (6159), 78–81.
 46. Yasue, H.; Yoshimura, M.; Sumida, H.; Kikuta, K.; Kugiyama, K.; Jougasaki, M.; Ogawa, H.; Okumura, K.; Mukoyama, M.; Nakao, K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation [Online]* 1994, 90 (1), 195–203.
 47. Cody, R. J.; Atlas, S. A.; Laragh, J. H. Renal responses to atrial natriuretic factor in patients with congestive heart failure. *European heart journal [Online]* 1988, 9 Suppl H, 29–33.
 48. Marcus, L. S.; Hart, D.; Packer, M.; Yushak, M.; Medina, N.; Danziger, R. S.; Heitjan, D. F.; Katz, S. D. Hemodynamic and renal excretory effects of human brain natriuretic peptide infusion in patients with congestive heart failure. A double-blind, placebo-controlled, randomized crossover trial. *Circulation [Online]* 1996, 94 (12), 3184–3189.
 49. Maisel, A.; Mueller, C.; Adams, K., JR; Anker, S. D.; Aspromonte, N.; Cleland, J. G. F.; Cohen-Solal, A.; Dahlstrom, U.; DeMaria, A.; Di Somma, S.; Filippatos, G. S.; Fonarow, G. C.; Jourdain, P.; Komajda, M.; Liu, P. P.; McDonagh, T.; McDonald, K.; Mebazaa, A.; Nieminen, M. S.; Peacock, W. F.; Tubaro, M.; Valle, R.; Vanderhyden, M.; Yancy, C. W.; Zannad, F.; Braunwald, E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European journal of heart failure [Online]* 2008, 10 (9), 824–839.
 50. Masson, S.; Latini, R.; Anand, I. S.; Vago, T.; Angelici, L.; Barlera, S.; Missov, E. D.; Clerico, A.; Tognoni, G.; Cohn, J. N. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clinical chemistry [Online]* 2006, 52 (8), 1528–1538.
 51. Davidson, N. C.; Naas, A. A.; Hanson, J. K.; Kennedy, N. S.; Coutie, W. J.; Struthers, A. D. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *The American journal of cardiology [Online]* 1996, 77 (10), 828–831.
 52. ELSTER, S. K.; BRAUNWALD, E.; WOOD, H. F. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *American heart journal [Online]* 1956, 51 (4), 533–541.
 53. Braunwald, E. Biomarkers in heart failure. *The New England journal of medicine [Online]* 2008, 358 (20), 2148–2159.

54. Gulick, T.; Pieper, S. J.; Murphy, M. A.; Lange, L. G.; Schreiner, G. F. A new method for assessment of cultured cardiac myocyte contractility detects immune factor-mediated inhibition of beta-adrenergic responses. *Circulation* [Online] 1991, 84 (1), 313–321.
55. Hegewisch, S.; Weh, H. J.; Hossfeld, D. K. TNF-induced cardiomyopathy. *Lancet* (London, England) [Online] 1990, 335 (8684), 294–295.
56. Pagani, F. D.; Baker, L. S.; Hsi, C.; Knox, M.; Fink, M. P.; Visner, M. S. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alpha in conscious dogs. *The Journal of clinical investigation* [Online] 1992, 90 (2), 389–398.
57. Kitamura, K.; Kangawa, K.; Kawamoto, M.; Ichiki, Y.; Nakamura, S.; Matsuo, H.; Eto, T. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochemical and biophysical research communications* [Online] 1993, 192 (2), 553–560.
58. Ishiyama, Y.; Kitamura, K.; Ichiki, Y.; Nakamura, S.; Kida, O.; Kangawa, K.; Eto, T. Hemodynamic effects of a novel hypotensive peptide, human adrenomedullin, in rats. *European journal of pharmacology* [Online] 1993, 241 (2-3), 271–273.
59. Jougasaki, M.; Burnett, J. C., JR. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life sciences* [Online] 2000, 66 (10), 855–872.
60. Balling, L.; Gustafsson, F. Copeptin in Heart Failure. *Advances in clinical chemistry* [Online] 2016, 73, 29–64.
61. Morbach, C.; Buck, T.; Rost, C.; Peter, S.; Günther, S.; Störk, S.; Prettin, C.; Erbel, R.; Ertl, G.; Angermann, C. Point-of-care B-type natriuretic peptide and portable echocardiography for assessment of patients with suspected heart failure in primary care: rationale and design of the three-part Handheld-BNP program and results of the training study. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(2):95-107.
62. Masson, S.; Latini, R. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptides and prognosis in chronic heart failure. *The American journal of cardiology* [Online] 2008, 101 (3A), 56–60.
63. Bold, A. J. de; Borenstein, H. B.; Veress, A. T.; Sonnenberg, H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life sciences* [Online] 1981, 28 (1), 89–94.
64. Maisel, A.; Mueller, C.; Nowak, R.; Peacock, W. F.; Landsberg, J. W.; Ponikowski, P.; Mockel, M.; Hogan, C.; Wu, A. H. B.; Richards, M.; Clopton, P.; Filippatos, G. S.; Di Somma, S.; Anand, I.; Ng, L.; Daniels, L. B.; Neath, S.-X.; Christenson, R.; Potocki, M.; McCord, J.; Terracciano, G.; Kremastinos, D.; Hartmann, O.; Haehling, S. von; Bergmann, A.; Morgenthaler, N. G.; Anker, S. D. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology* [Online] 2010, 55 (19), 2062–2076.
65. Bassan, R.; Tura, B. R.; Maisel, A. S. B-type natriuretic peptide: a strong predictor of early and late mortality in patients with acute chest pain without ST-segment elevation in the emergency department. *Coronary artery disease* [Online] 2009, 20 (2), 143–149.
66. Mueller, C.; Maisel, A.; Mebazaa, A.; Filippatos, G. S. The use of B-type natriuretic peptides in the intensive care unit. *Congestive heart failure* (Greenwich, Conn.) [Online] 2008, 14 (4 Suppl 1), 43–45.
67. Yamashita, T.; Seino, Y.; Ogawa, A.; Ogata, K.-i.; Fukushima, M.; Tanaka, K.; Mizuno, K. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency. *Journal of cardiology* [Online] 2010, 55 (3), 377–383.

68. Konhilas, J. P. What we know and do not know about sex and cardiac disease. *Journal of biomedicine & biotechnology* [Online] 2010, 2010, 562051.
69. Mehta, P. A.; Cowie, M. R. Gender and heart failure: a population perspective. *Heart (British Cardiac Society)* [Online] 2006, 92 Suppl 3, iii14-8.
70. Velagaleti, R. S.; Vasan, R. S. Heart failure in the twenty-first century: is it a coronary artery disease or hypertension problem? *Cardiology clinics* [Online] 2007, 25 (4), 487-95; v.
71. Güder G., Ertl G. Herzinsuffizienz – ein Modell für Multimorbidität [Heart Failure - A Modell for Multimorbidity]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2017 Jul;142(14):1054-1060. German. doi: 10.1055/s- 0042-109357. Epub 2017 Jul 20. PMID: 28728200.
72. Riens B., Bätzing-Feigenbaum J. Leitliniengerechte Therapie bei Herzinsuffizienz. *Versorgungsatlas Herzinsuffizienz 2014.*
73. Braunstein, J. B.; Anderson, G. F.; Gerstenblith, G.; Weller, W.; Niefeld, M.; Herbert, R.; Wu, A. W. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* [Online] 2003, 42 (7), 1226–1233.
74. Freitag, M. H.; Larson, M. G.; Levy, D.; Benjamin, E. J.; Wang, T. J.; Leip, E. P.; Wilson, P. W. F.; Vasan, R. S. Plasma brain natriuretic peptide levels and blood pressure tracking in the Framingham Heart Study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* [Online] 2003, 41 (4), 978–983.
75. Rao, A.; Hodgson, L.; Pearce, D.; Walsh, J. BNP in the community - still work to be done. *International journal of cardiology* [Online] 2008, 124 (2), 228–230.
76. Redfield, M. M.; Rodeheffer, R. J.; Jacobsen, S. J.; Mahoney, D. W.; Bailey, K. R.; Burnett, J. C., JR. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *Journal of the American College of Cardiology* [Online] 2002, 40 (5), 976–982.
77. Blankenberg, S.; McQueen, M. J.; Smieja, M.; Pogue, J.; Balion, C.; Lonn, E.; Rupprecht, H. J.; Bickel, C.; Tiret, L.; Cambien, F.; Gerstein, H.; Münzel, T.; Yusuf, S. Comparative impact of multiple biomarkers and N-Terminal pro-brain natriuretic peptide in the context of conventional risk factors for the prediction of recurrent cardiovascular events in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* [Online] 2006, 114 (3), 201–208.
78. Dunlay, S. M.; Gerber, Y.; Weston, S. A.; Killian, J. M.; Redfield, M. M.; Roger, V. L. Prognostic value of biomarkers in heart failure: application of novel methods in the community. *Circulation. Heart failure* [Online] 2009, 2 (5), 393–400
79. Fonarow, G. C.; Peacock, W. F.; Horwich, T. B.; Phillips, C. O.; Givertz, M. M.; Lopatin, M.; Wynne, J. Usefulness of B-type natriuretic peptide and cardiac troponin levels to predict in-hospital mortality from ADHERE. *The American journal of cardiology* [Online] 2008, 101 (2), 231–237.
80. Rehman, S. U.; Martinez-Rumayor, A.; Mueller, T.; Januzzi, J. L., JR. Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* [Online] 2008, 392 (1-2), 41–45.
81. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Taschenbuch- 8. Januar 2018 Englisch Ausgabe von Andy Field (Autor)*

82. Januzzi, J. L., JR; Camargo, C. A.; Anwaruddin, S.; Baggish, A. L.; Chen, A. A.; Krauser, D. G.; Tung, R.; Cameron, R.; Nagurney, J. T.; Chae, C. U.; Lloyd-Jones, D. M.; Brown, D. F.; Foran-Melanson, S.; Sluss, P. M.; Lee-Lewandrowski, E.; Lewandrowski, K. B. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology* [Online] 2005, 95 (8), 948–954.
83. Tang, W. H. W.; Francis, G. S.; Morrow, D. A.; Newby, L. K.; Cannon, C. P.; Jesse, R. L.; Storrow, A. B.; Christenson, R. H.; Apple, F. S.; Ravkilde, J.; Wu, A. H. B. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine practice guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* [Online] 2007, 116 (5), e99-109.
84. Wang, T. J.; Wollert, K. C.; Larson, M. G.; Coglianese, E.; McCabe, E. L.; Cheng, S.; Ho, J. E.; Fradley, M. G.; Ghorbani, A.; Xanthakis, V.; Kempf, T.; Benjamin, E. J.; Levy, D.; Vasan, R. S.; Januzzi, J. L. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* [Online] 2012, 126 (13), 1596–1604.
85. Vickery, S.; Price, C. P.; John, R. I.; Abbas, N. A.; Webb, M. C.; Kempson, M. E.; Lamb, E. J. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* [Online] 2005, 46 (4), 610–620.
86. Wu, A. H. B.; Smith, A.; Wieczorek, S.; Mather, J. F.; Duncan, B.; White, C. M.; McGill, C.; Katten, D.; Heller, G. Biological variation for N-terminal pro- and B-type natriuretic peptides and implications for therapeutic monitoring of patients with congestive heart failure. *The American journal of cardiology* [Online] 2003, 92 (5), 628–631.
87. Angermann, C.; Hoyer, C.; Ertl, G. Abklärung von Luftnot: Bedeutung von Klinik, Bildgebung und Biomarkern in der Diagnostik der Herzinsuffizienz. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* [Online] 2006, 95 Suppl 4, 57-70; quiz 71.
88. Clerico, A.; Giannoni, A.; Vittorini, S.; Emdin, M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart failure reviews* [Online] 2012, 17 (1), 81–96.
89. Potocki, M.; Breidhardt, T.; Reichlin, T.; Hartwiger, S.; Morgenthaler, N. G.; Bergmann, A.; Noveanu, M.; Freidank, H.; Taegtmeier, A. B.; Wetzel, K.; Boldanova, T.; Stelzig, C.; Bingisser, R.; Christ, M.; Mueller, C. Comparison of midregional pro-atrial natriuretic peptide with N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Journal of internal medicine* [Online] 2010, 267 (1), 119–129.
90. Masson, S.; Latini, R.; Carbonieri, E.; Moretti, L.; Rossi, M. G.; Ciricugno, S.; Milani, V.; Marchioli, R.; Struck, J.; Bergmann, A.; Maggioni, A. P.; Tognoni, G.; Tavazzi, L. The predictive value of stable precursor fragments of vasoactive peptides in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-heart failure (GISSI-HF) trial. *European journal of heart failure* [Online] 2010, 12 (4), 338–347.
91. Anker, S. D.; Haehling, S. von. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart (British Cardiac Society)* [Online] 2004, 90 (4), 464–470.
92. Stoiser, B.; Mörtl, D.; Hülsmann, M.; Berger, R.; Struck, J.; Morgenthaler, N. G.; Bergmann, A.; Pacher, R. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *European journal of clinical investigation* [Online] 2006, 36 (11), 771–778.

93. Gegenhuber, A.; Struck, J.; Dieplinger, B.; Poelz, W.; Pacher, R.; Morgenthaler, N. G.; Bergmann, A.; Haltmayer, M.; Mueller, T. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Journal of cardiac failure* [Online] 2007, 13 (1), 42–49.
94. Morgenthaler, N. G.; Struck, J.; Alonso, C.; Bergmann, A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical chemistry* [Online] 2006, 52 (1), 112–119.
95. Bhandari, S. S.; Loke, I.; Davies, J. E.; Squire, I. B.; Struck, J.; Ng, L. L. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clinical science (London, England : 1979)* [Online] 2009, 116 (3), 257–263.
96. van Gastel, M. D. A.; Meijer, E.; Scheven, L. E.; Struck, J.; Bakker, S. J. L.; Gansevoort, R. T. Modifiable factors associated with copeptin concentration: a general population cohort. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation* [Online] 2015, 65 (5), 719–727.
97. Bosselmann, H.; Egstrup, M.; Rossing, K.; Gustafsson, I.; Gustafsson, F.; Tonder, N.; Kistorp, C. N.; Goetze, J. P.; Schou, M. Prognostic significance of cardiovascular biomarkers and renal dysfunction in outpatients with systolic heart failure: a long term follow-up study. *International journal of cardiology* [Online] 2013, 170 (2), 202–207.
98. Bosselmann, H.; Tonder, N.; Sölétormos, G.; Rossing, K.; Iversen, K.; Goetze, J. P.; Gustafsson, F.; Schou, M. Influence of renal impairment on myocardial function in outpatients with systolic heart failure: an echocardiographic and cardiac biomarker study. *International journal of cardiology* [Online] 2014, 177 (3), 942–948.
99. Alehagen, U.; Dahlström, U.; Rehfeld, J. F.; Goetze, J. P. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA* [Online] 2011, 305 (20), 2088–2095.
100. Jougasaki, M.; Burnett, J. C., JR. Adrenomedullin: potential in physiology and pathophysiology. *Life sciences* [Online] 2000, 66 (10), 855–872.
101. Mann, D. L. The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls. *Circulation research* [Online] 2011, 108 (9), 1133–1145.
102. Chatterjee, K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *The American journal of cardiology* [Online] 2005, 95 (9A), 8B-13B.
103. Shah, R. V.; Truong, Q. A.; Gaggin, H. K.; Pfannkuche, J.; Hartmann, O.; Januzzi, J. L., JR. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *European heart journal* [Online] 2012, 33 (17), 2197–2205.
104. Bustamante, A.; García-Berrocso, T.; Penalba, A.; Giralt, D.; Simats, A.; Muchada, M.; Zapata, E.; Rubiera, M.; Montaner, J. Sepsis biomarkers reprofiling to predict stroke-associated infections. *Journal of neuroimmunology* [Online] 2017, 312, 19–23.
105. Potocki, M.; Ziller, R.; Mueller, C. Mid-regional pro-adrenomedullin in acute heart failure: a better biomarker or just another biomarker? *Current heart failure reports* [Online] 2012, 9 (3), 244–251.
106. Lloyd-Jones, D. M.; Larson, M. G.; Leip, E. P.; Beiser, A.; D'Agostino, R. B.; Kannel, W. B.; Murabito, J. M.; Vasan, R. S.; Benjamin, E. J.; Levy, D. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* [Online] 2002, 106 (24), 3068–3072.

107. Levy, D.; Larson, M. G.; Vasan, R. S.; Kannel, W. B.; Ho, K. K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* [Online] 1996, 275 (20), 1557–1562.
108. Mozaffarian, D.; Nye, R.; Levy, W. C. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *Journal of the American College of Cardiology* [Online] 2003, 41 (11), 1933–1939.
109. Sharma, R.; Francis, D. P.; Pitt, B.; Poole-Wilson, P. A.; Coats, A. J. S.; Anker, S. D. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *European heart journal* [Online] 2004, 25 (12), 1021–1028.
110. Barsheshet, A.; Shotan, A.; Cohen, E.; Garty, M.; Goldenberg, I.; Sandach, A.; Behar, S.; Zimlichman, E.; Lewis, B. S.; Gottlieb, S. Predictors of long-term (4-year) mortality in elderly and young patients with acute heart failure. *European journal of heart failure* [Online] 2010, 12 (8), 833–840.
111. Haehling, S. von; Schefold, J. C.; Hodoscek, L. M.; Doehner, W.; Mannaa, M.; Anker, S. D.; Lainscak, M. Anaemia is an independent predictor of death in patients hospitalized for acute heart failure. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* [Online] 2010, 99 (2), 107–113.
112. Harjola, V.-P.; Follath, F.; Nieminen, M. S.; Brutsaert, D.; Dickstein, K.; Drexler, H.; Hochadel, M.; Komajda, M.; Lopez-Sendon, J. L.; Ponikowski, P.; Tavazzi, L. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *European journal of heart failure* [Online] 2010, 12 (3), 239–248.
113. Pascual-Figal, D. A.; Bonaque, J. C.; Redondo, B.; Caro, C.; Manzano-Fernandez, S.; Sánchez-Mas, J.; Garrido, I. P.; Valdes, M. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *European journal of heart failure* [Online] 2009, 11 (9), 840–846.
114. Groenveld, H. F.; Januzzi, J. L.; Damman, K.; van Wijngaarden, J.; Hillege, H. L.; van Veldhuisen, D. J.; van der Meer, P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis: United States, 2008 Sep 2.
115. Jankowska, E. A.; Haehling, S. von; Anker, S. D.; Macdougall, I. C.; Ponikowski, P. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. *European heart journal* [Online] 2013, 34 (11), 816–829.
116. Kajimoto, K.; Sato, N.; Takano, T. Association between anemia, clinical features and outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *European heart journal. Acute cardiovascular care* [Online] 2015, 4 (6), 568–576.
117. Nanas, J. N.; Matsouka, C.; Karageorgopoulos, D.; Leonti, A.; Tsolakis, E.; Drakos, S. G.; Tsagalou, E. P.; Maroulidis, G. D.; Alexopoulos, G. P.; Kanakakis, J. E.; Anastasiou-Nana, M. I. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* [Online] 2006, 48 (12), 2485–2489.
118. Tomaszuk-Kazberuk, A.; Bolińska, S.; Młodawska, E.; Łopatowska, P.; Sobkowicz, B.; Musiał, W. Does admission anaemia still predict mortality six years after myocardial infarction? *Kardiologia polska* [Online] 2014, 72 (6), 488–493.
119. Jonsson, A.; Hallberg, A.-C.; Edner, M.; Lund, L. H.; Dahlstrom, U. A comprehensive assessment of the association between anemia, clinical covariates and outcomes in a population-wide heart failure registry. *International journal of cardiology* [Online] 2016, 211, 124–131.

120. O'Meara, E.; Clayton, T.; McEntegart, M. B.; McMurray, J. J. V.; Lang, C. C.; Roger, S. D.; Young, J. B.; Solomon, S. D.; Granger, C. B.; Ostergren, J.; Olofsson, B.; Michelson, E. L.; Pocock, S.; Yusuf, S.; Swedberg, K.; Pfeffer, M. A. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* [Online] 2006, 113 (7), 986–994.
121. Tymińska, A.; Kapłon-Cieślicka, A.; Ozierański, K.; Peller, M.; Balsam, P.; Marchel, M.; Crespo-Leiro, M. G.; Maggioni, A. P.; Jankowska, E. A.; Drożdż, J.; Filipiak, K. J.; Opolski, G. Anemia at Hospital Admission and Its Relation to Outcomes in Patients With Heart Failure (from the Polish Cohort of 2 European Society of Cardiology Heart Failure Registries). *The American journal of cardiology* [Online] 2017, 119 (12), 2021–2029.
122. Stewart, S.; Hart, C. L.; Hole, D. J.; McMurray, J. J. V. A population-based study of the long-term risks associated with atrial fibrillation: 20-year follow-up of the Renfrew/Paisley study. *The American journal of medicine* [Online] 2002, 113 (5), 359–364.
123. Mamas, M. A.; Caldwell, J. C.; Chacko, S.; Garratt, C. J.; Fath-Ordoubadi, F.; Neyses, L. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *European journal of heart failure* [Online] 2009, 11 (7), 676–683.
124. Wang, T. J.; Larson, M. G.; Levy, D.; Vasan, R. S.; Leip, E. P.; Wolf, P. A.; D'Agostino, R. B.; Murabito, J. M.; Kannel, W. B.; Benjamin, E. J. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* [Online] 2003, 107 (23), 2920–2925.
125. Gastelurrutia, P.; Pascual-Figal, D.; Vazquez, R.; Cygankiewicz, I.; Shamagian, L. G.; Puig, T.; Ferrero, A.; Cinca, J.; Luna, A. B. de; Bayes-Genis, A. Obesity paradox and risk of sudden death in heart failure results from the MUerte Subita en Insuficiencia cardiaca (MUSIC) study. *American heart journal* [Online] 2011, 161 (1), 158–164.
126. Horwich, T. B.; Fonarow, G. C.; Hamilton, M. A.; MacLellan, W. R.; Woo, M. A.; Tillisch, J. H. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* [Online] 2001, 38 (3), 789–795.
127. Kenchaiah, S.; Evans, J. C.; Levy, D.; Wilson, P. W. F.; Benjamin, E. J.; Larson, M. G.; Kannel, W. B.; Vasan, R. S. Obesity and the risk of heart failure. *The New England journal of medicine* [Online] 2002, 347 (5), 305–313.
128. Lavie, C. J.; Osman, A. F.; Milani, R. V.; Mehra, M. R. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. *The American journal of cardiology* [Online] 2003, 91 (7), 891–894.
129. Trullàs, J. C.; Formiga, F.; Montero, M.; Conde, A.; Casado, J.; Carrasco, F. J.; Díez, J.; Ceresuela, L. M. Paradox of obesity in heart failure: results from the Spanish RICA Registry. *Medicina clinica* [Online] 2011, 137 (15), 671–677.
130. Zamora, E.; Lupón, J.; Urrutia, A.; González, B.; Mas, D.; Pascual, T.; Domingo, M.; Valle, V. Does body mass index influence mortality in patients with heart failure? *Revista espanola de cardiologia* [Online] 2007, 60 (11), 1127–1134.
131. Puig, T.; Ferrero-Gregori, A.; Roig, E.; Vazquez, R.; Gonzalez-Juanatey, J. R.; Pascual-Figal, D.; Delgado, J.; Alonso-Pulpon, L.; Borrás, X.; Mendez, A.; Cinca, J. Prognostic value of body mass index and waist circumference in patients with chronic heart failure (Spanish REDINSCOR Registry). *Revista espanola de cardiologia (English ed.)* [Online] 2014, 67 (2), 101–106.

132. Gustafsson, F.; Kragelund, C. B.; Torp-Pedersen, C.; Seibaek, M.; Burchardt, H.; Akkan, D.; Thune, J. J.; Køber, L. Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function. *European heart journal* [Online] 2005, 26 (1), 58–64.
133. Adams, K. F., JR; Fonarow, G. C.; Emerman, C. L.; LeJemtel, T. H.; Costanzo, M. R.; Abraham, W. T.; Berkowitz, R. L.; Galvao, M.; Horton, D. P. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *American heart journal* [Online] 2005, 149 (2), 209–216.
134. Hillege, H. L.; Nitsch, D.; Pfeffer, M. A.; Swedberg, K.; McMurray, J. J. V.; Yusuf, S.; Granger, C. B.; Michelson, E. L.; Ostergren, J.; Cornel, J. H.; Zeeuw, D. de; Pocock, S.; van Veldhuisen, D. J. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* [Online] 2006, 113 (5), 671–678.
135. McAlister, F. A.; Ezekowitz, J.; Tonelli, M.; Armstrong, P. W. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* [Online] 2004, 109 (8), 1004–1009.
136. Metra, M.; Cotter, G.; Gheorghide, M.; Dei Cas, L.; Voors, A. A. The role of the kidney in heart failure. *European heart journal* [Online] 2012, 33 (17), 2135–2142.
137. Butler, J.; Forman, D. E.; Abraham, W. T.; Gottlieb, S. S.; Loh, E.; Massie, B. M.; O'Connor, C. M.; Rich, M. W.; Stevenson, L. W.; Wang, Y.; Young, J. B.; Krumholz, H. M. Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. *American heart journal* [Online] 2004, 147 (2), 331–338.
138. Butler, J.; Chirovsky, D.; Phatak, H.; McNeill, A.; Cody, R. Renal function, health outcomes, and resource utilization in acute heart failure: a systematic review: United States, 2010 Nov.
139. Damman, K.; Navis, G.; Voors, A. A.; Asselbergs, F. W.; Smilde, T. D. J.; Cleland, J. G. F.; van Veldhuisen, D. J.; Hillege, H. L. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis: United States, 2007 Oct.
140. Damman, K.; Jaarsma, T.; Voors, A. A.; Navis, G.; Hillege, H. L.; van Veldhuisen, D. J. Both in- and out-hospital worsening of renal function predict outcome in patients with heart failure: results from the Coordinating Study Evaluating Outcome of Advising and Counseling in Heart Failure (COACH). *European journal of heart failure* [Online] 2009, 11 (9), 847–854.
141. Krumholz, H. M.; Chen, Y. T.; Vaccarino, V.; Wang, Y.; Radford, M. J.; Bradford, W. D.; Horwitz, R. I. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients or ≥ 65 years of age with heart failure. *The American journal of cardiology* [Online] 2000, 85 (9), 1110–1113.
142. Metra, M.; Nodari, S.; Parrinello, G.; Bordonali, T.; Bugatti, S.; Danesi, R.; Fontanella, B.; Lombardi, C.; Milani, P.; Verzura, G.; Cotter, G.; Dittrich, H.; Massie, B. M.; Dei Cas, L. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance. *European journal of heart failure* [Online] 2008, 10 (2), 188–195.

143. Smith, G. L.; Lichtman, J. H.; Bracken, M. B.; Shlipak, M. G.; Phillips, C. O.; DiCapua, P.; Krumholz, H. M. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis: United States, 2006 May 16.
144. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts*. 2017;10(3):207-215. doi: 10.1159/000471488. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28564650; PMCID: PMC5644968.
145. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocr Rev*. 2008 Dec;29(7):777-822. doi: 10.1210/er.2008-0024. Epub 2008 Oct 29. PMID: 18971485; PMCID: PMC5393149.
146. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Apr 21;43(8):1439-44. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.039. PMID: 15093881.
147. Güder G, Gelbrich G, Edelmann F, Wachter R, Pieske B, Pankuweit S, Maisch B, Prettin C, Brenner S, Morbach C, Berliner D, Deubner N, Ertl G, Angermann CE, Störk S; Competence Network Heart Failure Germany. Reverse epidemiology in different stages of heart failure. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1;184:216-24. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.02.009.
148. Suthahar N, Meems LMG, Groothof D, Bakker SJL, Gansevoort RT, van Veldhuisen DJ, de Boer RA. Relationship between body mass index, cardiovascular biomarkers and incident heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2021 Mar;23(3):396-402. doi: 10.1002/ejhf.2102. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33443299; PMCID: PMC8247970.
149. Sethi D, Muller BR, et al. C-reactive protein in haemodialysis patients with dialysis arthropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1988; 3: 269 - 271.
150. Haubitz M, Schulze M, Koch KM. Increase of C-reactive protein serum values following haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1990; 5: 500 - 503.
151. Schnabel RB, Wild PS, Wilde S, Ojeda FM, Schulz A, Zeller T, Sinning CR, Kunde J, Lackner KJ, Munzel T, Blankenberg S (2014): Multiple Biomarkers and Atrial Fibrillation in the General Population. *PloS One* 9, e112486

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADM	Adrenomedullin
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CRP	C-reaktives Protein
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HI	Herzinsuffizienz
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HF _r EF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
KHK	Koronare Herzerkrankung
MR-proADM	Mid-regionales pro-Adrenomedullin
MR-proANP	Mid-regionales atriales natriuretisches Peptid
NT-proBNP	N-terminaler Anteil des pro B-Typ natriuretischen Peptids
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
ROC	Receiver Operating Characteristic
STUD-PID	Studien-Patientenidentifikationsnummer
Tab.	Tabelle
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
WHO	World Health Organization

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Einteilung des klinischen Schweregrades der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA) Klassifizierung (3)	- 1 -
Tabelle 2 Patientencharakteristika der Gesamtkohorte sowie der Subkohorten - Essen und Würzburg	- 18 -
Tabelle 3 Anzahl der Patienten mit Biomarkerbestimmung und die jeweiligen Biomarkerspiegel.	- 20 -
Tabelle 4 Korrelationsanalyse nach Pearson. TNF- α : Tumornekrosefaktor α , NT-proBNP: N-terminales B-natriuretisches Peptid, MR-proADM: Mittregionales Pro-Adrenomedullin, hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein, MR-proANP: Mittregionales Pro-Atriales natriuretisches Peptid. *p<0,05; ** p<0,01.	- 21 -
Tabelle 5 Mortalitätsursachen in der Gesamtkohorte sowie in den Subkohorten	- 22 -
Tabelle 6 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für NT-proBNP, MR-proANP, hsCRP, MR-proADM, Copeptin und TNF α unadjustiert, adjustiert nach Modell I und Modell II.	- 23 -
Tabelle 7 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für NT-proBNP unterteilt in Tertilen unadjustiert, adjustiert nach Modell I u. Modell II.	- 25 -
Tabelle 8 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für MR-proANP unterteilt in Tertilen unadjustiert, adjustiert nach Modell I u. Modell II.	- 26 -
Tabelle 9 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für MR-proADM unterteilt in Tertilen unadjustiert, adjustiert nach Modell I u. Modell II.	- 27 -
Tabelle 10 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für Copeptin unterteilt in Median unadjustiert, adjustiert nach Modell I u. Modell II.	- 28 -
Tabelle 11 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für TNF- α unterteilt in Median unadjustiert, adjustiert nach Modell I und Modell II.	- 29 -
Tabelle 12 Cox-Regressionsanalysen für Endpunkt Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod für hsCRP unterteilt in Tertilen unadjustiert, adjustiert nach Modell I u. Modell II. hsCRP: hochsensitives C-reaktives Protein.	- 30 -
Tabelle 13 Multivariate Regressionsanalyse nach Modell III mit Endpunkt Tod jeder Ursache. TNF- α : Tumornekrosefaktor α , NT-proBNP: N-terminales B-natriuretisches Peptid, MR-proADM: Mittregionales Pro-Adrenomedullin, MR-proANP: Mittregionales Pro-Atriales natriuretisches Peptid. HR: Hazard Ratio. 95%-KI: 95%-Konfidenzintervall. p: P-Wert, Signifikanzwert.	- 31 -
Tabelle 14 Area Under the Curve (AUC)-Werte einzelner Biomarker hinsichtlich der zwei Endpunkte Tod jeder Ursache und kardiovaskulärer Tod.	- 32 -

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Klinischer Algorithmus zur Diagnostik bei Verdacht auf Herzinsuffizienz.....	- 5 -
Abbildung 2 Flussdiagramm Handheld-BNP-Studie.....	- 11 -
Abbildung 3 ROC-Kurve für alle Biomarker mit dem Endpunkt Tod jeder Ursache	- 33 -
Abbildung 4 ROC-Kurven für alle Biomarker mit dem Endpunkt kardiovaskulärer Tod..	- 33 -

IV Danksagung

Zu großem Dank bin ich insbesondere meiner Doktormutter, Frau Professor Dr. med. Christiane E. Angermann für die Vergabe des Themas und die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Promotionsarbeit verpflichtet.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dipl.-Psych. Stefan Unterecker möchte ich für die freundliche Übernahme des Korreferates danken.

Des Weiteren gilt ein ganz besonderer Dank Frau Priv.-Doz. Dr. med. Caroline Morbach für ihre hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Mein Dank geht ebenso an Herrn Professor Dr. med. Stefan Störk für die vielen förderlichen Ratschläge bei der Umsetzung der Arbeit.

Ein ausdrückliches Dankeschön gilt Frau Professor Dr. med. Gülmisal Güder für ihre unermüdliche Geduld und ihr unermessliches Engagement bei der Vollendung dieser Arbeit. Ich bedanke mich herzlich für ihre kritischen, konstruktiven und wertvollen Ideen und auch für ihre tatkräftige Unterstützung insbesondere im Rahmen der statistischen Ausarbeitung dieser Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich herzlich bei der Dokumentarin Frau Monika Hanke und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz des Universitätsklinikum Würzburg sowie bei dem ehemaligen Doktoranden Dr. med. Daniel Oder für die tolle Zusammenarbeit bedanken.

Ebenfalls bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. med. Stefan Frantz, dem Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikum Würzburg, für die Möglichkeit zur Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Zudem möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden für ihre Geduld, Rücksichtnahme und uneingeschränkte Unterstützung bedanken.