

Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie  
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Diagnostische Wertigkeit einer Kombination von sieben  
Biomarkern zur Detektion einer echokardiographisch  
relevanten linksventrikulären Dysfunktion in einem  
kardiovaskulären Risikokollektiv**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Ferdinand Johann to Büren**

aus

Osnabrück

Göttingen 2017

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent:	Prof. Dr. med. F. Edelmann
Ko-Referentin:	PD Dr. rer. nat. A. Zapf
Drittreferent:	Prof. Dr. med. N. von Ahsen

Datum der mündlichen Prüfung: 12.04.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Herzinsuffizienz und ventrikuläre Dysfunktion .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Definition und Einteilung .....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	2
1.1.3 Ätiologie .....	4
1.1.4 Pathophysiologie.....	5
1.1.5 Diagnostik .....	6
<b>1.2 Biomarker.....</b>	<b>8</b>
1.2.1 BNP/NT-proBNP .....	9
1.2.2 MR-proANP.....	10
1.2.3 Hs-CRP .....	11
1.2.4 Vasopressin/CT-proAVP .....	11
1.2.5 Endothelin/CT-proET-1 .....	12
1.2.6 MR-proADM .....	13
1.2.7 Pro-Kollagen III .....	14
<b>1.3 Fragestellung .....</b>	<b>15</b>
<b>2 Material und Methoden.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Patientenkollektiv .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Untersuchungen .....</b>	<b>18</b>
2.2.1 Anamnese.....	18
2.2.2 Klinische Untersuchung.....	18
2.2.3 Elektrokardiogramm .....	19
2.2.4 6-Minuten-Gehtest (6-MGT) .....	19
2.2.5 Echokardiographie .....	20
2.2.6 Basislabordiagnostik .....	21

<b>2.3</b>	<b>Spezielle Laboranalytik.....</b>	<b>21</b>
2.3.1	Blutproben.....	21
2.3.2	Bestimmung von NT-proBNP .....	22
2.3.3	Bestimmung von MR-proANP .....	22
2.3.4	Bestimmung von hs-CRP.....	23
2.3.5	Bestimmung von CT-proAVP .....	23
2.3.6	Bestimmung von CT-proET-1 .....	24
2.3.7	Bestimmung von MR-proADM.....	25
2.3.8	Bestimmung von Pro-Kollagen III.....	26
<b>2.4</b>	<b>Statistik .....</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1</b>	<b>Deskriptive Patientendaten.....</b>	<b>30</b>
3.1.1	Klinische Untersuchungsbefunde .....	30
3.1.2	Basislaborparameter.....	31
3.1.3	Verteilung von Risikofaktoren in den Gruppen.....	32
3.1.4	Medikation innerhalb der Gruppen.....	33
3.1.5	Echokardiographische Messwerte .....	34
<b>3.2</b>	<b>Ergebnisse der speziellen Laboranalysen.....</b>	<b>34</b>
3.2.1	Verteilung der gemessenen Serumkonzentrationen.....	35
3.2.2	Grafische Darstellung der Verteilung der Serumkonzentrationen.....	36
<b>3.3</b>	<b>Diskriminationsfähigkeit der einzelnen Biomarker .....</b>	<b>40</b>
3.3.1	Fähigkeit zur Diskrimination zwischen dem Vorliegen einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion.....	41
3.3.2	Fähigkeit zur Diskrimination zwischen dem Vorliegen einer systolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion .....	44
3.3.3	Fähigkeit zur Diskrimination zwischen dem Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion .....	47

<b>3.4</b>	<b>Multivariate logistische Regressionsanalyse .....</b>	<b>50</b>
3.4.1	Blockweise Analyse der Diskriminationsfähigkeit zwischen einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion.....	51
3.4.2	Blockweise Analyse der Diskriminationsfähigkeit zwischen einer systolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion .....	53
3.4.3	Blockweise Analyse der Diskriminationsfähigkeit zwischen einer diastolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion .....	55
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>57</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenkollektiv .....</b>	<b>57</b>
<b>4.2</b>	<b>Diskriminationsfähigkeit der einzelnen Biomarker .....</b>	<b>61</b>
4.2.1	NT-proBNP .....	61
4.2.2	MR-proANP.....	63
4.2.3	Hs-CRP .....	64
4.2.4	CT-proAVP .....	66
4.2.5	CT-proET-1.....	67
4.2.6	MR-proADM .....	68
4.2.7	Pro-Kollagen III.....	69
4.2.8	Grundlegende Feststellungen.....	69
<b>4.3</b>	<b>Multivariate logistische Regressionsanalyse .....</b>	<b>71</b>
4.3.1	Verwendete Parameter .....	71
4.3.2	Diskriminationsfähigkeit der Blöcke .....	73
4.3.3	Vergleich mit anderen Modellen .....	75
<b>4.4</b>	<b>Limitierungen der Arbeit.....</b>	<b>79</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>80</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>82</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Testprinzips zur MR-proANP-Bestimmung.....	23
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Testprinzips zur CT-proAVP-Bestimmung. ....	24
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Testprinzips zur CT-proET-1-Bestimmung.....	25
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Testprinzips zur MR-proADM-Bestimmung.....	26
Abbildung 5: <i>Boxplots</i> der logarithmierten Serumkonzentration von NT-proBNP für die Gruppen SD, DD und KG.....	36
Abbildung 6: <i>Boxplots</i> der logarithmierten Serumkonzentration von MR-proANP für die Gruppen SD, DD und KG.....	37
Abbildung 7: <i>Boxplots</i> der logarithmierten Serumkonzentration von hsCRP für die Gruppen SD, DD und KG. ....	37
Abbildung 8: <i>Boxplots</i> der logarithmierten Serumkonzentration von CT-proAVP für die Gruppen SD, DD und KG.....	38
Abbildung 9: <i>Boxplots</i> der logarithmierten Serumkonzentration von CT-proET-1 für die Gruppen SD, DD und KG.....	38
Abbildung 10: <i>Boxplots</i> der logarithmierten Serumkonzentration von MR-proADM für die Gruppen SD, DD und KG.....	39
Abbildung 11: <i>Boxplots</i> der logarithmierten Serumkonzentration von Pro-Kollagen III für die Gruppen SD, DD und KG.....	39
Abbildung 12: ROC-Kurven der untersuchten Biomarker bezüglich der jeweiligen Eignung, zwischen dem Vorliegen einer SD oder DD und einer normalen ventrikulären Funktion zu differenzieren. ....	41
Abbildung 13: Grafische Darstellung des positiv prädiktiven Wertes (PPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen SD/DD und der KG.....	42
Abbildung 14: Grafische Darstellung des negativ prädiktiven Wertes (NPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen SD/DD und der KG.....	43

Abbildung 15: ROC-Kurven der untersuchten Biomarker bezüglich der jeweiligen Eignung, zwischen einer SD und einer normalen ventrikulären Funktion zu differenzieren. ....	44
Abbildung 16: Grafische Darstellung des positiv prädiktiven Wertes (PPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen SD und der KG.....	45
Abbildung 17: Grafische Darstellung des negativ prädiktiven Wertes (NPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen SD und der KG.....	46
Abbildung 18: ROC-Kurven der untersuchten Biomarker bezüglich der jeweiligen Eignung, zwischen einer DD und normaler ventrikulärer Funktion zu differenzieren.....	47
Abbildung 19: Grafische Darstellung des positiv prädiktiven Wertes (PPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen DD und der KG.....	48
Abbildung 20: Grafische Darstellung des negativ prädiktiven Wertes (NPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen DD und der KG.....	49
Abbildung 21: ROC-Kurven für die jeweiligen Kombinationen aus Variablenblöcken und den einzelnen Biomarkern bezüglich der Eignung zwischen einer Dysfunktion (SD oder DD) und einer normalen ventrikulären Funktion zu diskriminieren.....	51
Abbildung 22: ROC-Kurven für die jeweiligen Kombinationen aus Variablenblöcken sowie NT-proBNP bezüglich der jeweiligen Eignung zwischen einer SD und der KG zu diskriminieren. ....	53
Abbildung 23: ROC-Kurven für die jeweiligen Kombinationen aus Variablenblöcken sowie der berücksichtigten Biomarker bezüglich der jeweiligen Eignung zwischen einer DD und der KG zu diskriminieren.....	55

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Schematische Darstellung der unselektierten Bestandteile der verwendeten Blöcke 1-4. ....	29
Tabelle 2:	Verteilung der grundlegenden klinischen Charakteristika innerhalb der einzelnen Gruppen. ....	30
Tabelle 3:	Innerhalb der Gruppen ermittelte Basislaborparameter. ....	31
Tabelle 4:	Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren innerhalb der einzelnen Gruppen. ....	32
Tabelle 5:	Angaben über die Medikation innerhalb der einzelnen Gruppen. ....	33
Tabelle 6:	Ausgewählte echokardiographische Parameter in den Gruppen. ....	34
Tabelle 7:	Darstellung der Serumkonzentrationen der Biomarker sortiert nach den Gruppen. ....	35
Tabelle 8:	Darstellung der Signifikanzen für die Unterschiede in den Serumkonzentrationen der Biomarker zwischen den einzelnen Gruppen. ....	35
Tabelle 9:	AUC sowie der entsprechende p-Wert der einzelnen Biomarker für die Diskrimination zwischen einer Abwesenheit und Anwesenheit einer SD oder DD. ....	41
Tabelle 10:	Schwellenwerte sowie die korrespondierende Sensitivität/Spezifität der Biomarker bei einer gewählten Spezifität/Sensitivität von 90%. ....	43
Tabelle 11:	AUC sowie der entsprechende p-Wert der einzelnen Biomarker für die Diskrimination zwischen einer Abwesenheit und Anwesenheit einer SD. ....	45
Tabelle 12:	Schwellenwerte sowie die korrespondierende Sensitivität/Spezifität der Biomarker bei einer gewählten Spezifität/Sensitivität von 90%. ....	46
Tabelle 13:	AUC sowie der entsprechende p-Wert der einzelnen Biomarker für die Diskrimination zwischen einer Abwesenheit und Anwesenheit einer DD. ....	48
Tabelle 14:	Schwellenwerte sowie die korrespondierende Spezifität/Sensitivität der Biomarker bei einer gewählten Sensitivität/Spezifität von 90%. ....	49
Tabelle 15:	Darstellung der Variablen, die im Modell SD/DD vs. KG signifikant prädiktiv waren und im Rahmen dieser Fragestellung für die abschließende Analyse verwendet wurden. ....	52



Tabelle 16:	AUC der jeweiligen Variablenblöcke sowie der Kombination aus Markern im Rahmen der Diskriminationsfähigkeit zwischen einer normalen Ventrikelfunktion und einer SD oder DD.....	52
Tabelle 17:	Darstellung der Variablen, die im Modell SD vs. KG signifikant prädiktiv waren und im Rahmen dieser Fragestellung für die abschließende Analyse verwendet wurden. ....	54
Tabelle 18:	AUC der einzelnen Variablenblöcke sowie NT-proBNP im Rahmen der Diskriminationsfähigkeit zwischen der KG und einer SD. Dargestellt sind die einzelnen Kombinationen aus den Blöcken und dem Biomarker sowie die entsprechende AUC.....	54
Tabelle 19:	Darstellung der Variablen, die im Modell DD vs. KG als signifikant prädiktiv gewertet wurden und im Rahmen dieser Fragestellung für die abschließende Analyse verwendet wurden.....	56
Tabelle 20:	AUC der einzelnen Variablenblöcke sowie der kombinierten Marker im Rahmen der Diskriminationsfähigkeit zwischen der KG und einer DD. ....	56
Tabelle 21:	Schematische Darstellung der verwendeten Blöcke 1-4 sowie ihrer Bestandteile. ....	72

## Abkürzungsverzeichnis

6-MGT	6-Minuten-Gehtest
A	mitrale A-Wellen-Dauer
ACE	<i>Angiotensin-converting-enzyme</i>
ADH	antidiuretisches Hormon
ADM	Adrenomedullin
AHI	akute Herzinsuffizienz
AHT	arterielle Hypertonie
ANP	atriales natriuretisches Peptid
ASE	American Society of Echocardiography
ASS	Acetylsalizylsäure
AT1	Angiotensin-1
AUC	<i>Area under the curve</i> (Fläche unter der Kurve)
AVP	Arginin-Vasopressin
BMI	<i>Body Mass Index</i> (Körpermasseindex)
BNP	<i>Brain natriuretic peptide</i> (natriuretisches Peptid Typ B)
CHF	<i>Chronic heart failure</i>
CHI	chronische Herzinsuffizienz
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CT-proAVP	C-terminales Vorläuferprotein von Arginin-Vasopressin
CT-proET-1	C-terminales Vorläuferprotein von Endothelin-1
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DD	diastolische Dysfunktion
DHI	diastolische Herzinsuffizienz
Diast-CHF	Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz
DM	Diabetes mellitus
E	frühdiaastolische passive LV-Füllung
e'	frühdiaastolische maximale Geschwindigkeit des Mitralklappenringes
ECLIA	Elektrochemilumineszenz Immuno-Assay

E/A <sub>Valsalva</sub>	Änderung des Quotienten aus frühdiastolischer zu spätdiastolischer transmitraler Einstromgeschwindigkeit während des Valsalvamanövers im Vergleich zum Ruhezustand
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ET	Endothelin
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin-A1c
HDL	<i>high density lipoprotein</i> (Lipoprotein hoher Dichte)
HI	Herzinsuffizienz
Hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
KG	Kontrollgruppe
KHK	koronare Herzkrankheit
KNHI	Kompetenznetz Herzinsuffizienz
LAP	<i>left atrial pressure</i> (linksatrialer Druck)
LAV	<i>left atrial volume</i> (linksatriales Volumen)
LDL	<i>low-density-Lipoprotein</i> (Lipoprotein niederer Dichte)
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	<i>left-ventricular end-diastolic pressure</i> (linksventrikulärer enddiastolischer Druck)
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
mmol	Millimol
mRNA	messenger RNA (Boten-RNA)
MR-proANP	mittregionales Vorläuferprotein von dem natriuretisches Peptid Typ A
n	Häufigkeit
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
nl	Nanoliter
NPV	negativ prädiktiver Wert
NT-proBNP	aminoterminales Vorläuferprotein von dem natriuretischen Peptid Typ B

NYHA	New York Heart Association
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
P	Signifikanzwert
PAS	pulmonalarterieller systolischer Druck
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
pct	Perzentile
pg	Pikogramm
PIIINP	aminoternales Prokollagen-III-Propeptid
pmol	Pikomol
PPV	positiv prädiktiver Wert
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> -Kurve (Grenzwertoptimierungskurve)
SD	systolische Dysfunktion
SF-36	<i>Short Form (36)</i> -Gesundheitsfragebogen
SHI	systolische Herzinsuffizienz
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
UACR	<i>Urine Albumin-to-Creatinine Ratio</i> (Albumin/Kreatinin-Quotient im Urin)
VHF	Vorhofflimmern
Y	Youden-Index
µg	Mikrogramm

# 1 Einleitung

## 1.1 Herzinsuffizienz und ventrikuläre Dysfunktion

### 1.1.1 Definition und Einteilung

Aus pathophysiologischer Sicht beschreibt der Begriff der Herzinsuffizienz (HI) einen Zustand, in dem das Herz nicht in der Lage ist, "die Gewebe mit genügend Blut und damit genügend Sauerstoff zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder unter Belastung sicherzustellen" (Hoppe et al. 2005, S. 488-489). Unter klinischen Gesichtspunkten bedeutet Herzinsuffizienz, dass den typischen Symptomen wie Dyspnoe, schnelle Ermüdbarkeit oder Flüssigkeitsretention eine kardiale Erkrankung als Ursache zugrunde liegt (Erdmann 2005). Generell kann dabei, abhängig vom Krankheitsverlauf, zwischen einer akuten (AHI) und einer chronischen Form (CHI) unterschieden werden. Je nach Lokalisation kann außerdem eine Einteilung in Rechts-, Links- oder Globalherzinsuffizienz erfolgen. Eine Klassifizierung des Schweregrades kann anhand der Richtlinien der *New York Heart Association* (NYHA) unter Berücksichtigung der Leistungsfähigkeit in vier Stadien erfolgen (Hoppe et al. 2005). Weiterhin kann eine Herzinsuffizienz durch verschiedene pathophysiologische Veränderungen bedingt sein. Diese Unterformen sind eine entweder führend systolische Funktionseinschränkung mit reduzierter lokaler oder globaler Kontraktilität des Herzmuskels oder eine primär diastolische Beeinträchtigung der Füllung, verursacht durch Wandverdickung und -versteifung. Grundsätzlich können diese Subtypen aber auch gleichzeitig auftreten und unabhängig von klinisch apparenten Symptomen bestehen (Hunt et al. 2001). Daneben gibt es noch andere, spezifischere kardiale Ursachen, die eine Herzinsuffizienzsymptomatik bedingen können, insbesondere auch valvuläre Funktionsstörungen.

### **Diastolische Dysfunktion (DD) / Diastolische Herzinsuffizienz (DHI)**

Der Begriff der Diastole beschreibt die Phase des Herzzyklus, die zwischen dem Schluss der Semilunarklappen und dem erneuten intraventrikulären Druckaufbau sowie dem damit verbundenen Schluss der Segelklappen liegt (Wiggers 1921). Physiologisch dient die Diastole der Füllung der Ventrikel mit Blut, wobei die regelrechte Funktion durch eine aktive Relaxation sowie die passive Kammersteifheit bestimmt wird (Zile und Brutsaert 2002; Zile et al. 2004). Entsteht eine Störung der mechanischen Herzaktion durch in dieser Phase liegende Prozesse, handelt es sich definitionsgemäß um eine diastolische

Dysfunktion. Diese kann sowohl mit einer eingeschränkten als auch mit einer erhaltenen systolischen Funktion einhergehen und kann unabhängig von möglichen Symptomen beurteilt werden (Zile und Brutsaert 2002). Entwickelt sich auf dem Boden einer solchen Dysfunktion das klinische Bild einer Herzinsuffizienz, so wird diese bei erhaltener linksventrikulärer systolischer Auswurfleistung als diastolische Herzinsuffizienz bezeichnet (Paulus et al. 2007).

### **Systolische Dysfunktion (SD) / Systolische Herzinsuffizienz (SHI)**

Die Systole beinhaltet aus physiologischer Sicht einerseits die isovolumetrische Kontraktion, andererseits die Auswurfphase der Ventrikel. Bei der systolischen Dysfunktion besteht eine Beeinträchtigung dieser Funktionen und damit der Auswurfleistung des Herzens. Als objektivierbarer Parameter hierfür gilt die Ejektionsfraktion (EF). Diese bezeichnet den Anteil des während einer Kontraktion ausgeworfenen Blutes im Verhältnis zu dem gesamten Blutvolumen im Ventrikel. Die SD ist durch eine verminderte Ejektionsfraktion gekennzeichnet. Eine  $EF \geq 55\%$  wird als normal angesehen (Lang et al. 2005). Die Grenzwerte für die Identifikation einer relevanten Einschränkung der EF variieren zwischen 40% und 50% (Paulus et al. 2007). Üblicherweise wird eine SD durch Fehlfunktion oder Zerstörung von Herzmuskelzellen oder ihrer Bestandteile verursacht (McMurray 2010). Entsteht eine durch diese Einschränkungen bedingte klinische Symptomatik, spricht man von einer systolischen Herzinsuffizienz.

#### **1.1.2 Epidemiologie**

Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um eine Krankheit mit großer sozioökonomischer Relevanz. Daten bezüglich der Prävalenz und Inzidenz sowie der Prognose sind aufgrund variierender diagnostischer Standards nur zurückhaltend zu bewerten. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass weltweit über 23 Millionen Menschen an einer Form der HI leiden (McMurray et al. 1998). Unabhängig von den dabei verwendeten diagnostischen Kriterien findet sich eine steigende Prävalenz mit höherem Lebensalter. Gleichzeitig handelt es sich um eine Erkrankung mit hoher Letalität. Die durchschnittliche Überlebenszeit nach Diagnosestellung liegt nach Ho et al. bei etwa 1,7 Jahren bei Männern und 3,2 Jahren bei Frauen. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Erstdiagnose liegt zwischen 25% bei Männern und 38% bei Frauen (Ho et al. 1993). Auch aus gesundheitsökonomischer Sicht ist die HI hochrelevant. Es wird davon ausgegangen, dass

etwa 1 bis 2% des gesamten Gesundheitsbudgets westlicher Länder für die Behandlung dieser Erkrankung ausgegeben werden (McMurray et al. 1998).

### **DD/DHI**

Zur Prävalenz der isolierten DD existieren nur wenige Daten. Untersuchungen von Redfield et al. zeigten, dass in einem Alter ab 45 Jahren jeder fünfte Mann und jede sechste Frau an einer zumindest leichtgradigen DD leiden (Redfield et al. 2003). Während frühere Studien davon ausgingen, dass nur etwa ein Drittel der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz an einer primär diastolischen Funktionsstörung leidet, konnten neuere Untersuchungen zeigen, dass bis zu 50% der Patienten mit CHI eine erhaltene systolische linksventrikuläre Funktion aufweisen (Hogg et al. 2004). Dieser prozentuale Anteil unterliegt gleichzeitig jedoch auch einer hohen Altersabhängigkeit. Zile et al. zeigten 2002, dass sowohl die Prävalenz als auch die 5-Jahres-Mortalität der DHI mit steigendem Alter stark zunehmen (Zile und Brutsaert 2002). Zugleich weist eine DHI eine geschlechtsspezifische Häufung bei Frauen auf (Vasan et al. 1999; Hogg et al. 2004). Des Weiteren kann im Verlauf der letzten Jahrzehnte eine Steigerung der Prävalenz der DHI beobachtet werden, die vermutlich auch auf die veränderte demographische Bevölkerungsstruktur zurückzuführen ist (Owan et al. 2006). Bezüglich der Überlebensraten konnte von Bathia et al. 2006 gezeigt werden, dass sich bei einer DHI weder die 30-Tages- noch die 1-Jahres-Mortalität von dem Überleben der Patienten mit reduzierter EF unterscheidet (Bhatia et al. 2006). Auch aus ökonomischer Sicht stellt die DHI eine enorme Belastung für das Gesundheitssystem dar. Es wird davon ausgegangen, dass sie für mehr als 25% der Kosten, die für CHI entstehen, verantwortlich ist (Vasan und Levy 2000).

### **SD/SHI**

Die Prävalenz einer moderaten oder schweren SD in der Bevölkerung, definiert als  $EF < 40\%$ , liegt nach den Daten verschiedener epidemiologischer Studien bei Personen über 45 Jahren zwischen 1,8% und 2,9% (Redfield et al. 2003; Davies et al. 2001). Weiterhin deuten Studienergebnisse anderer Autoren darauf hin, dass bis zu 50% der Patienten mit SD Symptome einer manifesten HI zeigen (McDonagh et al. 1997). Die Prognose von Patienten mit SHI wird hauptsächlich durch den Grad der Einschränkung der Pumpfunktion, die Belastbarkeit sowie durch Begleiterkrankungen bestimmt (Bouvy et al. 2003). Bhatia et al. konnten zeigen, dass die 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit HI und

linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) unter 40% bei etwa 25% liegt (Bhatia et al. 2006). Liegt die LVEF unter 45%, wird ferner davon ausgegangen, dass eine weitere Reduktion der Auswurfraction um 10% jeweils mit einer um 39% erhöhten Mortalität verbunden ist (Solomon et al. 2005).

Bei der Untersuchung der ventrikulären Funktionsstörungen sollte beachtet werden, dass Patienten mit einer systolischen Herzinsuffizienz aufgrund der zugrundeliegenden Pathomechanismen eine obligatorisch begleitende diastolische Funktionsstörung aufweisen (Brutsaert und Sys 1997).

Zusammenfassend verdeutlichen die hier aufgeführten Daten, dass es sich bei der HI um ein Krankheitsbild mit hoher medizinischer und sozioökonomischer Relevanz handelt. Eine zuverlässige und einfache Diagnostik ist daher von großer Bedeutung.

### **1.1.3 Ätiologie**

Die Entwicklung einer CHI kann durch verschiedene Grunderkrankungen kardialer oder systemischer Genese begünstigt werden. Nach Daten der Framingham-Studie scheinen einer CHI am häufigsten ein arterieller Hypertonus (AHT) oder eine koronare Herzkrankheit (KHK) voranzugehen (McKee et al. 1971). Bei einem AHT kann die chronische Drucküberlastung der Ventrikel über eine Hypertrophie und konsekutiv erhöhte Myokardsteifigkeit zu einer vorwiegenden DD führen. Ebenso kann sich aber über die Entwicklung einer KHK sekundär eine systolische Einschränkung der Ventrikelfunktion ergeben. Neuere Studien zur Prävalenz von prädisponierenden Grunderkrankungen konnten in diesem Zusammenhang zeigen, dass bei einem Großteil der Patienten mit erhaltener Pumpfunktion ein AHT vorliegt, bei reduzierter Pumpfunktion überwiegt prozentual eine begleitende KHK (Owan et al. 2006). Andere etablierte Faktoren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer CHI sind das Vorliegen eines Diabetes mellitus (DM) sowie eine schlechte Einstellung des Blutzuckerspiegels (Kannel et al. 1974; Iribarren et al. 2001).

Weitere Risikofaktoren sind pectanginöse Beschwerden in der Vergangenheit oder ein stattgehabter Myokardinfarkt als Manifestation einer KHK, wobei dieser über verschiedene Mechanismen zu einer Verschlechterung der ventrikulären Funktion führt und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer CHI mit sich bringt (Kenchaiah et al. 2004). Auch strukturelle kardiale Erkrankungen wie Herzklappendefekte, Kardiomyopathien oder linksventrikuläre Hypertrophie begünstigen die Entstehung einer CHI (Levy et al. 1996). Untersuchungen wie die von Wachter et al. konnten zeigen, dass bei einem Teil der an CHI



erkrankten Patienten auch das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS) als unabhängiger Risikofaktor einen Einfluss auf die Entwicklung und die Progression der Erkrankung zu haben scheint (Wachter et al. 2013; Bradley und Floras 2003). Neben den genannten Faktoren wird einem erhöhten *Body Mass Index* (BMI), einer damit verbundenen Adipositas sowie hohem Lebensalter eine Erhöhung des Risikos zur Entwicklung einer CHI zugeschrieben. Zusammenfassend handelt es sich bei den beschriebenen Prädispositionen um heterogene etablierte kardiovaskuläre Risikofaktoren mit hoher Prävalenz in der Bevölkerung. Eine eindeutige Zuordnung der prädisponierenden Faktoren zu entweder einer SHI oder DHI ist selten möglich. Neuere Untersuchungen wie die von Lam et al. konnten zeigen, dass einer DHI gehäuft eine obstruktive Ventilationsstörung vorangeht. Das Vorliegen einer Anämie oder einer Niereninsuffizienz scheint insbesondere eine SHI zu begünstigen (Lam et al. 2011).

#### **1.1.4 Pathophysiologie**

Zwar finden sich bei vielen Patienten mit HI sowohl Zeichen einer DD als auch einer SD, jedoch liegen diesen Fehlfunktionen grundsätzlich unterschiedliche pathophysiologische Mechanismen zugrunde (Brutsaert und Keulenaer 2006).

#### **DD**

Der Begriff der isolierten DD beschreibt zunächst eine von Symptomen unabhängige Füllungsstörung des linken Ventrikels. Dabei werden die Einschränkungen maßgeblich durch eine erhöhte passive Steifigkeit des Ventrikels sowie die verzögerte aktive Relaxation der Myozyten bestimmt. Eine Reihe von Faktoren wie eine pathologische Fibrosierung durch Expansion der extrazellulären Matrix, eine veränderte intrazelluläre Calcium-Homöostase, ein Isoformshift und Änderungen der Phosphorylierung von Titin oder eine erhöhte Steifigkeit der herznahen Gefäße, unter anderem durch ein aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)-System, sind als der DD zu Grunde liegende Mechanismen beschrieben worden.

Die verschiedenen Prozesse führen im Zusammenspiel letztlich zu pathologisch erhöhten diastolischen Füllungsdrücken (Zile et al. 2004), da die Aufnahme des Blutes durch die zunächst noch niedrigen linksatrialen Drücke (LAP) nicht gewährleistet werden kann. Makroskopisch-morphologisch charakteristisch sind dabei eine konzentrische Hypertrophie als Folge eines Remodellings der Kardiomyozyten und die Vergrößerung des linken Vorhofs als Folge der chronisch erhöhten Füllungsdrücke (Katz und Zile 2006).

Klassischerweise führen die erhöhten Füllungsdrücke zu Symptomen des Rückwärtsversagens, da es zu einem Anstieg des hydrostatischen Druckes in den pulmonalen Kapillaren mit Neigung zur pulmonalen Stauung kommt. Allerdings kann die diastolische Füllung auch derart stark eingeschränkt sein, dass kein ausreichendes Herzzeitvolumen mehr ausgeworfen werden kann und es konsekutiv zu Zeichen des Vorwärtsversagens kommt.

## **SD**

Etwa zwei Drittel der Fälle von SHI sind durch eine KHK bedingt, wobei vermutlich auch in diesen Fällen ein AHT und ein Diabetes mellitus Einfluss auf die Krankheitsentwicklung nehmen. Nach einer Schädigung der Kardiomyozyten kommt es zu einem pathologischen Umbau von Extrazellulärmatrix und Muskelzellen, der in einer ventrikulären Fehlfunktion resultiert. Oft findet sich in der Folge ein dilatativ veränderter und vergrößerter Ventrikel mit eingeschränkter Pumpfunktion. Bestehen diese Veränderungen über einen längeren Zeitraum, führen sie zu einer Beeinflussung der neurohumoralen Aktivierung, des Zytokinsystems sowie von Immun- und Entzündungsreaktionen. Diese Prozesse können neben Veränderungen anderer Organsysteme eine weitere Beschädigung des kardialen Gewebes und eine damit verbundene Einschränkung der systolischen Funktion begünstigen (McMurray 2010). Als weitere Ursachen für die Entstehung eines dilatativ veränderten Ventrikels mit konsekutiv reduzierter Pumpfunktion werden neben chronischem Alkoholabusus auch eine genetische Komponente oder vorangegangene virale Infekte sowie einige seltenere Ursachen gesehen.

### **1.1.5 Diagnostik**

Aufgrund der heterogenen Ursachen, der vielfältigen Symptome sowie der oftmals bestehenden Komorbiditäten gestaltet sich die Abgrenzung einer Herzinsuffizienz zu anderen, nichtkardialen Ursachen der Beschwerden oft schwierig. Insbesondere die DHI wird aufgrund der noch nicht ausreichenden Bekanntheit dieser Erkrankung differentialdiagnostisch wohl zu selten in Betracht gezogen. Je nach pathophysiologischer Unterform werden unterschiedliche Algorithmen angewandt. Die Grundlagen für die Diagnostik liefern anamnestische Angaben, die körperliche Untersuchung, das EKG sowie routinemäßig erhobene Laborparameter. Unterstützend werden bildgebende Maßnahmen, Sonographie sowie speziellere Blutuntersuchungen angewandt.

## **HI**

Hoppe et al. fordern in den Leitlinien zur Therapie der CHI aus dem Jahr 2005: „Für die Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz müssen charakteristische Symptome bestehen und eine kardiale Dysfunktion muss objektiviert werden.“ (Hoppe et al. 2005, S.491). Diese Symptome können sich in Befunden wie eingeschränkter Leistungsfähigkeit, Flüssigkeitsretention, Auffälligkeiten in Thorax-Röntgenaufnahmen und Elektrokardiogramm (EKG) oder durch klinische Merkmale wie pulmonale Rasselgeräusche oder einen dritten Herzton manifestieren (McKee et al. 1971). Folglich muss neben einer gesicherten ventrikulären Dysfunktion wie einer SD oder DD eine bestimmte Symptomatik bestehen, so dass dann anhand bestimmter Klassifikationen beurteilt werden kann, ob eine HI vorliegt. Dazu existieren verschiedene Schemata, bei denen z.B. mithilfe von Punktesystemen abgeschätzt wird, ob das Vorliegen einer HI als wahrscheinlich gilt.

## **SD**

Eine SD kann mittels transthorakaler echokardiographischer Untersuchung gesichert werden. Neben der Beurteilung der LVEF erlaubt diese Untersuchung zusätzliche Rückschlüsse auf die Klappenfunktion sowie die myokardiale Struktur und somit auf mögliche ätiologische Faktoren. Alternativ kann in Fällen, in denen eine echokardiographische Beurteilung nur eingeschränkt möglich ist, die LVEF durch aufwändigere Verfahren wie eine kardiale Magnetresonanztomographie oder eine Herzkatheteruntersuchung erfolgen (McMurray 2010). In Studien und Leitlinien bezüglich der CHI wurden in der Vergangenheit verschiedene Grenzwerte der EF für die Definition einer normalen oder eingeschränkten systolischen Funktion verwendet. Diese variieren zwischen 40 und 50% und sind für Studien nicht einheitlich festgelegt (Ponikowski et al. 2016; Paulus et al. 2007). Da eine isolierte, präklinische SD definitionsgemäß zunächst ohne typische Symptome einer HI auftritt, spielen diese diagnostisch eine untergeordnete Rolle. Bei einem Teil der Betroffenen lassen sich allerdings beispielsweise ein auskultatorischer S3-Galopp oder gestaute Jugularvenen als indirekte Hinweise auf das Vorliegen einer solchen Dysfunktion finden (Drazner et al. 2003). Da im Rahmen solcher Veränderungen sekundär häufig auch Prozesse wie eine neurohumorale Aktivierung, entzündliche Veränderungen sowie Umbauvorgänge stattfinden, können weitere Hinweise auf das Vorliegen einer SD auch durch die Bestimmung diverser Biomarker gegeben werden.

## **DD**

Die Diagnose einer DD gestaltet sich durch uneinheitliche Kriterien sowie die pathophysiologische Heterogenität dieser Fehlfunktion als schwierig (Vasan und Levy 2000). Generell kann eine diastolische Dysfunktion invasiv oder nicht-invasiv ermittelt werden. Aufgrund des mit der Untersuchung verbundenen Risikos sowie der limitierten klinischen Kapazitäten für Katheteruntersuchungen lassen sich diese jedoch nur bei einem begrenzten Patientenkollektiv anwenden. Daher gilt die transthorakale Echokardiographie als nicht-invasive Methode zur Diagnostik einer DD als wegweisend. Im Gegensatz zur systolischen Dysfunktion existiert dabei jedoch kein einzelner Parameter, der eine DD anzeigen kann (Vasan und Levy 2000). Während frühere diagnostische Richtlinien insbesondere auf der Doppler-gestützten Bestimmung verschiedener intrakardialer Flussgeschwindigkeiten basierten, berücksichtigen neuere Schemata wie das von Paulus et al. Werte, die mittels Gewebedopplermessungen erhoben werden. Durch dieses Verfahren erreicht man neben einer hohen Sensitivität eine deutlichere Abgrenzung eines pathologischen Füllungsmusters von physiologischen Verhältnissen (Paulus et al. 2007). Trotz der besseren Verfügbarkeit im Vergleich zum Herzkatheter ist auch die Echokardiographie mit langen Wartezeiten und relativ hohen Kosten verbunden, da es sich um eine fachärztlich durchgeführte Untersuchung handelt. Folglich wäre die Entwicklung eines einheitlichen Screenings unter Einbeziehung von anamnestischen Erhebungen sowie Laborparametern wünschenswert, da ein solches vollständig von nicht-fachkardiologischem Personal durchgeführt werden könnte.

## **1.2 Biomarker**

Der Begriff des Biomarkers beschreibt Parameter, die sich aus biologischem Material bestimmen und quantifizieren lassen. Sie können in Zusammenhang mit einer Vielzahl von biologischen Prozessen stehen und Hinweise auf das Bestehen physiologischer oder pathologischer Zustände geben. Der Einsatzzweck kann in Diagnostik, Prognoseabschätzung oder Therapiekontrolle bestehen (Atkinson et al. 2001). Biomarker sollten nach Morrow et al. mehrere Kriterien erfüllen: Neben einer hohen Reproduzierbarkeit und vertretbaren Kosten sollten sie zusätzlichen Informationsgewinn liefern. Ebenso sollte sichergestellt sein, dass eine Bestimmung auch tatsächlich die Entscheidungsfindung zum weiteren Procedere beeinflusst (Morrow und de Lemos 2007). Da sich eine Herzinsuffizienz pathophysiologisch aus einem Zusammenspiel von

Änderungen in verschiedenen Systemen des Körpers entwickelt, können verschiedene Substanzen im Rahmen der Diagnosesicherung einer HI als Biomarker zum Einsatz kommen. Ein entscheidender Vorteil der Biomarker besteht hierbei in der Tatsache, dass sie unabhängig von fachärztlichen Untersuchungen bestimmt werden können, beispielsweise im Rahmen einer ersten Konsultation in Hausarztpraxen. Biomarker können sowohl einzeln als auch in Kombination angewandt werden und sind Gegenstand intensiver Forschung (Braunwald 2008; Velagaleti et al. 2010). Wäre es möglich, die Präzision eines Modells aus klassischen Untersuchungsbefunden durch den Einsatz von einem oder mehreren Biomarkern zu verbessern, könnten so kostspielige und mit Wartezeiten verbundene echokardiographische Untersuchungen zur Detektion einer SD oder DD reduziert werden. Voraussetzung für den Erfolg solcher Modelle wäre jedoch zumindest ein hoher negativ prädiktiver Wert eines Negativbefundes oder im Idealfall auch ein hoher positiv prädiktiver Wert eines pathologischen Befundes. Die Anwendung könnte bereits bei einem Erstkontakt durch nicht-spezialisiertes Personal erfolgen. Ferner könnte eine objektive, vom Untersucher unabhängige Beurteilung der Ergebnisse erfolgen. In einem so genannten Multimarker-Modell sollte die Auswahl der Bestandteile je nach beabsichtigtem Einsatzzweck erfolgen, da der Stellenwert von Biomarkern in Abhängigkeit von der Fragestellung stark variieren kann. Ebenso sollte sichergestellt sein, dass eine von Intermediärvariablen unabhängige Aussagekraft des Markers besteht. So kann beispielsweise gleichzeitig ein Zusammenhang zwischen steigendem Lebensalter und erhöhten Markerwerten sowie zwischen höherem Lebensalter und dem häufigeren Auftreten einer HI bestehen, wodurch die prädiktiven Eigenschaften des Markers indirekt positiv beeinflusst werden.

### **1.2.1 BNP/NT-proBNP**

Das *Brain Natriuretic Peptide* (BNP) konnte erstmals 1988 aus Schweinegehirnen isoliert werden und besteht aus 32 Aminosäuren (Sudoh et al. 1988). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass der Hauptsekretionsort des BNP das Ventrikelmyokard ist (Hosoda et al. 1991). Die Synthese geschieht über das Vorläuferpeptid präproBNP, von dem nach Stimulation zur Ausschüttung das proBNP abgespalten wird. Dieses wird proteolytisch äquimolar in ein N- und ein C- Fragment zerlegt. Der N-Terminus ist biologisch inaktiv und wird als N-terminales proBNP (NT-proBNP) bezeichnet. Stimulus für die Synthese und Ausschüttung von BNP ist eine Druck- oder Volumenbelastung und eine damit verbundene mechanische Dehnung des Myokards. Zusätzlich kann eine vermehrte

Ausschüttung durch verschiedene Hormone und Peptide sowie durch Faktoren wie eine Tachykardie getriggert werden (Erdmann 2005). Im Rahmen der Framingham-Studie wurde bei 3346 Teilnehmern beobachtet, dass erhöhte BNP-Spiegel sowohl mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko als auch mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz einhergehen (Wang et al. 2004). Im Vergleich zu anderen Hormonen konnte von Maeda et al. 1998 gezeigt werden, dass für BNP eine stärkere Korrelation zum linksventrikulären enddiastolischen Druck (LVEDP) besteht und es dafür als unabhängiger Prädiktor bei Patienten mit linksventrikulärer Dysfunktion gewertet werden kann (Maeda et al. 1998). Dementsprechend findet sich auch ein Anstieg des Serum-BNP-Spiegels mit zunehmendem Schweregrad einer Herzinsuffizienz (Maisel et al. 2002). Auch Patienten mit einer DHI zeigen erhöhte BNP-Konzentrationen, die im Vergleich zur SHI jedoch niedriger ausfallen. Trotz dieses Unterschieds wird BNP jedoch nur ein mäßiger Nutzen bezüglich einer Differenzierung zwischen DHI und SHI zugeschrieben (Maisel et al. 2003). Da die diagnostische Wertigkeit dieses Biomarkers intensiv erforscht und bestätigt worden ist, findet BNP bereits Verwendung als Bestandteil von Leitlinien zur Diagnose einer HI (McMurray et al. 2012).

### **1.2.2 MR-proANP**

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) ist ein Peptidhormon, das hauptsächlich in den Vorhöfen des Herzens gebildet wird und aus 28 Aminosäuren besteht. ANP wurde erstmals 1981 durch de Bold et al. (1981) in Rattenversuchen entdeckt (de Bold et al. 1981). Als Reiz für die Ausschüttung von ANP dient eine Dehnung der Myozytenfibrillen der Vorhöfe, ausgelöst durch einen Volumenanstieg. In bestimmten pathologischen Zuständen, wie beispielsweise einer HI, wird ANP zusätzlich auch verstärkt in den Ventrikeln exprimiert (Saito et al. 1989). Neben einer Steigerung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) sowie der Natriurese bewirkt ANP eine Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur mit konsekutiver Nachlast- und Blutdrucksenkung (Piechota et al. 2008). Hinsichtlich der diagnostischen Wertigkeit bewies sich ANP im Rahmen der SAVE-Studie als unabhängiger Prognoseparameter für kardiovaskuläre Ereignisse wie die Entwicklung einer HI oder eines Herztodes nach Myokardinfarkt (Rouleau et al. 1994). Schon 1986 konnte von Burnett et al. gezeigt werden, dass sich bei einer Herzinsuffizienz erhöhte Spiegel von ANP messen lassen und diese mit der Schwere der Krankheit korrelieren (Burnett et al. 1986). Auch neuere Studien zur Beurteilung der Wertigkeit von ANP als Langzeitüberlebensparameter konnten zeigen, dass dessen Bestimmung bei Patienten mit

verschiedenen Stadien einer CHI in einem Zeitraum von mehreren Jahren sinnvoll ist (Volpe et al. 2010). Im direkten Vergleich der Prädiktion der Mortalität bei CHI über drei Jahre zeigte ANP in einer Studie im Vergleich zu BNP eine bessere Vorhersagekraft (Selvais et al. 2000). Bei Patienten mit einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM) und HI deuten Studiendaten darauf hin, dass es sich bei ANP um einen Biomarker indikativ nicht nur für SD oder NYHA-Klasse, sondern auch für eine DD handelt (Patrianakos et al. 2004).

### **1.2.3 Hs-CRP**

Das C-reaktive Protein (CRP) wird typischerweise im Rahmen entzündlicher Prozesse ausgeschüttet und gehört zur Gruppe der Akute-Phase-Proteine. Es ist gekennzeichnet durch eine hohe Empfindlichkeit auf entzündliche Prozesse sowie einen zeitlich schnellen Anstieg. Seine Funktionen bestehen neben der Aktivierung des Komplementsystems auch in der direkten Bindung toxischer Substanzen sowie einer Aktivierung der Opsonierung. Indikationen für eine Bestimmung sind beispielsweise der Nachweis von systemischen Infektionen, eine Verlaufsbeurteilung einer antibiotischen Therapie sowie eine Differenzierung zwischen bakteriellen oder viralen Prozessen. Neben den genannten Indikationen hat sich gezeigt, dass eine Bestimmung des hochsensitiven CRP (hsCRP) auch die Entzündungsreaktionen im Zusammenhang mit einer Atherosklerose detektieren kann. Mehrere Studien haben zeigen können, dass hsCRP als Marker zur Risikoprädiktion einer koronaren Herzkrankheit sowie als Indikator einer Rezidivprognose verwendet werden kann (Rutter et al. 2004). Seitens der *American Heart Association* existieren daher Empfehlungen zu hsCRP-Messungen, um eine Einschätzung des kardiovaskulären Risikos zu ermöglichen (Pearson et al. 2003). Weiterhin wird die Rolle von hsCRP im Rahmen der Risikostratifizierung der CHI diskutiert, da gezeigt werden konnte, dass Werte von hsCRP mit dem Schweregrad sowohl der DHI als auch der SHI ansteigen (Celik et al. 2009). Eine Untersuchung dieses Parameters bezüglich seiner Prädiktionsfähigkeit einer echokardiographisch relevanten SD oder DD in Kombination mit anderen Biomarkern erscheint aufgrund dieser Erkenntnisse sinnvoll und soll Bestandteil dieser Analyse sein.

### **1.2.4 Vasopressin/CT-proAVP**

Vasopressin, beim Menschen Arginin-Vasopressin (AVP) genannt, ist ein aus neun Aminosäuren bestehendes Peptid, das aufgrund seiner Wirkweise auch als antidiuretisches Hormon (ADH) bezeichnet wird. Copeptin, ein Fragment seines Vorläufermoleküls, wird

dabei äquimolar zu ADH ausgeschüttet und kann daher als Prädiktor des ADH-Spiegels genutzt werden (Morgenthaler et al. 2006). Eine erhöhte Ausschüttung von ADH mit konsekutiver Wasserretention entsteht durch Hypovolämie, aber auch durch Aktivierung von Barorezeptoren bei verminderter Auswurfleistung bei HI (Schrier 2006). Weiterhin besteht eine Beeinflussung der Sekretion durch verschiedene Hormone und Stimuli wie Alkohol, Stress oder Hypo- und Hyperthermie (Deetjen et al. 2005). Eine zentrale Funktion besteht neben der Wasser- und Elektrolyt-Rückresorption in der Vasokonstriktion.

Bezüglich der Prognosebeurteilung zeigte sich in der SAVE-Studie, dass eine Erhöhung von ADH mit einer deutlichen Verschlechterung der kardiovaskulären 1-Jahres-Mortalität bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion einhergeht (Rouleau et al. 1994).

Stoiser et al. haben verschiedene Biomarker auf ihre prognostische Wertigkeit bezüglich der Mortalität bei fortgeschrittener HI untersucht und die von Copeptin gegenüber der von BNP sogar als überlegen bewertet (Stoiser et al. 2006). Der Stellenwert der ADH-Bestimmung zur Detektion einer ventrikulären Dysfunktion soll hier in Kombination mit den anderen genannten Markern und Parametern evaluiert werden.

### **1.2.5 Endothelin/CT-proET-1**

Endotheline (ET) sind Polypeptide aus jeweils 21 Aminosäuren, deren Isolation und Identifikation erstmals 1988 aus porcinen Endothelzellen gelang (Yanagisawa et al. 1988). Im humanen kardiovaskulären System ist ET-1 neben ET-2 und ET-3 die vorherrschende und aktivste Isoform und wird hauptsächlich von den Endothelzellen produziert (Inoue et al. 1989). Auslösende Trigger für die Transkription der ET-mRNA sind Faktoren wie Hypoxie oder Ischämie. Zusätzlich zu einem vasokonstriktorischem Effekt werden ET-1 eine inotrope und proinflammatorische Wirkung sowie eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) zugeschrieben (Shah 2007; Levin 1995). Auch bei der HI spielt eine Aktivierung des Endothelins neben anderen neurohumoralen Systemen eine Rolle. So konnten McMurray et al 1992 zeigen, dass bei Patienten mit CHI im Vergleich zu gesunden Probanden eine deutliche Erhöhung von Endothelin im Plasma gemessen werden kann (McMurray et al. 1992). 1994 gelang Wei et al. eine Konkretisierung dieser Feststellung, indem sie belegten, dass ein Anstieg von ET hauptsächlich in schweren Stadien von CHI gefunden werden kann. Zusätzlich zeigte sich dabei eine Korrelation zwischen ET-Spiegeln und dem Ausmaß der hämodynamischen



Veränderungen (Wei et al. 1994). Bezüglich der Fähigkeit zur Prädiktion des Überlebens bei CHI konnte für ET belegt werden, dass es als unabhängiger Marker zur Prognoseabschätzung genutzt werden kann. Gleichzeitig konnte gegenüber den natriuretischen Peptiden eine Überlegenheit diesbezüglich gemessen werden (van Beneden et al. 2004). Eine Erhöhung der ET-Spiegel zeigt sich ebenfalls bei einer DD, wobei eine Zunahme bei größerer ventrikulärer Einschränkung beobachtet wurde, wie von Tang et al. gezeigt werden konnte (Tang et al. 2010).

### **1.2.6 MR-proADM**

Adrenomedullin (ADM) ist ein aus 52 Aminosäuren bestehendes Polypeptid. Seine Entdeckung gelang 1993 durch die Untersuchung von Phäochromozytomen (Kitamura et al. 1993). Zwar sind eine Vielzahl der Gewebe des Körpers in der Lage, Adrenomedullin zu produzieren, hauptsächlich wird es jedoch in den Endothelzellen von Gefäßen exprimiert (Sugo et al. 1994). Während man ADM zunächst primär vasoaktive Effekte wie die Vasodilatation und die Natriurese zuschrieb, haben neuere Studien gezeigt, dass es außerdem als Regulator der Hormonausschüttung fungiert sowie zentral den Salzappetit und das Durstverhalten steuert. Die kardiale Wirkung von ADM ist zum Teil noch unklar, sowohl positiv als auch negativ inotrope Wirkungen konnten in Tierversuchen nachgewiesen werden (Hinson et al. 2000). Eine Ausschüttung von ADM wird vermutlich durch verschiedene metabolische und hormonelle Mechanismen gesteuert, wobei Faktoren wie Zytokine, Hypoxie, verschiedene Hormone oder oxidativer Stress eine Beeinflussung der Synthese und Expression zu bewirken scheinen (Hinson et al. 2000). Es findet sich eine Erhöhung des ADM-Spiegels bei diversen kardiovaskulären Krankheiten wie einer essentiellen Hypertonie (Cheung und Leung 1997), bei akutem Myokardinfarkt (Kobayashi et al. 1996) sowie bei CHI (Jougasaki et al. 1995). In Bezug auf die Verbindung zur systolischen Funktion konnten Untersuchungen von Elmas et al. zeigen, dass MR-proADM-Werte negativ mit der LVEF von Patienten mit bekannter KHK korrelieren (Elmas et al. 2008). Ebenso findet sich ein signifikanter Anstieg von ADM mit steigendem Schweregrad einer CHI, klassifiziert nach den NYHA-Kriterien (Jougasaki et al. 1995). Bei Patienten mit DD zeigten Yu et al. einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von ADM in Abhängigkeit vom Schweregrad, wobei insbesondere restriktive Füllungsmuster zu höheren ADM-Werten führten (Yu et al. 2001). Eine Untersuchung hinsichtlich des Nutzens von ADM in Kombination mit anderen Markern im Rahmen der Detektion einer DD oder SD ist bisher noch nicht hinreichend durchgeführt worden.

### **1.2.7 Pro-Kollagen III**

Kollagene gehören zur Gruppe der Strukturproteine und sind maßgeblich am Aufbau der Extrazellulärmatrix sowie an Umbauprozessen beteiligt. Das Kollagen vom Typ III wird dabei den fibrillären Kollagenen zugeordnet und findet sich insbesondere in inneren Organen, in der Haut sowie in Gefäßen. Es tritt dabei gehäuft zusammen mit Kollagen Typ I auf, überwiegt jedoch bei Wundheilungsprozessen sowie fibrotischen Umbauten (Prockop et al. 1979). Das immunologisch nachweisbare aminoternale Propeptid des Prokollagen-III (PIIINP) wird in äquimolarem Verhältnis zu Kollagen-III gebildet, wodurch dessen Konzentration Hinweise auf die Neubildung und den Umbau von Kollagen-III gibt und sich daher als Biomarker des Kollagenstoffwechsels bei verschiedenen Krankheiten eignet. Im Myokard führt übermäßige Ablagerung von Kollagenen zu einer zunehmenden Gewebssteifigkeit und schließlich zu ventrikulärer Dysfunktion, die wiederum eine Herzinsuffizienz begünstigen kann. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass sowohl bei Vorliegen einer SHI als auch einer DHI eine signifikante Erhöhung von PIIINP besteht. Gleichzeitig fand sich jedoch ein ähnlich hoher Anstieg von Kollagenmarkern bei SHI und DHI, wodurch eine Differenzierung zwischen diesen Formen der HI erschwert wird (Barasch et al. 2009). Zusätzlich ist der Zusammenhang zwischen einer Erhöhung der Kollagenmarker und echokardiographischen Parametern sowie funktionellen Klassifizierungen, wie der NYHA-Stadien, nur gering oder gar nicht ausgeprägt (Cavallari et al. 2007; Wang et al. 2007). Wie sinnvoll die Bestimmung von PIIINP in Bezug auf den zusätzlichen Informationsgewinn in einem Multimarker-Ansatz zur Erkennung einer ventrikulären Dysfunktion ist, soll hier evaluiert werden.

### 1.3 Fragestellung

Die HI ist eine Erkrankung, die sich durch hohe sozioökonomische Relevanz und eine hohe Letalität auszeichnet. Ventrikuläre Dysfunktionen wie die SD oder die DD stellen das pathophysiologische Korrelat dieser Erkrankung dar und werden in ihrer asymptomatischen Form als Vorläuferstadien der HI gesehen. Die frühe Identifikation Betroffener vermag in vielen Fällen die Krankheitsprogression zu verhindern und ist folglich entscheidend für Sekundärprävention dieser Erkrankung (SOLVD Investigators 1992). Das Vorliegen eines oder mehrerer kardiovaskulärer Risikofaktoren bringt insbesondere bei älteren Patienten das Risiko der Entwicklung solcher Fehlfunktionen mit sich. Aus diesem Grund sollten sie gerade in dieser Risikopopulation differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Eine SD oder DD kann sich in einer Vielzahl von klinischen Symptomen manifestieren, bleibt jedoch in vielen Fällen auch asymptomatisch. Eine eindeutige und schnelle Diagnose wird auch aufgrund der heterogenen Ätiologie zunächst erschwert, wodurch ein großer Anteil dieser Patienten nicht erkannt und somit nicht adäquat behandelt wird. Da innerhalb der Primärversorgung momentan keine etablierten Schemata zur Identifikation oder zum Ausschluss einer SD oder DD existieren, wird hierzu eine fachärztliche Untersuchung mit transthorakaler Echokardiographie benötigt. Um jedoch diese kostenintensiven und mit Wartezeiten verbundenen Untersuchungen effizienter zu nutzen, wäre es wünschenswert, serologische Marker mit hoher diagnostischer Wertigkeit zu identifizieren, die in der Lage sind, in Kombination mit etablierten Prädiktoren eine SD oder DD zu detektieren oder auszuschließen. Auch eine Unterscheidung zwischen diesen pathophysiologischen Unterformen erscheint angesichts abweichender Therapieoptionen von Bedeutung. Zwar besteht eine hohe Verfügbarkeit einer Vielzahl von Biomarkern, jedoch erfolgt bisher kein standardisierter Einsatz. Weiterhin existieren keine Richtlinien für eine sinnvolle Kombination der heute erforschten Marker. Von den bekannten Biomarkern sind insbesondere die natriuretischen Peptide intensiv untersucht worden und konnten sich bereits in bestehenden Algorithmen etablieren. Multimarker-Ansätze beziehen sich häufig auf die Prognoseabschätzung bei der HI, Studien hinsichtlich der Detektion einer solchen Erkrankung existieren kaum. Auch ist insbesondere der Zusatznutzen nach Berücksichtigung konventioneller klinischer Parameter noch nicht hinreichend erforscht. Die Herausforderung besteht in diesem Zusammenhang in der Auswahl der Biomarker,

wobei die Kenntnis über die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen die Grundlage einer zielführenden Zusammenstellung ist.

Wünschenswert wäre daher die Entwicklung eines kosteneffektiven Systems zur Identifikation asymptomatischer Stadien einer ventrikulären Dysfunktion. Optimalerweise würde die Bestimmung der darin verwendeten serologischen Parameter aus einer Probe erfolgen; die Darstellung und Interpretation der Ergebnisse könnte in Form eines vereinfachten Punktesystems erfolgen, das direkte Verwendung im Rahmen der Diagnostik finden könnte.

Ziel dieser Studie soll es daher sein, die diagnostische Wertigkeit einer kombinierten Bestimmung sieben verschiedener Biomarker zur Detektion einer relevanten SD oder DD alleine oder in Kombination mit etablierten klinischen Prädiktoren zu evaluieren. Insbesondere soll dabei auch ein möglicher Vorteil der gleichzeitigen Verwendung mehrerer Marker untersucht werden, um zu beurteilen, ob auf diese Weise eine höhere diagnostische Trennschärfe erreicht werden kann. Letztlich soll beurteilt werden, ob auf diese Weise eine verbesserte Präzision im Vergleich zu etablierten klinischen Parametern erreicht werden kann.

Da die Unterformen der HI zum Teil unterschiedlicher therapeutischer Strategien bedürfen und mit einer unterschiedlichen Prognose verbunden sind, werden die Modelle hinsichtlich ihrer Fähigkeit untersucht, zwischen folgenden Gruppen zu diskriminieren: SD/DD vs. Kontrollgruppe (KG), SD vs. KG sowie DD vs. KG.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv besteht aus Teilnehmern der epidemiologischen Studie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ (Diast-CHF). Diese wird an der Universitätsmedizin Göttingen im Rahmen des Teilprojektes 7 des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI) als multizentrische und prospektive Kohortenstudie durchgeführt. Weitere rekrutierende Zentren dieser Studie sind Berlin, Würzburg und Lübeck. Der Rekrutierungszeitraum lag zwischen den Jahren 2004 und 2005. Einschlusskriterien waren das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für die Entwicklung einer HI oder eine dokumentierte Diagnose einer HI bei Patienten zwischen 50 und 85 Jahren.

Definitionsgemäß handelte es sich bei diesen Risikofaktoren um eine arterielle Hypertonie, einen Diabetes mellitus, ein Schlafapnoesyndrom sowie Anzeichen einer manifesten Arteriosklerose. Letztere wurden bei Vorliegen einer angiografisch gesicherten KHK, einem in der Vergangenheit aufgetretenen Myokardinfarkt sowie bei einer symptomatischen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) als manifest definiert. Für den Standort Göttingen wurde die Suche und Auswahl dieser Patienten mithilfe der Datensätze allgemeinmedizinischer Praxen sowie der Patientendaten der Abteilung Allgemeinmedizin der Universitätsmedizin Göttingen durchgeführt. Dabei wurde innerhalb dieser Datenbanken mittels Freitextsuche oder ICD-10 Codierungen nach den genannten Einschlusskriterien gesucht. Für die weiteren statistischen Analysen wurden aus dem Gesamtkollektiv von 1937 Patienten diejenigen mit fehlenden Biomarker-Konzentrationen, nicht eindeutiger Gruppenzugehörigkeit und schweren Klappenfehlern ausgeschlossen, so dass nur die verbleibenden 1590 Patienten in die weiteren Berechnungen einbezogen wurden. Durch retrospektive Klassifikation wurden diese nach echokardiographischen Parametern in die Gruppen SD (n=136), DD (n=428) und normale ventrikuläre Funktion (n=1026) eingeteilt.

## **2.2 Untersuchungen**

### **2.2.1 Anamnese**

Bei jedem Studienteilnehmer wurde eine ausführliche und standardisierte Anamnese erhoben. Diese umfasste neben der individuellen Krankengeschichte, soziodemografischen Angaben und einer Familienanamnese auch die Erhebung der aktuellen Symptomatik. Im Einzelnen wurde dabei nach Belastungs-, Ruhe- und Orthopnoe sowie paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe, nächtlichem Husten, Müdigkeit/Leistungsschwäche und Nykturie als Zeichen einer Herzinsuffizienz gefragt. Des Weiteren wurden kardiale Risikofaktoren wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie, Hyperurikämie, ein Schlafapnoe-Syndrom, familiärer Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr und Alkohol- und/oder Nikotinkonsum erfasst. Neben Krankenhausaufenthalten aus anderen Ursachen wurden auch kardiovaskuläre Interventionen wie koronare oder periphere Revaskularisationen, Bypass-Operationen oder sonstige Gefäß-Operationen erfragt. Zu den weiteren anamnestischen Angaben gehörten kardiale Diagnosen wie eine koronare Herzkrankheit, ein vergangener Myokardinfarkt, Vorhofflimmern (VHF), angeborene oder erworbene Herzfehler und Kardiomyopathien. Im Anschluss wurden die Probanden gebeten, Auskunft über bekannte Nebendiagnosen wie eine pAVK, cerebrovaskuläre Erkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD) oder Depressionen zu geben. Bei weiblichen Studienteilnehmern wurde zusätzlich ein orientierender gynäkologischer Status erhoben. Im Anschluss wurde die aktuelle Medikation aller Studienteilnehmer erfasst, wobei neben den Präparatenamen auch die tägliche Dosis sowie die Einnahmehäufigkeit erfragt wurden.

### **2.2.2 Klinische Untersuchung**

Bei der klinischen Untersuchung wurden zunächst die Körpergröße, das Gewicht sowie der gemessene Umfang von Hüfte und Taille dokumentiert. Im Anschluss wurden die durch den Untersucher gemessenen Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie die Herzfrequenz nach fünfminütiger Ruhe erfasst. Danach wurde beurteilt, ob eine Halsvenenstauung, periphere Ödeme, pulmonale Rasselgeräusche oder ein dritter Herzton vorlagen. Es erfolgte eine abdominelle Untersuchung auf Aszites, Hepatomegalie und hepatojugulären Reflux. Bei vorliegenden Krankenakten wurden außerdem Lungenödeme und Pleuraergüsse erfasst. Lagen aktuelle Röntgen-Thorax-Befunde vor, wurden zusätzlich Kardiomegalie, Lungenödeme, Pleuraergüsse und Lungenstauungen dokumentiert.

Die erhobenen Daten ermöglichten dem Untersucher eine Beurteilung der Probanden nach den Major- und Minor-Kriterien der Framingham-Klassifikation (Ho et al. 1993). Hierbei gelten das Vorliegen von paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe, einer Halsvenenstauung, pulmonaler Rasselgeräusche, einer Kardiomegalie, eines Lungenödems, eines dritten Herztones und ein hepatojugulärer Reflux als Major-Kriterien. Minor-Kriterien sind definitionsgemäß Knöchelödeme, nächtlicher Husten, Luftnot bei normaler Belastung, Hepatomegalie, ein Pleuraerguss oder eine Tachykardie mit  $>120$  Schlägen/min. Des Weiteren wurde im Falle einer bei diesen Patienten bestehenden Herzinsuffizienz neben einer Stadieneinteilung nach NYHA auch nach dem Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie einer Angabe über die Ätiologie gefragt. Zusätzlich sind in diesem Zusammenhang stattgehabte Hausarztbesuche, Konsultationen eines Kardiologen sowie Hospitalisierungen und/oder Aufenthalte in Rehabilitationszentren innerhalb der letzten 12 Monate erfasst worden.

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studienteilnehmer wurde der SF-36-Fragebogen (*Short-Form-36-Questionnaire*) eingesetzt (Ware und Sherbourne 1992).

### **2.2.3 Elektrokardiogramm**

Bei jedem Teilnehmer wurde im Rahmen der Untersuchungen ein 12-Kanal-EKG nach einem standardisierten Ableitungsschema aufgezeichnet.

Bei einer Schreibgeschwindigkeit von 50 mm/s erfolgte die Aufzeichnung, die anschließend auf Merkmale wie die Leitungsgeschwindigkeiten, Frequenz, Rhythmus sowie Blockbilder untersucht wurde. Die weitere Beurteilung bezog sich auf R-Verluste, Q-Zacken oder T-Negativierungen innerhalb der Aufzeichnung. Abschließend wurden sowohl der Sokolow-Lyon- als auch der Lewis-Index berechnet, um mögliche Anzeichen für eine ventrikuläre Hypertrophie dokumentieren zu können.

### **2.2.4 6-Minuten-Gehtest (6-MGT)**

Für diesen submaximalen Belastungstest zur Abschätzung der Leistungsfähigkeit (Guyatt et al. 1985), der bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz prädiktiv ist für Mortalität und Morbidität (Bittner et al. 1993), wurden die Teilnehmer aufgefordert, innerhalb von sechs Minuten die für sie größtmögliche Strecke zurückzulegen, ohne zu rennen oder zu joggen. Dabei wurden sie nach einem standardisierten Schema, entsprechend den Richtlinien des KNHI, instruiert, stets mindestens einen Fuß auf dem Boden zu belassen,

selbst die Geschwindigkeit zu bestimmen und gegebenenfalls notwendige Pausen eigenständig einzulegen. Während des Tests wurde den Teilnehmern nach drei und fünf Minuten die verbleibende Zeit mitgeteilt. Der Untersucher blieb, um den Probanden nicht zu beeinflussen, auf der Hälfte der Strecke stehen und motivierte diesen lediglich mit den folgenden Formulierungen: „Das machen Sie gut.“ „Immer weiter so.“

Des Weiteren wurde dem Teilnehmer mitgeteilt, dass er den Test jederzeit abbrechen könne, wobei in diesem Falle die dafür angegebenen Gründe wie Dyspnoe, allgemeine Erschöpfung, pectanginöse Beschwerden sowie Claudicatio erfasst wurden.

### **2.2.5 Echokardiographie**

Bei jedem Teilnehmer der Diast-CHF-Studie wurde eine zweidimensionale, transthorakale echokardiographische Untersuchung mithilfe eines Hewlett-Packard Sonos 5500-Gerätes (Hewlett-Packard, Andover, MA, USA) durchgeführt. Der Teilnehmer befand sich dabei in Linksseitenlage. Die erhobenen Befunde wurden archiviert. Im Rahmen der Qualitätssicherung der Studie sind zufällig ausgewählte Aufzeichnungen der Untersuchungen im *Echo Core Lab* des Herzzentrums Essen überprüft worden.

Bei der retrospektiven Klassifikation der Probanden wurde schrittweise vorgegangen:

Zunächst erfolgte die Beurteilung der Ejektionsfraktion, die im Rahmen dieser Studie nach Simpson oder visuell gemessen wurde. Eine SD lag definitionsgemäß vor, wenn die LVEF unter 50% lag. Um der Gruppe DD nur isolierte diastolische Störungen zuzuordnen, ist eine Einteilung in diese Gruppe nur bei erhaltener systolischer Pumpfunktion ( $LVEF \geq 50\%$ ) erfolgt, da sich als Nebeneffekt einer SD regelhaft auch eine DD feststellen lässt.

Die Klassifikation einer DD orientierte sich an den Echokardiographie-Richtlinien der *American Society of Echocardiography* (ASE). In diesen werden echokardiographische Hinweise auf erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke zusammengefasst, welche für die vorliegende Analyse als eine relevante DD gewertet wurden. Mit dieser Klassifikation wurden milde Schweregrade der DD in die vorliegende Untersuchung nicht einbezogen, da es Hinweise gibt, dass eine DD für den Patienten erst bei erhöhten Füllungsdrücken relevant wird (Edelmann et al. 2011). Bei dieser Vorgehensweise wurde das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe (E) zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes ( $e'$ ) im Gewebedoppler ( $E/e'$ ) ermittelt. Lag der dabei gemessene Quotient  $\leq 8$ , wurde der linksatriale Druck (LAP) als normal definiert. Bei einem grenzwertigen Verhältnis von



E/e' zwischen 9-14 erfolgte eine weitere Differenzierung zwischen normalem und erhöhtem LAP mittels Messung des linksatrialen Volumens (LAV), des pulmonalarteriellen systolischen Druckes (PAS) sowie der relativen Änderung des Quotienten aus frühdiastolischer (E) zu spätdiastolischer (A) transmitraler Einstromgeschwindigkeit während des Valsalvamanövers im Vergleich zum Ruhezustand ( $E/A_{\text{Valsalva}}$ ). Wurden Werte von  $LAV \geq 34 \text{ ml/m}^2$ ,  $PAS > 35 \text{ mmHg}$  oder  $(E/A_{\text{Valsalva}}) < 0.5$  gemessen, wurde in Anlehnung an die Empfehlungen der ASE von erhöhten Füllungsdrücken im Sinne einer relevanten DD ausgegangen. Lagen die Messwerte unter diesen Grenzwerten, wurden die Füllungsdrücke als normal definiert und die ventrikuläre Funktion damit als normal eingestuft.

Lag  $E/e' \geq 15$ , so lag ohne weitere Zusatzkriterien ein erhöhter Füllungsdruck und damit eine DD vor. Zusätzlich wurden die Dicke der Hinterwand, die Dicke des interventrikulären Septums sowie der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD) gemessen.

### **2.2.6 Basislabordiagnostik**

Bei jedem Teilnehmer der Diast-CHF-Studie wurde nach dessen Einverständniserklärung zur Durchführung einer Basislabordiagnostik eine Blutentnahme in nüchternem Zustand vorgenommen. Bei den dabei analysierten Parametern handelte es sich um Hämoglobin, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Hämatokrit, Natrium- und Kaliumspiegel sowie LDL-, HDL- und Gesamt-Cholesterin. Weiterhin wurden Nüchtern-glucose, Hämoglobin A1c (HbA1c), Thyroidea-stimulierendes Hormon (TSH) basal, Harnsäure und Serumkreatinin bestimmt. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde nach der vereinfachten Formel der MDRD-Studie (Levey et al. 1999) berechnet:

$GFR (\text{ml/min/1,73m}^2) = 186 \times \text{Serum-Kreatinin}^{-1,154} \times \text{Alter}^{-0,203}$  [x 0,742 nur bei Frauen]  
[x 1,21 bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe].

## **2.3 Spezielle Laboranalytik**

### **2.3.1 Blutproben**

Die hier untersuchten Blutproben wurden den Studienteilnehmern in nüchternem Zustand nach 30-minütiger körperlicher Ruhe entnommen. Analysiert wurde anschließend das Plasma aus mit Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) versetzten Röhrchen. Diese wurden nach Abnahme umgehend mithilfe einer Eppendorf-Zentrifuge 5702R für 10 Minuten

zentrifugiert und der entstandene Überstand abpipettiert. Das Blutplasma wurde anschließend bis zur weiteren Analyse bei  $-80^{\circ}\text{C}$  gelagert, wobei zwischenzeitliches Auf- oder Abtauen der Materialien vermieden wurde. Bei Probentransporten wurde stets eine Aufrechterhaltung der Kühlkette gewährleistet.

### **2.3.2 Bestimmung von NT-proBNP**

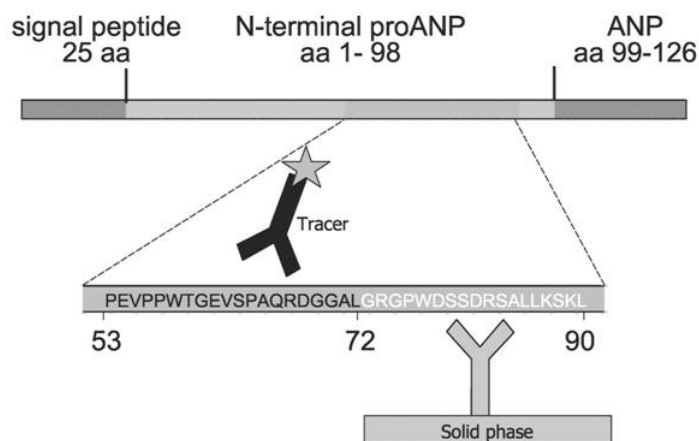
Die Bestimmung des NT-proBNP erfolgte mithilfe eines pro-BNP II-Tests (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland), wobei es sich um ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) handelt und eines Elecsys© 2010-Analysesystems der Firma Roche Diagnostics (Mannheim, Deutschland). Dieser nichtkompetitive immunologische Test basiert auf dem Sandwich-Prinzip, wobei zwei polyklonale Antikörper verwendet werden, welche jeweils verschiedene Epitope des Peptids erkennen. Ein biotinylierter monoklonaler NT-proBNP-spezifischer Antikörper bindet am N-terminalen Epitop mit den Aminosäuren 1-21 und fungiert dabei als *Capture*-Antikörper. Ein weiterer mit Ruthenium-Komplex markierter Antikörper dient als *Detection*-Antikörper, indem er an ein zentral gelegenes Epitop des NT-proBNP (39 - 50) bindet (Karl et al. 1999). Im Vergleich zu anderen immunologischen Tests ergibt sich durch dieses Testprinzip der Vorteil, dass größere Fragmente und somit eine geringere Anzahl an Spaltprodukten des Peptids detektiert werden (Mueller et al. 2003).

Der Messbereich dieses Immunoassay-Systems wird vom Hersteller in einem Bereich von 5 - 35000 pg/ml bzw. 0,6 - 4130 pmol/l angegeben.

### **2.3.3 Bestimmung von MR-proANP**

Das aus 126 Aminosäuren bestehende Prohormon wird bei seiner Freisetzung in das N-terminale proANP (1 - 98) und das biologisch aktive  $\alpha$ -ANP (99 - 126) gespalten und anschließend äquimolar in den Kreislauf abgegeben. Das  $\alpha$ -ANP weist dabei eine Plasmahalbwertszeit von nur wenigen (2 bis 5) Minuten auf (Ruskoaho 2003), wodurch eine Messung dieses Parameters erschwert wird. Aufgrund der deutlich längeren Plasmahalbwertszeit, der besseren Stabilität und der damit verbundenen höheren Plasmakonzentrationen (Ruskoaho 2003) des N-terminalen proANPs eignet sich dieses besser für eine routinemäßige Laborbestimmung (Buckley et al. 1999; Hall et al. 1995). Da jedoch davon ausgegangen wird, dass N-terminales proANP weiteren Fragmentationen unterliegt, wurde ein Sandwich-Immunoassay entwickelt, der den mittregionalen Teil des pro-ANPs detektiert und somit falsch-niedrige Messergebnisse verhindern soll

(Morgenthaler et al. 2004). Bei diesem Assay namens SERISTRA® der Firma B.R.A.H.M.S. AG (Hennigsdorf, Deutschland; Teil des Konzerns Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) werden zwei, gegen den mittregionalen Teil des N-terminalen pro-ANPs gerichtete, polyklonale Antikörper verwendet. Dabei bindet ein markierter Detektionsantikörper an einem Teilstück zwischen den Aminosäuren 53 - 72, ein weiterer Antikörper haftet an der Gefäßwand und ist gegen die Aminosäuren 73 - 90 gerichtet.



**Abbildung 1: Schematische Darstellung des Testprinzips zur MR-proANP-Bestimmung.**

Im oberen Bildteil ist proANP mit seinen Teilfragmenten zu sehen, in der Mitte ist die mittregionale Region des proANP abgebildet. *Solid phase* steht für den an der Gefäßwand gebundenen Antikörper, als *tracer* wird der markierte Antikörper bezeichnet (Morgenthaler et al. 2004, S. 234).

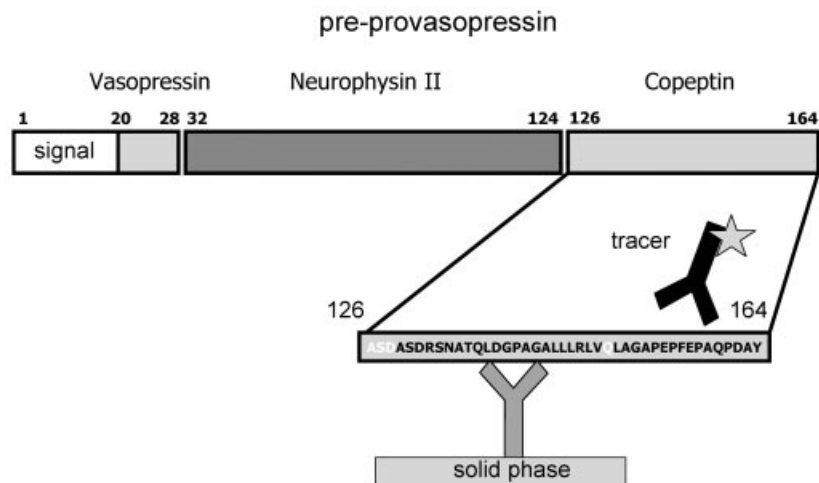
### 2.3.4 Bestimmung von hs-CRP

Die quantitative Bestimmung des C-reaktiven Proteins erfolgte mittels eines Partikelverstärkten Trübungstests in einem COBAS INTEGRA 800-Gerät (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland). Dabei wird das im Plasma enthaltene CRP-Antigen zunächst vollautomatisch mit einem Trishydroxymethyl-Aminomethan-Hydrochlorid-Puffer vermengt, um anschließend mit Latexpartikeln, die mit Anti-CRP-Antikörpern beschichtet sind, zu agglutinieren. Die so entstandenen Immunkomplexe führen zu einer Trübungsänderung des Ansatzes, welcher anschließend turbidimetrisch bei 552 nm bestimmt wird. Der Messbereich liegt nach Herstellerangaben zwischen 0,1 - 20 mg/l, beziehungsweise 0,952 - 190 nmol/l.

### 2.3.5 Bestimmung von CT-proAVP

Die direkte Messung von Vasopressin, auch antidiuretisches Hormon (ADH) genannt, gilt aufgrund der schnellen Elimination aus dem Kreislauf, der geringen Stabilität und der

häufigen Bindung an Blutplättchen als wenig verlässlich (Preibisz et al 1983; Robertson et al. 1973). Copeptin, ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Glykopeptid, wird bei der Spaltung von prä-pro-Vasopressin äquimolar zu ADH von der Neurohypophyse sezerniert und gilt aufgrund seiner höheren Stabilität als sensitiver Marker für die Sekretion von ADH (Morgenthaler et al. 2006). Da Copeptin aus dem C-terminalen Teil des Vorläuferhormons besteht, wird es auch als CT-proAVP bezeichnet. Die Bestimmung von CT-proAVP erfolgte für diese Arbeit mithilfe eines Immunoassays der Firma B.R.A.H.M.S. AG (Hennigsdorf, Deutschland; Teil des Konzerns Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA). Bei diesem auf dem Sandwich-Prinzip basierenden Test wird ein an der Gefäßwand gebundener, gegen die Aminosäuren 132–147 gerichteter Antikörper namens PATV17 eingesetzt, um Copeptin zu binden. Ein weiterer, als Marker fungierender Antikörper bindet an der Region zwischen den Aminosäuren 149–164 und wird als anti-PLAY17 bezeichnet. Der so entstandene Immunkomplex wird anschließend luminometrisch quantifiziert. Der Messbereich liegt bei diesem Immunoassay nach Herstellerangaben zwischen 2,25 - 1215 pmol/l (Morgenthaler et al. 2006).



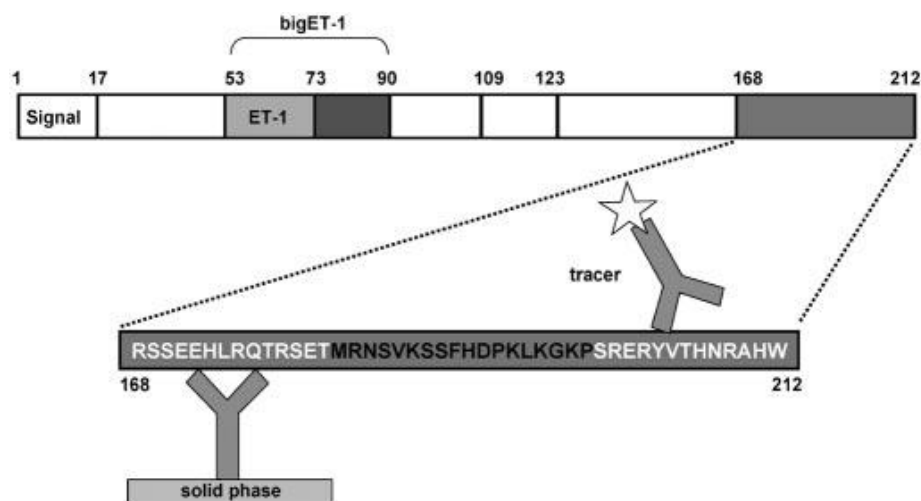
**Abbildung 2: Schematische Darstellung des Testprinzips zur CT-proAVP-Bestimmung.**

Oben im Bild zu sehen ist prä-pro-Vasopressin, unten Copeptin, das von einem markierten Antikörper (*tracer*) und einem gebundenem Antikörper (*solid phase*) gebunden wird (Morgenthaler et al. 2006, S. 113).

### 2.3.6 Bestimmung von CT-proET-1

Auch eine direkte Bestimmung des Vasokonstriktors Endothelin-1 (ET-1) gilt, bedingt durch seine schnelle Spaltung durch Endopeptidasen (Ferro et al. 1998), seine kurze Plasma-Halbwertszeit von 1 - 2 Minuten (Weitzberg et al. 1991) sowie seine hohe Clearance in der Lungenpassage (Sirvio et al. 1990) als wenig aussagekräftig. Das hier verwendete Verfahren namens SEVACON LIA® der Firma B.R.A.H.M.S AG

(Hennigsdorf, Deutschland; Teil des Konzerns Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) misst daher quantitativ das C-terminale Fragment seines 212-Aminosäuren-langen Vorläuferpeptids namens prä-proET-1, genannt CT-proET-1, zur indirekten Bestimmung der von ET-1 ausgeschütteten Menge (Papassotiriou et al. 2006). Durch Einsatz eines gegen die Aminosäuren 168–181 gerichteten markierten Antikörpers sowie eines fixierten Antikörpers, der an die Aminosäuren 169 – 212 bindet, wurde dabei das Antigen aus dem Plasma komplexiert. Die Menge an Antigen-Antikörper-Komplexen wurde dann photometrisch quantifiziert, wobei die untere Nachweisgrenze mit 0,4 pmol/l angegeben wird (Papassotiriou et al. 2006).



**Abbildung 3: Schematische Darstellung des Testprinzips zur CT-proET-1-Bestimmung.**

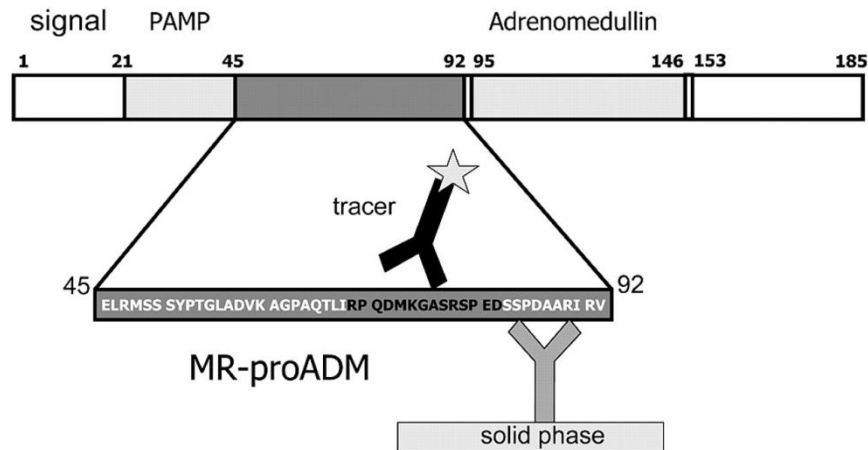
Im oberen Teil ist die Struktur von prä-proET-1 dargestellt, unten CT-proET-1 sowie gegen verschiedene Epitope dieses Peptids gerichtete Antikörper, von denen einer gebunden (*solid phase*) und einer markiert ist (*tracer*). (Papassotiriou et al. 2006, S. 1145).

### 2.3.7 Bestimmung von MR-proADM

Die Bestimmung von Adrenomedullin wird durch Faktoren wie eine schnelle Rezeptorbindung, Bindung an den Komplementfaktor H (Pio et al. 2001) sowie seine kurze Halbwertszeit von 22 Minuten im Plasma (Meeran et al. 1997) erschwert, weswegen ein mittregionales Teilstück des Vorläuferpeptids Präpro-adrenomedullin, genannt MR-proADM gemessen wird. Es handelt sich dabei um ein vermutlich physiologisch inaktives, im Plasma stabiles Peptid, bei dem davon ausgegangen wird, dass es stöchiometrisch zu Adrenomedullin ausgeschüttet wird, wodurch eine indirekte Ermittlung der Adrenomedullin-Menge gelingt.

Die für diese Arbeit durchgeführten Messungen wurden mithilfe eines Sandwich-Immunoassays namens SEVADIL LIA© der Firma B.R.A.H.M.S. AG (Hennigsdorf, Deutschland; Teil des Konzerns Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, USA)

durchgeführt, wobei zwei Antikörper gegen die Regionen zwischen den Aminosäuren 83 - 94 sowie 68 - 86 (jeweils mit einem zusätzlichen N-terminalen Cysteinrest) gerichtet, eingesetzt werden. Der dabei entstandene Komplex wird anschließend quantitativ bestimmt, wobei der Messbereich laut Angaben des Entwicklers zwischen 0,12 und 25 nmol/l liegt (Morgenthaler et al. 2005).



**Abbildung 4: Schematische Darstellung des Testprinzips zur MR-proADM-Bestimmung.** Oben die Struktur von Präpro-adrenomedullin, unten mittregionales proADM, an das ein markierter Antikörper (*tracer*) sowie ein gebundener (*solid phase*) Antikörper binden (Morgenthaler et al. 2005, S. 1824).

### 2.3.8 Bestimmung von Pro-Kollagen III

Kollagen vom Typ III wird aus seinem Vorläufermolekül Prokollagen III in den Extrazellularraum synthetisiert, wobei N- und C-terminale Fragmente durch spezielle Proteinasen abgespalten und in stöchiometrischen Mengen in den Kreislauf abgegeben werden. Die Konzentration des aminoterminalen Propeptids von Prokollagen III, PIIINP, ist somit ein Maß für die Synthese des Kollagens Typ III. Zur quantitativen Bestimmung von PIIINP wurde für diese Arbeit ein kompetitiver Radioimmunoassay namens UniQ PIIINP RIA© der Firma Orion Diagnostica (Espoo, Finland) eingesetzt. Dabei konkurriert in der Probe enthaltenes PIIINP mit einer bekannten Menge an markiertem PIIINP um die begrenzten Bindungsstellen der Antikörper. Nachdem anschließend überschüssiges Antigen ausgewaschen wird, kann aus der Menge des markierten PIIINP umgekehrt proportional auf die Menge an PIIINP aus dem Plasma geschlossen werden (Risteli et al. 1988). Der Messbereich dieses Assays liegt nach Herstellerangaben zwischen 1,0 - 50 µg/l.

## 2.4 Statistik

Für die statistische Auswertung wurden im Rahmen dieser Arbeit das Programm *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) für Windows in der Version 18 der Firma SPSS Incorporated (Chicago, Illinois, Vereinigte Staaten von Amerika) sowie das Programm STATISTICA der Firma Statsoft (Tulsa, Oklahoma, Vereinigte Staaten von Amerika) eingesetzt. Die Berechnungen sind mit Unterstützung des Zentrums für klinische Studien Leipzig (ZKS Leipzig) erstellt worden. Die deskriptiven Patientendaten sind sortiert nach Gruppeneinteilung (SD, DD sowie KG) aufgeführt. Für stetige Variablen werden Mediane und Perzentilen als Streumaß angegeben, da bei vielen Variablen keine Normalverteilung vorlag und der Median als robustes Lagemaß gegen Ausreißer gesehen wird. Für nominale Variablen werden die Anzahl sowie der prozentuale Anteil an der jeweiligen Gruppe aufgeführt. Um zu untersuchen, ob sich die Gruppen hinsichtlich der Messwerte signifikant unterscheiden, wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Zur Evaluation der Wertigkeit einzelner diagnostischer Maßnahmen wie auch des Einsatzes von Biomarkern wurden *Receiver-Operating-Characteristics* (ROC)-Analysen erstellt. Diese etablierte Methode dient der Bewertung diagnostischer Tests, wobei eine grafische Auftragung der Spezifität (1 - Spezifität) gegen die Sensitivität erfolgt (Zou et al. 2007). Anschließend wurde die Fläche unter der Kurve (*Area Under Curve*, AUC) bestimmt, womit ein objektiver Vergleich von Analysemethoden ermöglicht wird. Je größer die AUC, desto besser diskriminiert ein Test zwischen Vorhandensein und Nichtvorhandensein eines Zustandes. Zusätzlich wurde anhand dieser Kurven der Youden-Index abgeleitet. Dieser ist definiert als gemeinsames Optimum der Sensitivität und Spezifität mit maximaler Abweichung zu der Linie der Zufallswahrscheinlichkeit ( $Y = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ ) und wird zur Bewertung der übergreifenden diagnostischen Effektivität von Tests genutzt (Youden 1950). Außerdem wurde der auf diesem Punkt basierende optimale Schwellenwert des jeweiligen Biomarkers abgeleitet. Weiterhin wurden der positiv und negativ prädiktive Wert (PPV, NPV) berechnet und dargestellt. Da für die Berechnung dieser Werte die Prävalenz der Erkrankung benötigt wird, wurde für die Kalkulation die in dieser Studie tatsächlich beobachtete Häufigkeit der SD und DD verwendet. Unter der Annahme, dass mit einer Sensitivität beziehungsweise Spezifität von 90% mit hoher Wahrscheinlichkeit eine ventrikuläre Dysfunktion bestätigt oder ausgeschlossen werden kann, wurden zusätzlich die entsprechenden Schwellenwerte berechnet, die eine solche diagnostische Trennschärfe gewährleisten würden. Eine logistische Regressionsanalyse

testet den Stellenwert bereits etablierter Bestandteile der Diagnostik und untersucht in einem weiteren Schritt, ob die Biomarker einen Informationszugewinn liefern. Bei dieser Methode wird der Einfluss mehrerer Variablen auf eine dichotome Zielvariable, hier das Vorliegen oder die Abwesenheit einer ventrikulären Dysfunktion, getestet. Zu diesem Zweck wurden diagnostische Angaben sowie Befunde nach deren Sinnhaftigkeit im Rahmen des hier untersuchten Krankheitsbildes ausgewählt, als Variablen definiert und in die Blöcke „Anamnese“, „Körperliche Untersuchung“, „Labor“ und „Biomarker“ zusammengefasst. Variablen mit mehr als zwei Ausprägungen wurden in eine Serie aus Stellvertretervariablen zerlegt. Nachfolgend wurden für die jeweiligen Blöcke logistische Regressionsmodelle angepasst. Dieses Vorgehen ermöglicht die Erstellung eines Modells zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, dass eine SD oder DD besteht. Als Ergebnis der logistischen Regression wurde die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass eine Dysfunktion eintritt, für jeden Patienten individuell ermittelt. Auf der Grundlage dieser Messwerte wurde mithilfe einer ROC-Kurve wiederum die diagnostische Eignung dargestellt. Bei dem blockweisen Vorgehen ist auf diese Weise für jeden Variablenblock eine ROC-Kurve aufgeführt. Zur Beurteilung des additiven Nutzens der Biomarker wurden für diese mithilfe der logistischen Regression ebenso Modelle erstellt, die durch Darstellung als ROC-Kurven hinsichtlich der AUC mit den restlichen Blöcken verglichen werden. Es sind nur die Biomarker in die blockweise Analyse mit einbezogen und den jeweiligen Blöcken hinzugefügt worden, die sich durch eine hohe AUC und einen signifikanten Informationszugewinn ausgezeichnet haben. Letztlich wurden auf diese Weise nur MR-proANP und NT-proBNP als ausreichend trennscharf identifiziert, um sie in die multivariate Analyse als neue Biomarker einzubeziehen. Ausschlaggebend für diese Auswahl war neben den Ergebnissen der univariaten Analysen auch die Beobachtung, dass NT-proBNP und MR-proANP im Rahmen einer Faktorenanalyse gegenüber den restlichen Markern dominierten.



Anamnese	Untersuchung	Labor	Biomarker
Alter	Framingham-Punkte	Hämoglobin	NT-proBNP
weibliches Geschlecht	Herzfrequenz	Natrium	MR-proANP
Schlafapnoe	Blutdruck (systolisch)	Kalium	
Vorhofflimmern	Blutdruck (diastolisch)	Harnsäure	
Diabetes mellitus	BMI	GFR	
Hypertonus	6-MGT		
Hyperlipidämie			
Hyperurikämie			
KHK			
Myokardinfarkt			
Raucher			

**Tabelle 1: Schematische Darstellung der unselektierten Bestandteile der verwendeten Blöcke 1-4.**

Auf diese Weise konnte eine Analyse der einzelnen Variablenblöcke sowie deren Kombination in Bezug auf die Fähigkeit, eine SD und/oder DD zu detektieren, erfolgen. Die einzelnen Variablen wurden in einer vorangestellten Analyse unabhängig von deren Signifikanz in die Berechnung eingeschlossen. In einem folgenden Schritt wurden nur noch die Variablen einbezogen, denen zuvor ein signifikanter Nutzen im Rahmen des Modells nachgewiesen werden konnte. Dargestellt werden nur die Ergebnisse und Abbildungen dieses finalen Schrittes. Der Vergleich der AUC erfolgte nach der Methode von Hanley & McNeil. Das Ergebnis ist eine asymptotisch normalverteilte z-Statistik und wird als p-Wert dargestellt (Hanley und McNeil 1983). In der Analyse wird eine Testentscheidung als signifikant erachtet, wenn der zugehörige p-Wert kleiner als  $\alpha = 5\%$  ist.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Deskriptive Patientendaten

Der folgende Abschnitt gibt Auskunft über die Verteilung einzelner klinischer Merkmale innerhalb der jeweiligen Gruppen. Nach Ausschluss aller Probanden mit schweren Klappenfehlern, mit fehlenden Markerwerten sowie nicht möglicher Gruppenzuordnung wurden 1590 Probanden in die Analyse einbezogen. Durch die retrospektive Klassifizierung der echokardiographisch ermittelten ventrikulären Funktion erfolgte eine Aufteilung der Patienten in drei Gruppen mit SD (n = 136), relevanter DD (n = 428) sowie den Kontrollteilnehmern mit normaler ventrikulärer Funktion (KG) (n = 1026).

#### 3.1.1 Klinische Untersuchungsbefunde

In den folgenden Tabellen werden jeweils die grundlegenden klinischen Untersuchungsbefunde der drei Gruppen beschrieben. Neben dem Alter und den Vitalparametern (Herzfrequenz, Blutdruck systolisch/diastolisch) sind der BMI sowie das Verhältnis des Taillenumfangs zu dem der Hüfte angegeben. Weiterhin sind die im 6-MGT zurückgelegte Gehstrecke, das Ergebnis des SF-36 und die aus den Framingham-Kriterien errechnete Punktzahl aufgeführt. In den Tabellen werden zur besseren Übersichtlichkeit folgende Abkürzungen verwendet: Häufigkeit (n) und Perzentile (pct).

	<b>SD (n=136)</b> Median [25%pct; 75%pct]	<b>DD (n=428)</b> Median [25%pct; 75%pct]	<b>KG (n=1026)</b> Median [25%pct; 75%pct]
<b>Alter</b>	69 [64; 76]	69 [64; 76]	66 [60;71]
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	28,9 [26,1; 33,1]	29,1 [26,6; 32,8]	28,2 [25,6; 31,2]
<b>Taillen-/Hüftumfang</b>	0,98 [0,92; 1,03]	0,94 [87; 99]	0,94 [0,88; 0,99]
<b>Herzfrequenz [1/min]</b>	67 [58;76]	63 [57; 71]	65 [58; 74]
<b>Blutdruck systolisch [mmHg]</b>	140 [130; 157]	152 [137; 166]	146 [133; 161]
<b>Blutdruck diastolisch [mmHg]</b>	80 [72; 86]	82 [74; 91]	85 [77; 92]
<b>Gehstrecke [m]</b>	491 [430; 550]	502 [426; 560]	530 [469; 588]
<b>SF-36</b>	70 [50; 90]	75 [50; 90]	85 [65; 95]
<b>Framingham - Punkte</b>	2 [1; 3]	1 [1; 3]	1 [0; 2]

**Tabelle 2: Verteilung der grundlegenden klinischen Charakteristika innerhalb der einzelnen Gruppen.**

Die Gruppen SD und DD zeichnen sich im Vergleich zur KG durch ein höheres Lebensalter aus. Ferner legten die Probanden mit SD im 6-MGT die kürzeste Distanz zurück, während die Kontrollgruppe die größte Gehstrecke aufwies.

Eine ähnliche Tendenz lässt sich für die ausgewerteten Punktzahlen des SF-36 erkennen. Diese sind im Median in der KG am höchsten, die größten Einschränkungen der im SF-36 abgefragten Lebensbereiche werden in der Gruppe SD angegeben.

### 3.1.2 Basislaborparameter

Der folgende Abschnitt stellt die im Rahmen der Basislabordiagnostik ermittelten Parameter der einzelnen Gruppen dar.

	<b>SD (n=136)</b> Median [25%pct; 75%pct]	<b>DD (n=428 )</b> Median [25%pct; 75%pct]	<b>KG (n=1026)</b> Median [25%pct; 75%pct]
<b>Hämoglobin (mmol/l)</b>	8,8 [8,3; 9,4]	8,6 [8; 9,1]	8,8 [8,3; 9,3]
<b>Kreatinin [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</b>	97 [80; 115]	80 [71; 97]	88 [71; 97]
<b>Harnsäure [<math>\mu\text{mol/l}</math>]</b>	404 [339; 470]	369 [321; 422]	357 [197; 410]
<b>Natrium [mmol/l]</b>	141 [139; 142]	140 [139; 142]	141 [139; 142]
<b>Kalium [mmol/l]</b>	4,4 [4,1; 4,9]	4,3 [3,9; 4,6]	4,2 [4,0; 4,6]
<b>GFR [ml/min]</b>	68 [55; 82]	69 [60; 81]	75 [64; 86]
<b>Leukozyten [/nl]</b>	6,7 [5,7; 8]	6,6 [5,8; 7,9]	6,5 [5,6; 7,5]
<b>Hämatokrit [%]</b>	42 [39,5; 44,4]	40,9 [38,5; 43,2]	42,1 [39,5; 44,3]
<b>Thrombozyten [<math>\times 10^3/\mu\text{l}</math>]</b>	208 [174; 250]	225,5 [195; 266]	236 [200; 276]
<b>LDL [mmol/l]</b>	3,02 [2,42; 3,46]	3,17 [2,67; 3,76]	3,25 [2,73; 3,82]
<b>HDL [mmol/l]</b>	1,14 [0,99; 1,4]	1,35 [1,12; 1,61]	1,33 [1,09; 1,64]
<b>Cholesterin [mmol/l]</b>	4,77 [4,13; 5,38]	5,12 [4,42; 5,87]	5,2 [4,6; 5,95]
<b>TSH basal [mU/l]</b>	1,12 [0,65; 1,67]	0,98 [0,65; 1,56]	1,04 [0,67; 1,54]
<b>Nüchtern glukose [mg/dl]</b>	100 [92; 110]	96 [90; 104]	95 [89; 103]
<b>HbA1c [%]</b>	4,49 [3,84; 5,26]	4,37 [3,78; 5,09]	4,14 [3,67; 4,88]

**Tabelle 3: Innerhalb der Gruppen ermittelte Basislaborparameter.**

### 3.1.3 Verteilung von Risikofaktoren in den Gruppen

Die folgenden Angaben beziehen sich auf die zum Zeitpunkt der Untersuchung bekannte Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren innerhalb der Gruppen. Im Einzelnen sind die absolute Häufigkeit sowie der prozentuale Anteil in der jeweiligen Gruppe angegeben.

	SD (n=136)	DD (n=428)	KG (n=1026)
<b>Weibliches Geschlecht</b>	20,6% (n = 28)	58,6% (n = 251)	47,3% (n = 485)
<b>OSAS</b>	9,6% (n = 13)	6,5% (n = 28)	6,7% (n = 69)
<b>Vorhofflimmern</b>	24,3% (n = 33)	9,6% (n = 41)	5,1% (n = 52)
<b>Diabetes mellitus</b>	31,6% (n = 43)	29,9% (n = 128)	24,2% (n = 248)
<b>Bluthochdruck</b>	88,2% (n = 120)	93,5% (n = 400)	87,7% (n = 900)
<b>Hyperlipidämie</b>	47,1% (n = 64)	46,3% (n = 198)	43,5% (n = 446)
<b>Hyperurikämie</b>	23,5% (n = 32)	16,6% (n = 71)	13,8% (n = 142)
<b>KHK</b>	50,7% (n = 69)	24,3% (n = 104)	16,7% (n = 171)
<b>pAVK</b>	9,6% (n = 13)	7,2% (n = 31)	3,9% (n = 40)
<b>Zerebrovaskuläre Erkrankungen</b>	10,3% (n = 14)	7,0% (n = 30)	7,1% (n = 73)
<b>COPD</b>	9,6% (n = 13)	9,1% (n = 39)	7,3% (n = 75)
<b>Depressionen</b>	8,8% (n = 12)	11,4% (n = 49)	10,6% (n = 109)
<b>Nikotinabusus</b>	69,1% (n = 94)	49,8% (n = 213)	51,0% (n = 523)

**Tabelle 4: Verteilung kardiovaskulärer Risikofaktoren innerhalb der einzelnen Gruppen.**

Zunächst fällt bei Betrachtung der beobachteten Risikofaktoren auf, dass in den Gruppen ungleiche Geschlechterverteilungen bestehen. In der Gruppe mit SD überwiegt das männliche Geschlecht, wohingegen in der Gruppe mit DD mehr weibliche Probanden eingeschlossen sind. Ein AHT ist in allen Gruppen die häufigste Komorbidität, innerhalb der Gruppe mit DD ist der Anteil der betroffenen Probanden jedoch am größten. Hier folgen in absteigender Häufigkeit ein Nikotinabusus, eine Hyperlipidämie sowie ein DM. Probanden aus der Gruppe SD weisen neben einem AHT als häufigste Komorbiditäten eine KHK, eine Hyperlipidämie oder einen DM auf.

Es wird weiterhin deutlich, dass mit Ausnahme des AHT sowie der Depressionen die höchsten prozentualen Häufigkeiten der Risikofaktoren in der Gruppe SD vorliegen.

Die KG zeichnet sich bei einem Großteil der abgefragten Risikofaktoren durch die niedrigsten Häufigkeiten aus.

### 3.1.4 Medikation innerhalb der Gruppen

In dieser Tabelle wird die absolute und prozentuale Häufigkeit der Einnahme von Medikamenten mit kardiovaskulärer Indikation innerhalb der drei Gruppen dargestellt.

	SD (n=136)	DD (n=428)	KG (n=1026)
<b>ACE-Hemmer</b>	58,8% (n = 80)	48,0% (n = 204)	43,1% (n = 438)
<b>AT1-Antagonisten</b>	19,9% (n = 27)	20,7% (n = 88)	16,5% (n = 168)
<b>Betablocker</b>	61,0% (n = 83)	60,9% (n = 259)	45,5% (n = 463)
<b>Thiazide</b>	37,5% (n = 51)	43,8% (n = 186)	40,6% (n = 413)
<b>Schleifendiuretika</b>	28,7% (n = 39)	16,7% (n = 71)	9,6% (n = 98)
<b>Aldosteronantagonisten</b>	9,6% (n = 13)	1,6% (n = 7)	1,2% (n = 12)
<b>Glykoside</b>	18,4% (n = 25)	5,4% (n = 23)	2,9% (n = 30)
<b>Calcium - Antagonisten</b>	21,3% (n = 29)	28,0% (n = 119)	19,2% (n = 195)
<b>Statine</b>	42,6% (n = 58)	32,7% (n = 139)	29,1% (n = 296)
<b>ASS</b>	44,1% (n = 60)	40,5% (n = 172)	31,4% (n = 319)
<b>Vitamin K - Antagonisten</b>	25,0% (n = 34)	9,6% (n = 41)	4,1% (n = 42)
<b>Insulin</b>	14,7% (n = 20)	13,2% (n = 56)	8,7% (n = 88)
<b>Orale Antidiabetika</b>	22,1% (n = 30)	17,6% (n = 75)	14,0% (n = 142)
<b>Allopurinol</b>	15,4% (n = 21)	9,4% (n = 40)	8,8% (n = 90)

**Tabelle 5: Angaben über die Medikation innerhalb der einzelnen Gruppen.**

### 3.1.5 Echokardiographische Messwerte

	<b>SD (n=136)</b> Median [25%pct; 75%pct]	<b>DD (n=428)</b> Median [25%pct; 75%pct]	<b>KG (n=1026)</b> Median [25%pct; 75%pct]
<b>LVEF (%)</b>	45 [38; 48]	60 [56; 65]	61 [57; 65]
<b>Mitralisdoppler: E-Welle (cm/s)</b>	71 [51; 90]	83 [71; 99]	67 [56; 78]
<b>Gewebedoppler lateral: e'-Welle (cm/s)</b>	6,6 [5,1; 8,9]	6,2 [5,1; 7,7]	8,4 [7,0; 10,1]
<b>E/e'</b>	11,9 [8,5; 15,2]	14,7 [13,4; 17,6]	9,3 [7,6; 11,1]
<b>PAS (mmHg)</b>	21 [15; 28]	22 [16; 30]	19 [15; 23]
<b>Mitralisdoppler: A-Welle (cm/s)</b>	79 [66; 92]	89 [75; 104]	77 [65; 88]
<b>E/A-Verhältnis</b>	0,75 [0,64; 1,07]	0,89 [0,74; 1,16]	0,84 [0,70; 1,09]
<b>Dicke Hinterwand (mm)</b>	11,5 [10,7; 12,4]	12 [11; 13]	11 [10; 12]
<b>LVEDD (mm)</b>	56 [51; 60]	49 [45; 53]	50 [46; 53]
<b>Dicke interventrikuläres Septum (mm)</b>	12,5 [11; 14]	13 [11,5; 14]	12 [11; 13]
<b>LAV (ml/m<sup>2</sup>)</b>	29,9 [23,1; 41,2]	28,4 [23,2; 36,4]	22,3 [18,3; 26,8]

**Tabelle 6: Ausgewählte echokardiographische Parameter in den Gruppen.**

## 3.2 Ergebnisse der speziellen Laboranalysen

In diesem Abschnitt erfolgt eine Darstellung der Ergebnisse der speziellen Laboranalytik. Zur Verdeutlichung der Verteilung der einzelnen Serumkonzentrationen in den drei Gruppen erfolgt zunächst eine tabellarische Auflistung der gemessenen Werte. Anschließend werden die Konzentrationen der einzelnen Biomarker grafisch in Form von *Boxplots* dargestellt, um einen Vergleich der Serumkonzentrationen innerhalb der einzelnen Gruppen zu ermöglichen. Während auf der Abszisse dabei jeweils die einzelnen Gruppen aufgeführt sind, sind auf der Ordinate die logarithmierten Serumkonzentrationen des jeweiligen Biomarkers aufgetragen.

### 3.2.1 Verteilung der gemessenen Serumkonzentrationen

	<b>SD (n=136)</b> Median [25%pct; 75%pct]	<b>DD (n=428)</b> Median [25%pct; 75%pct]	<b>KG (n=1026)</b> Median [25%pct; 75%pct]
<b>CT-proAVP [pmol/l]</b>	6,34 [3,30; 12,45]	4,20 [2,49; 8,20]	3,96 [2,51; 7,22]
<b>hsCRP [mg/l]</b>	2,21 [0,96; 5,00]	2,25 [1,08; 4,46]	1,65 [0,85; 3,68]
<b>NT-proBNP [pg/ml]</b>	338 [109; 924]	158 [82; 336]	82 [46; 162]
<b>MR-proANP [pmol/l]</b>	144 [87; 210]	118 [81; 169]	83 [60; 118]
<b>Pro-Kollagen 3 [µg/l]</b>	3,63 [3,13; 4,35]	3,48 [2,93; 4,16]	3,23 [2,77; 3,82]
<b>MR-proADM [nmol/l]</b>	0,68 [0,56; 0,85]	0,63 [0,52; 0,77]	0,56 [0,48; 0,67]
<b>CT-proET-1 [pmol/l]</b>	64,9 [54,8; 81,4]	59,6 [50,8; 70,5]	53,7 [46,5; 62,3]

**Tabelle 7: Darstellung der Serumkonzentrationen der Biomarker sortiert nach den Gruppen.**

Neben dem Median der Konzentration sind die jeweiligen 25%- und 75%-Perzentilen angegeben.

	<b>SD vs. KG</b>	<b>DD vs. KG</b>	<b>SD+DD vs. KG</b>
<b>CT-proAVP [pmol/l]</b>	<0,001*	0,305	0,002*
<b>hsCRP [mg/l]</b>	0,046*	<0,001*	<0,001*
<b>NT-proBNP [pg/ml]</b>	<0,001*	<0,001*	<0,001*
<b>MR-proANP [pmol/l]</b>	<0,001*	<0,001*	<0,001*
<b>Pro-Kollagen 3 [µg/l]</b>	<0,001*	<0,001*	<0,001*
<b>MR-proADM [nmol/l]</b>	<0,001*	<0,001*	<0,001*
<b>CT-proET-1 [pmol/l]</b>	<0,001*	<0,001*	<0,001*

**Tabelle 8: Darstellung der Signifikanzen für die Unterschiede in den Serumkonzentrationen der Biomarker zwischen den einzelnen Gruppen.**

Signifikante Unterschiede sind mit einem Stern markiert.

Es wird deutlich, dass Patienten mit ventrikulären Dysfunktionen in allen Fällen eine höhere mediane Konzentration der untersuchten Biomarker im Blut aufweisen als in der KG. Die höchsten medianen Konzentrationen lassen sich fast ausnahmslos in der Gruppe mit SD finden. Lediglich bei hsCRP ist die mediane Konzentration in der Gruppe DD größer.

Die gezeigten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind, wie aus der Tabelle 8 ersichtlich ist, überwiegend signifikant (Signifikanz <0,05).

### 3.2.2 Grafische Darstellung der Verteilung der Serumkonzentrationen

Zur Verdeutlichung der zwischen den jeweiligen Gruppen gemessenen Konzentrationsunterschiede sowie der Verteilung der Messwerte erfolgt in diesem Abschnitt eine Darstellung der gemessenen Serumkonzentrationen eines jeden Markers mittels *Boxplots*. Um eine übersichtlichere Darstellung zu gewährleisten, wurden die zur Erstellung der Grafiken benötigten Werte in den dekadischen Logarithmus konvertiert. Die grauen Rechtecke kennzeichnen den Bereich, der zwischen dem 25%-Perzentil und dem 75%-Perzentil der Messwerte liegt. Innerhalb dieses Bereichs liegen folglich 50% der gemessenen Serumkonzentrationen. Das schwarze Quadrat gibt den medianen Messwert an. Die *Whisker* (Antennen) stellen die Spannweite zwischen minimal und maximal gemessener Konzentration dar.

Signifikante Konzentrationsunterschiede ( $p < 0,05$ ) zwischen den jeweiligen Gruppen mit ventrikulären Dysfunktionen und der KG sind mit einem \* gekennzeichnet.

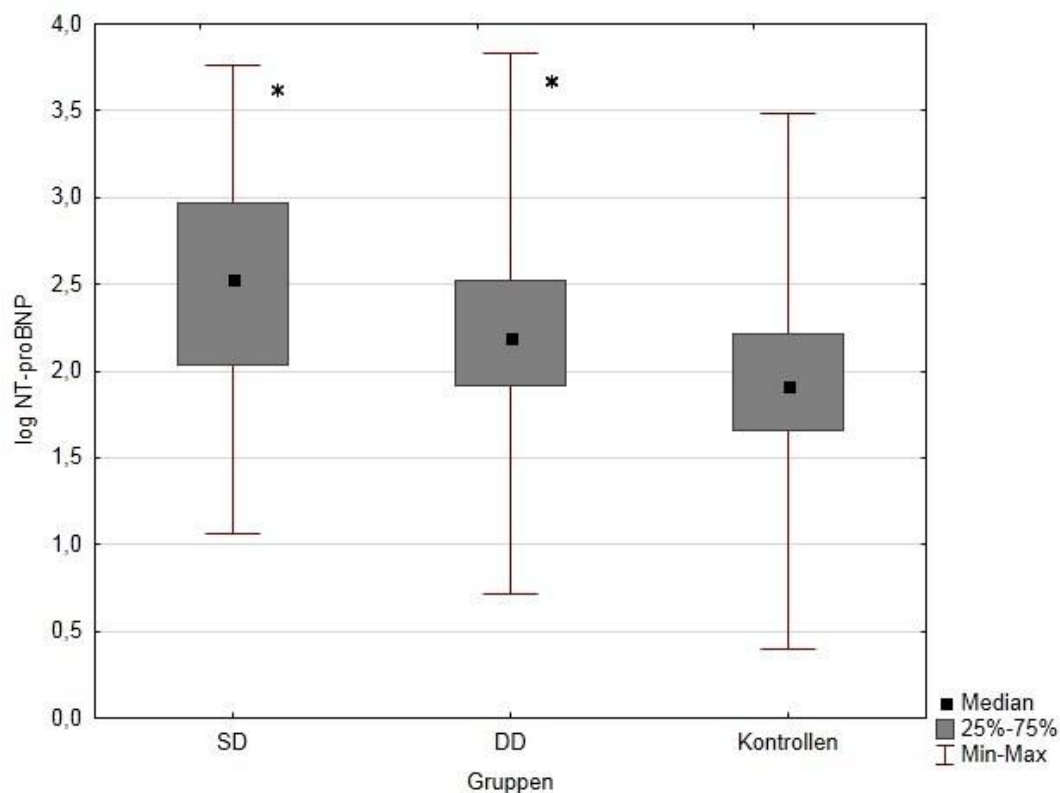


Abbildung 5: *Boxplots* der logarithmierten Serumkonzentration von NT-proBNP für die Gruppen SD, DD und KG.



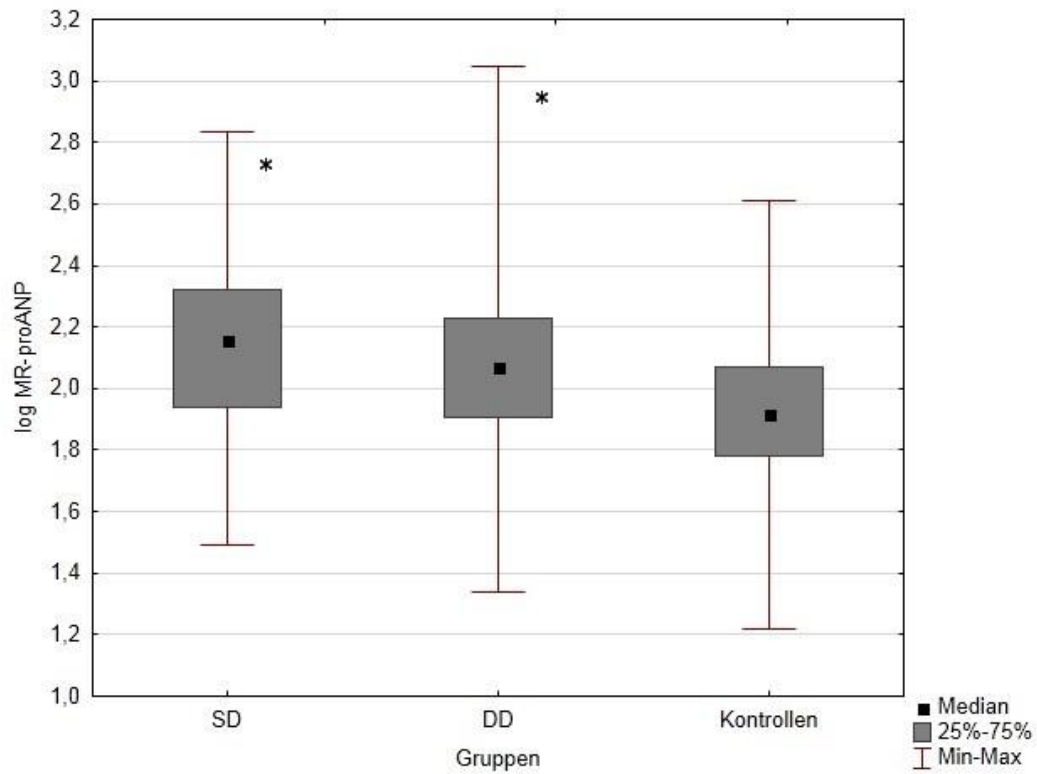


Abbildung 6: *Boxplots* der logarithmierten Serumkonzentration von MR-proANP für die Gruppen SD, DD und KG.

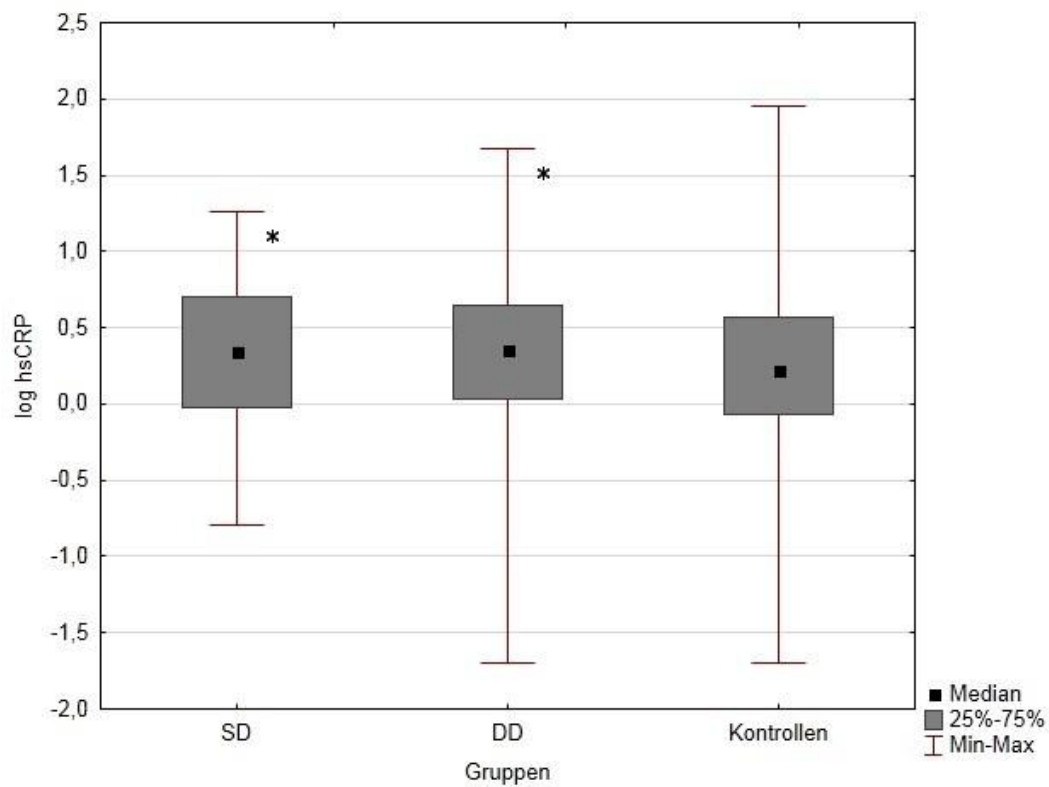


Abbildung 7: *Boxplots* der logarithmierten Serumkonzentration von hsCRP für die Gruppen SD, DD und KG.

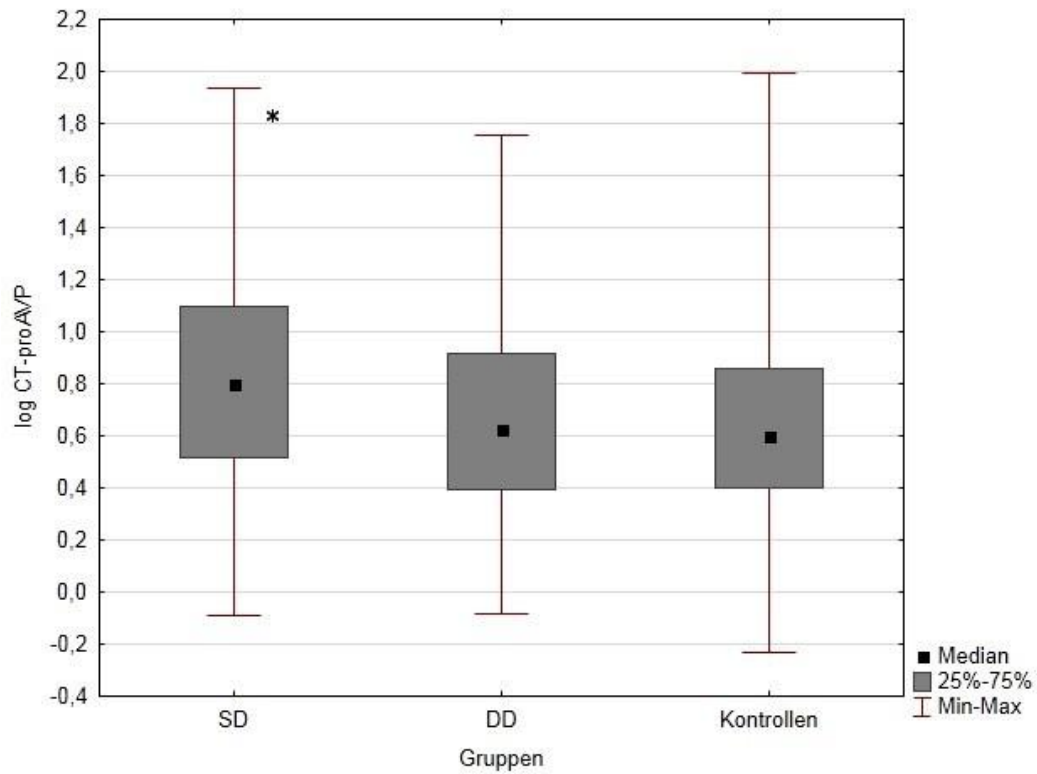


Abbildung 8: *Boxplots* der logarithmierten Serumkonzentration von CT-proAVP für die Gruppen SD, DD und KG.

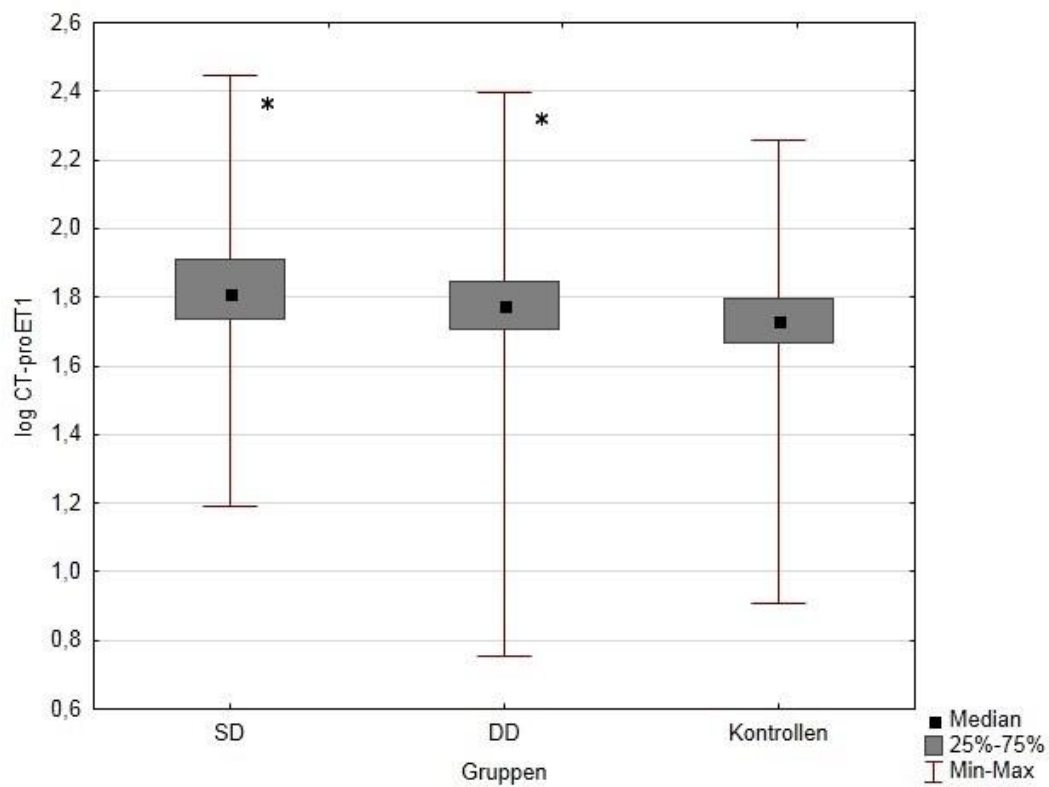


Abbildung 9: *Boxplots* der logarithmierten Serumkonzentration von CT-proET-1 für die Gruppen SD, DD und KG.

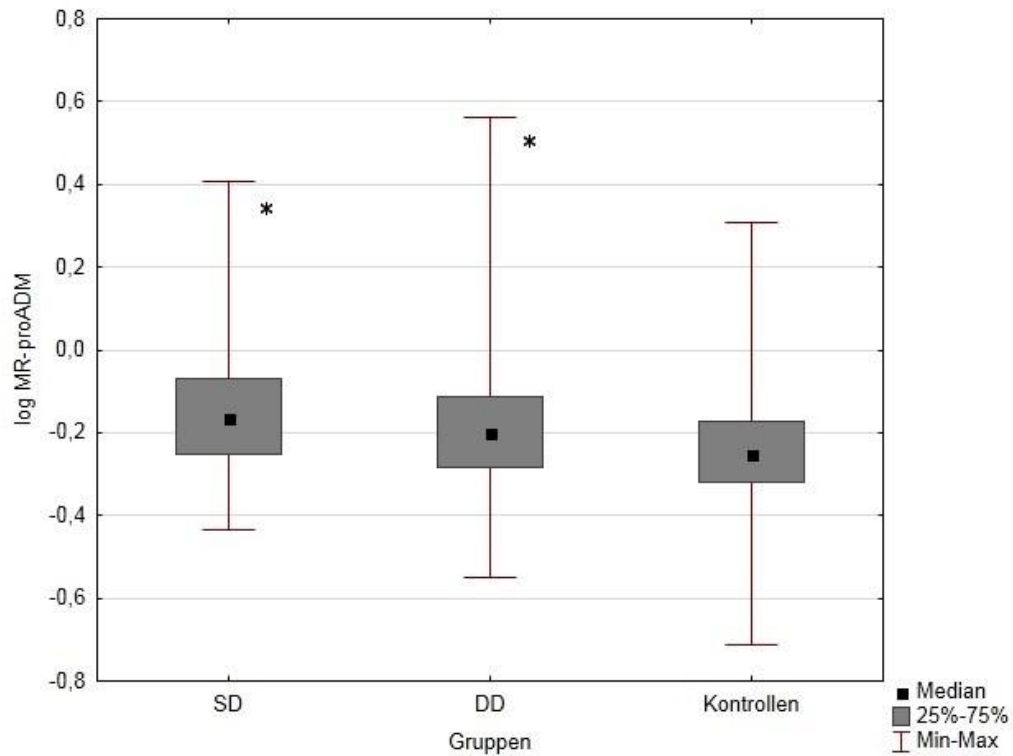


Abbildung 10: *Boxplots* der logarithmierten Serumkonzentration von MR-proADM für die Gruppen SD, DD und KG.

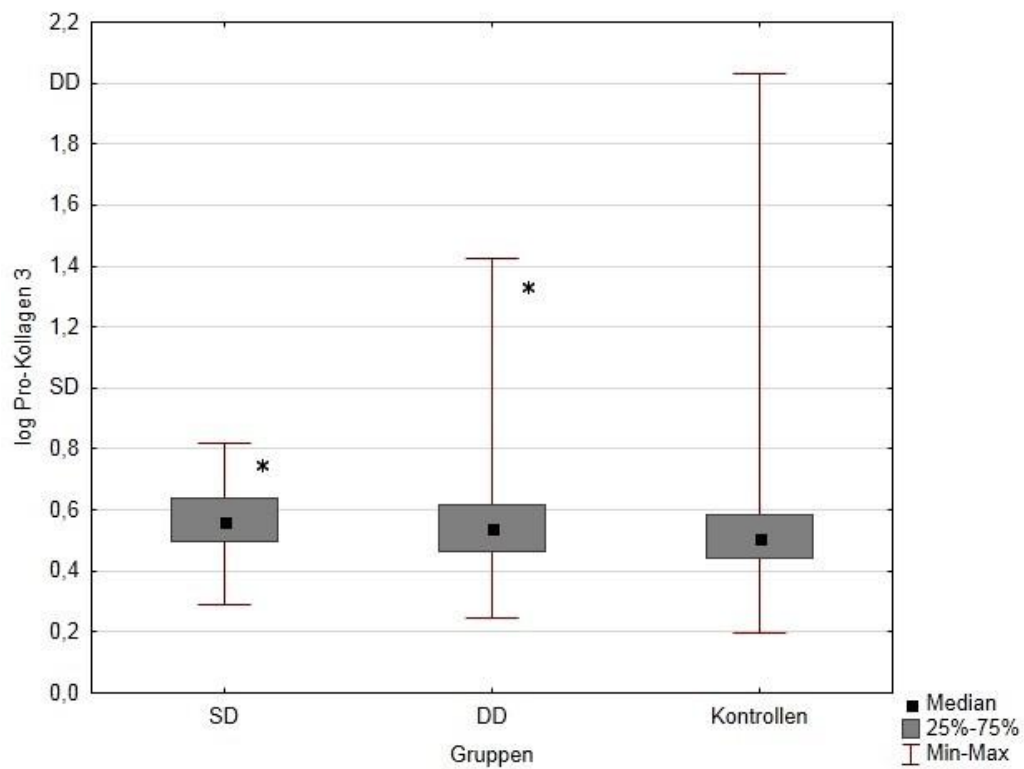


Abbildung 11: *Boxplots* der logarithmierten Serumkonzentration von Pro-Kollagen III für die Gruppen SD, DD und KG.

### **3.3 Diskriminationsfähigkeit der einzelnen Biomarker**

Es werden die ROC-Kurven eines jeden Markers betrachtet. Dies ermöglicht zunächst einen visuellen Eindruck über die Überlegenheit der Marker gegenüber einer Zufallsdiagnose.

Die Grafiken stellen hier die Diskriminationsfähigkeit zwischen einer SD oder DD und der KG dar. In den darauf folgenden Tabellen sind die korrespondierenden AUC-Werte eines jeden Markers nebst p-Wert aufgeführt. Gemeinsam mit dem Youden-Index sind die daraus abgeleiteten optimalen Schwellenwerte dargestellt. Weiterhin werden die Sensitivität und Spezifität sowie PPV und NPV bei der hier gegebenen Studienprävalenz der jeweiligen Dysfunktion innerhalb des Patientenkollektivs dargestellt. Ebenso werden die Schwellenwerte der einzelnen Marker berechnet, die im Rahmen der Diagnostik einer SD oder DD eine Sensitivität und Spezifität von 90% gewährleisten würden. Ziel dieses Vorgehens ist eine Evaluation der praktischen Anwendbarkeit der Biomarker zur zuverlässigen Detektion beziehungsweise zum Ausschluss einer ventrikulären Dysfunktion.

### 3.3.1 Fähigkeit zur Diskrimination zwischen dem Vorliegen einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion

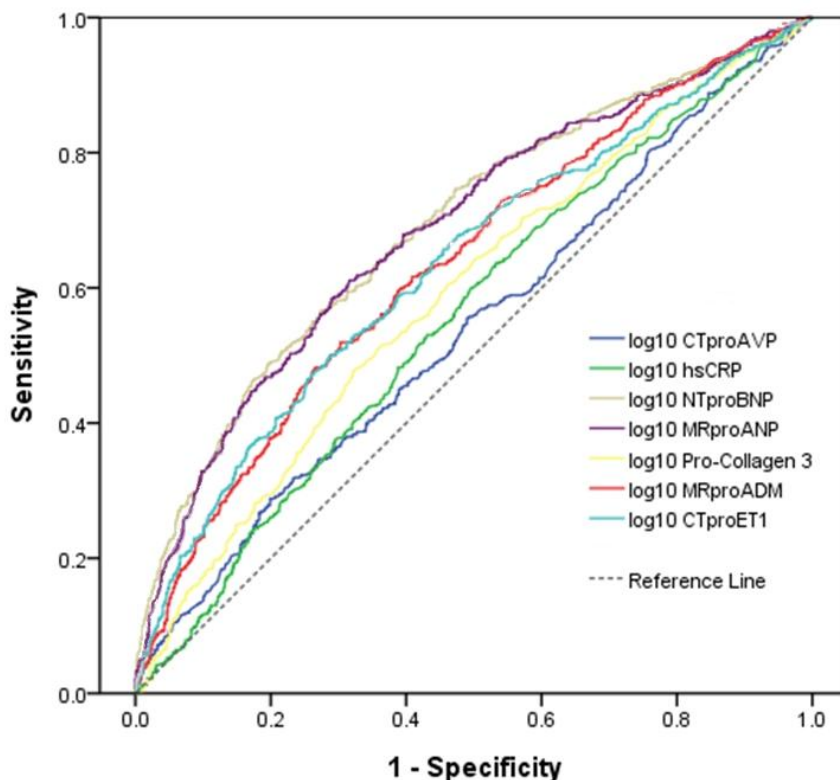


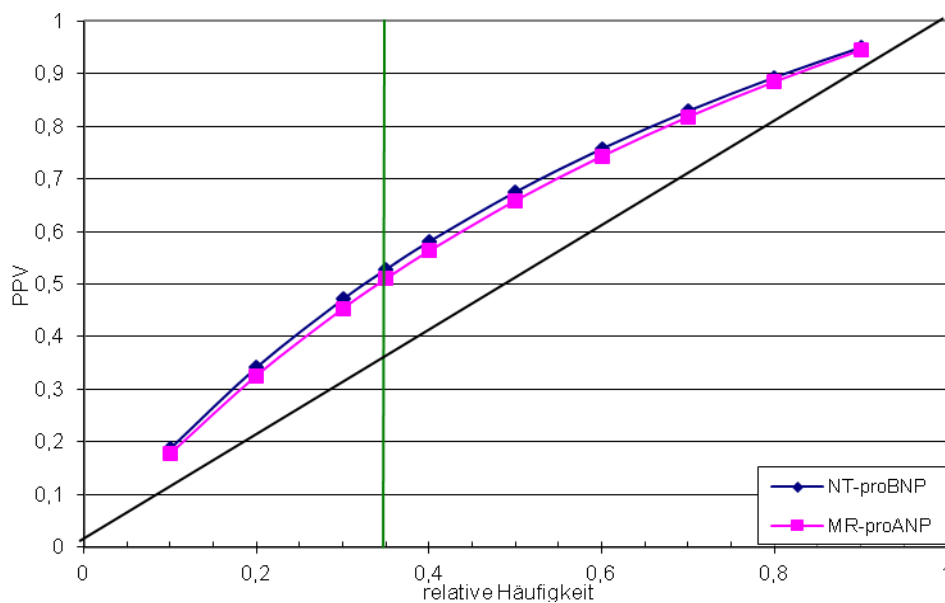
Abbildung 12: ROC-Kurven der untersuchten Biomarker bezüglich der jeweiligen Eignung, zwischen dem Vorliegen einer SD oder DD und einer normalen ventrikulären Funktion zu differenzieren.

	AUC	p	Schwellenwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
<b>CT-proAVP</b>	0,541	0,008	8,1 pmol/l	28,8	80,1
<b>hsCRP</b>	0,588	<0,001	1,57 mg/l	61,8	48,6
<b>NT-proBNP</b>	0,692	<0,001	150 pg/ml	56,5	72,8
<b>MR-proANP</b>	0,687	<0,001	106 pmol/l	61,1	68,4
<b>Pro-Kollagen 3</b>	0,591	<0,001	3,6 µg/l	47,7	67,8
<b>MR-proADM</b>	0,636	<0,001	0,658 nmol/l	48,1	73,6
<b>CT-proET-1</b>	0,634	<0,001	61 pmol/l	49,9	71,3

Tabelle 9: AUC sowie der entsprechende p-Wert der einzelnen Biomarker für die Diskrimination zwischen einer Abwesenheit und Anwesenheit einer SD oder DD.

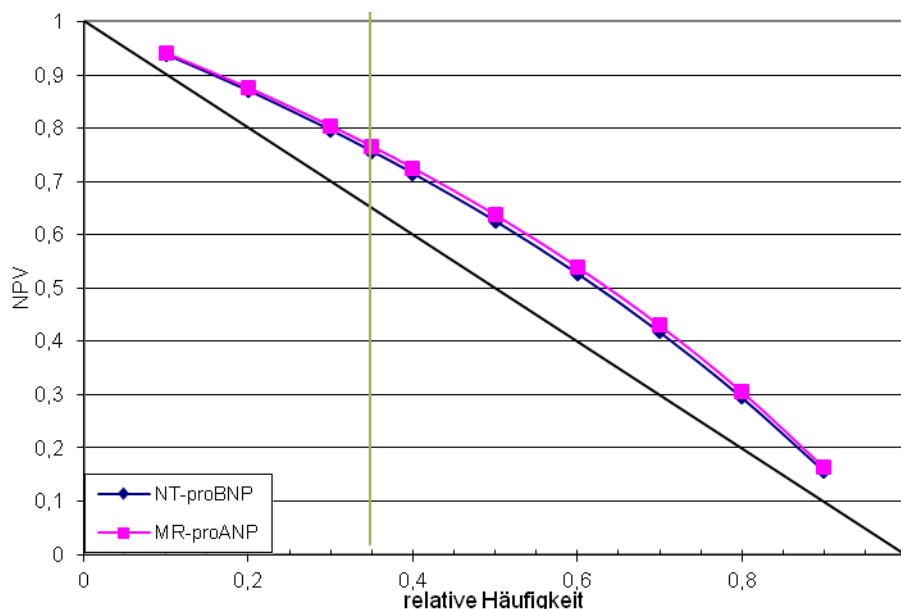
Daneben ist der durch den Youden-Index ermittelte optimale Schwellenwert sowie die korrespondierende Sensitivität und Spezifität abgebildet.

Aus den ROC-Kurven und den zugehörigen AUC-Werten lässt sich erkennen, dass alle Marker im Rahmen dieser Fragestellung einen signifikanten Informationszugewinn liefern. Der Einsatz der Marker ist folglich einer Zufallsentscheidung überlegen. Jedoch wird ebenso deutlich, dass ihre AUC teilweise nur mäßig über der Fläche einer Zufallsentscheidung (0,5) liegen. Am deutlichsten heben sich in diesem Zusammenhang NT-proBNP sowie MR-proANP mit einer AUC von 0,692 und 0,687 hervor. Bei den von dem Youden-Index abgeleiteten optimalen Schwellenwerten erreicht hier CT-proAVP die höchste Spezifität von 80,1%, die restlichen Marker zeichnen sich durch eine mäßige Sensitivität und Spezifität aus.



**Abbildung 13: Grafische Darstellung des positiv prädiktiven Wertes (PPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen SD/DD und der KG.**

Die grüne Linie markiert die Studienprävalenz der SD/DD.



**Abbildung 14: Grafische Darstellung des negativ prädiktiven Wertes (NPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen SD/DD und der KG.**

Die grüne Linie markiert die Studienprävalenz der SD/DD.

Die grafische Auftragung des NPV gegen die Häufigkeit verdeutlicht, dass dieser bei der gegebenen Prätestwahrscheinlichkeit, hier der Häufigkeit einer SD oder DD von 35%, für MR-proANP bei 51% liegt, für NT-proBNP bei 52%. Der NPV liegt für NT-proBNP und MR-proANP bei 76%.

	Schwellenwert Sensitivität 90%	korresp. Spezifität (%)	Schwellenwert Spezifität 90%	korresp. Sensitivität (%)
<b>CT-proAVP</b>	1,88 pmol/l	13	12,2 pmol/l	14
<b>hsCRP</b>	0,59 mg/l	13	7,9 mg/l	12
<b>NT-proBNP</b>	43 pg/ml	23	322 pg/ml	33
<b>MR-proANP</b>	57 pmol/l	21	158 pmol/l	33
<b>Pro-Kollagen 3</b>	2,6 µg/l	17	4,7 µg/l	17
<b>MR-proADM</b>	0,46 nmol/l	20	0,81 nmol/l	23
<b>CT-proET-1</b>	43 pmol/l	16	74 pmol/l	24

**Tabelle 10: Schwellenwerte sowie die korrespondierende Sensitivität/Spezifität der Biomarker bei einer gewählten Spezifität/Sensitivität von 90%.**

Errechnet man aus den gegebenen Daten Schwellenwerte, die eine verlässlichere Ausschlussdiagnostik oder Diagnosebestätigung in Form einer hohen Sensitivität oder Spezifität gewährleisten würden, ergeben sich zunächst sehr niedrige Konzentrationen der Biomarker zur Gewährleistung einer Sensitivität von 90%. Die Serumkonzentrationen für

eine Spezifität von 90% erscheinen relativ hoch angesetzt, so dass ein großer Graubereich zwischen diesen Schwellenwerten entsteht. Ebenso wird deutlich, dass die jeweils korrespondierenden Sensitivitäten und Spezifitäten der Marker im Rahmen dieser Berechnungen extrem niedrig ausfallen.

### 3.3.2 Fähigkeit zur Diskrimination zwischen dem Vorliegen einer systolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion

Dieser Abschnitt stellt analog zum vorangegangenen Teil die Eignung der einzelnen Marker zur Differenzierung zwischen einer SD und einer normalen ventrikulären Funktion dar.

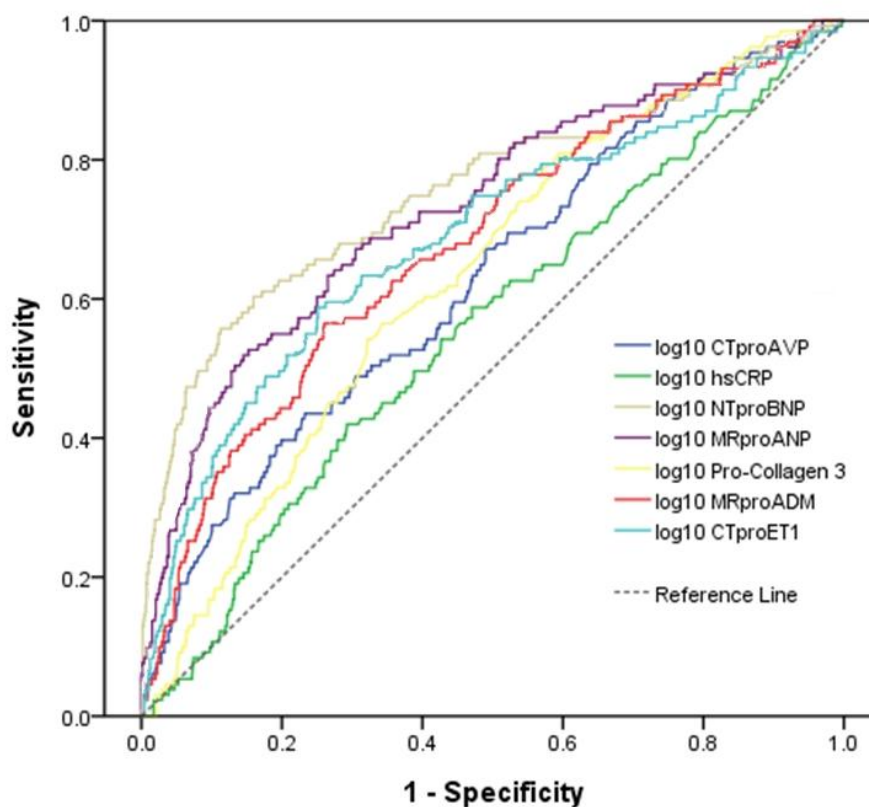


Abbildung 15: ROC-Kurven der untersuchten Biomarker bezüglich der jeweiligen Eignung, zwischen einer SD und einer normalen ventrikulären Funktion zu differenzieren.

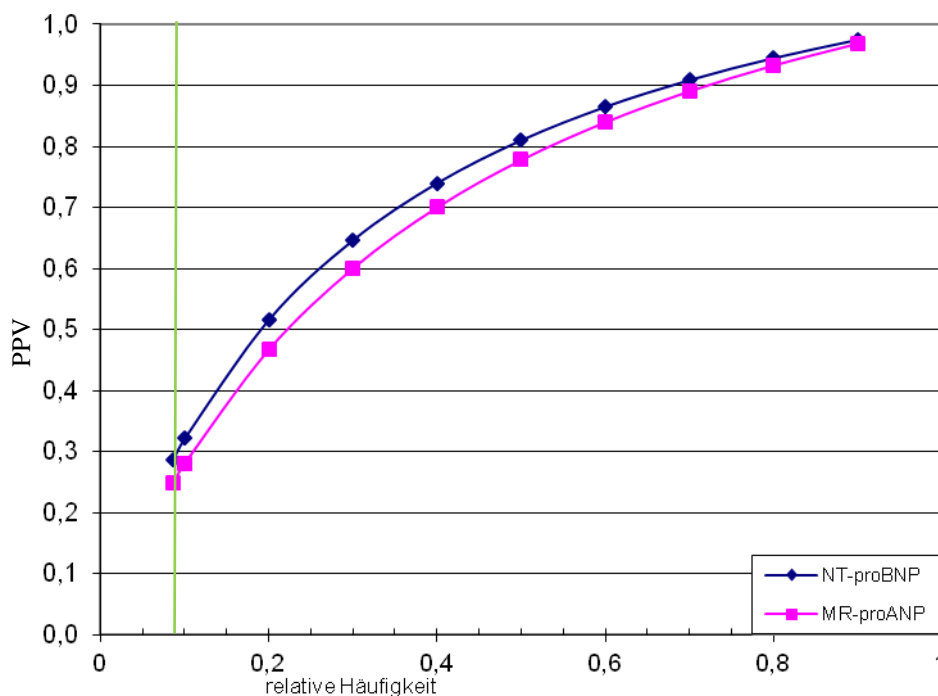


	AUC	p	Schwellenwert	Sensitivität(%)	Spezifität(%)
<b>CT-proAVP</b>	0,630	<0,001	7,5 pmol/l	43,5	76,7
<b>hsCRP</b>	0,558	0,032	3,19 mg/l	42,0	70,7
<b>NT-proBNP</b>	0,756	<0,001	246 pg/ml	58,0	86,4
<b>MR-proANP</b>	0,731	<0,001	140 pmol/l	52,3	85,1
<b>Pro-Kollagen 3</b>	0,634	<0,001	3,55 µg/l	56,5	65,8
<b>MR-proADM</b>	0,679	<0,001	0,660 nmol/l	56,5	74,0
<b>CT-proET-1</b>	0,688	<0,001	62 pmol/l	58,8	74,9

**Tabelle 11: AUC sowie der entsprechende p-Wert der einzelnen Biomarker für die Diskrimination zwischen einer Abwesenheit und Anwesenheit einer SD.**

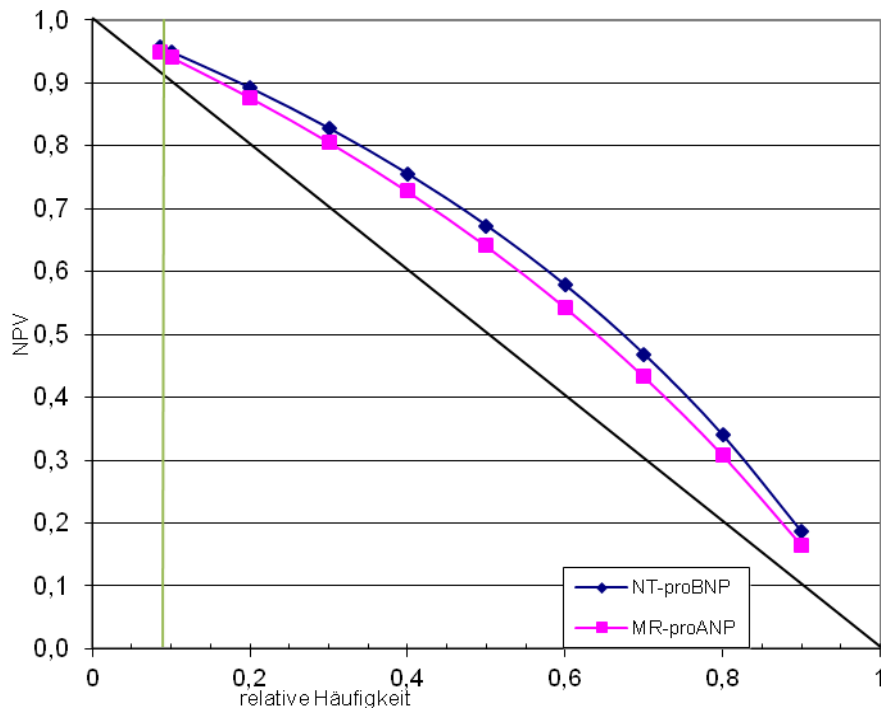
Daneben ist der durch den Youden-Index ermittelte optimale Schwellenwert sowie die korrespondierende Sensitivität und Spezifität abgebildet.

Aus der abgebildeten ROC-Kurve lässt sich erkennen, dass die Kurven der Biomarker inhomogen verlaufen. Insgesamt finden sich im Vergleich zur Detektion einer SD oder DD größere AUC, die von NT-proBNP liegt bei 0,756, bei MR-proANP findet sich eine Fläche von 0,731. Wie sich bereits aus der ROC-Kurve erkennen ließ, liegen die Schwellenwerte nach dem Youden-Index tendenziell eher in Bereichen mit hoher Spezifität. Für NT-proBNP und MR-proANP liegt die Spezifität über 85%.



**Abbildung 16: Grafische Darstellung des positiv prädiktiven Wertes (PPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen SD und der KG.**

Die grüne Linie markiert die Studienprävalenz der SD.



**Abbildung 17: Grafische Darstellung des negativ prädiktiven Wertes (NPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen SD und der KG.**

Die grüne Linie markiert die Studienprävalenz der SD.

Basierend auf der in unserem Patientenkollektiv vorherrschenden Häufigkeit einer SD von 8,6% lässt sich für NT-proBNP bei einem *Cut-off*-Wert von 246 pg/ml ein PPV von etwa 29% errechnen. Für MR-proANP liegt dieser bei einem nach dem Prinzip des Youden – Index errechneten optimalen *Cut-off*-Wert von 140 pmol/l bei 25%. Der NPV hingegen liegt bei der gegebenen Häufigkeit für NT-proBNP bei 96%, bei MR-proANP bei 95%.

	Schwellenwert Sensitivität 90%	korresp. Spezifität (%)	Schwellenwert Spezifität 90%	korresp. Sensitivität (%)
<b>CT-proAVP</b>	2,36 pmol/l	22	12,2 pmol/l	26
<b>hsCRP</b>	0,56 mg/l	12	7,9 mg/l	10
<b>NT-proBNP</b>	40 pg/ml	19	322 pg/ml	52
<b>MR-proANP</b>	62 pmol/l	27	159 pmol/l	44
<b>Pro-Kollagen 3</b>	2,7 µg/l	22	4,7 µg/l	17
<b>MR-proADM</b>	0,41 nmol/l	24	0,81 nmol/l	31
<b>CT-proET-1</b>	44 pmol/l	17	74 pmol/l	34

**Tabelle 12: Schwellenwerte sowie die korrespondierende Sensitivität/Spezifität der Biomarker bei einer gewählten Spezifität/Sensitivität von 90%.**

Bei der Berechnung der Schwellenwerte, die eine Sensitivität von 90% gewährleisten würden, wird deutlich, dass dazu sehr niedrige Serumkonzentrationen benötigt würden. Diese liegen noch in den gebräuchlichen Referenzbereichen gesunder Erwachsener. Die Schwellenwerte zur Gewährleistung einer Spezifität von 90% sind relativ hoch angesetzt. So liegen die Werte mit Ausnahme von NT-proBNP deutlich über den median ermittelten Konzentrationen der Marker in der SD- und DD-Gruppe. Weiterhin ist die an eine Sensitivität von 90% gekoppelte Spezifität bei allen Markern extrem niedrig. Wird eine Spezifität von 90% gewünscht, ergeben sich mit Ausnahme von NT-proBNP und MR-proANP sehr niedrige korrespondierende Sensitivitäten.

### 3.3.3 Fähigkeit zur Diskrimination zwischen dem Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion

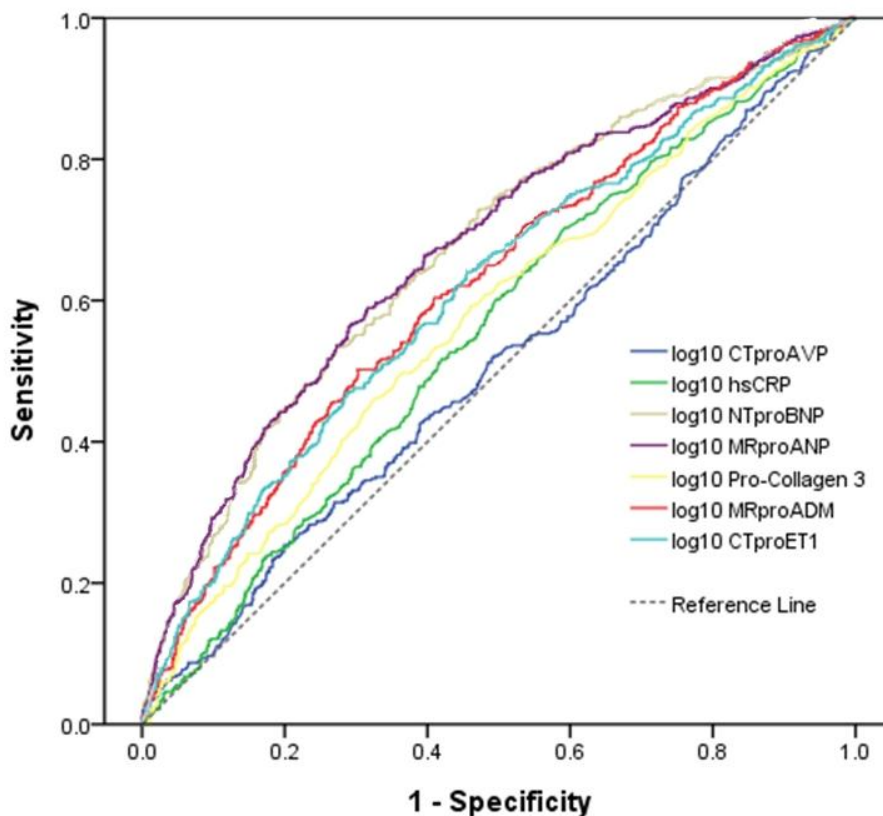


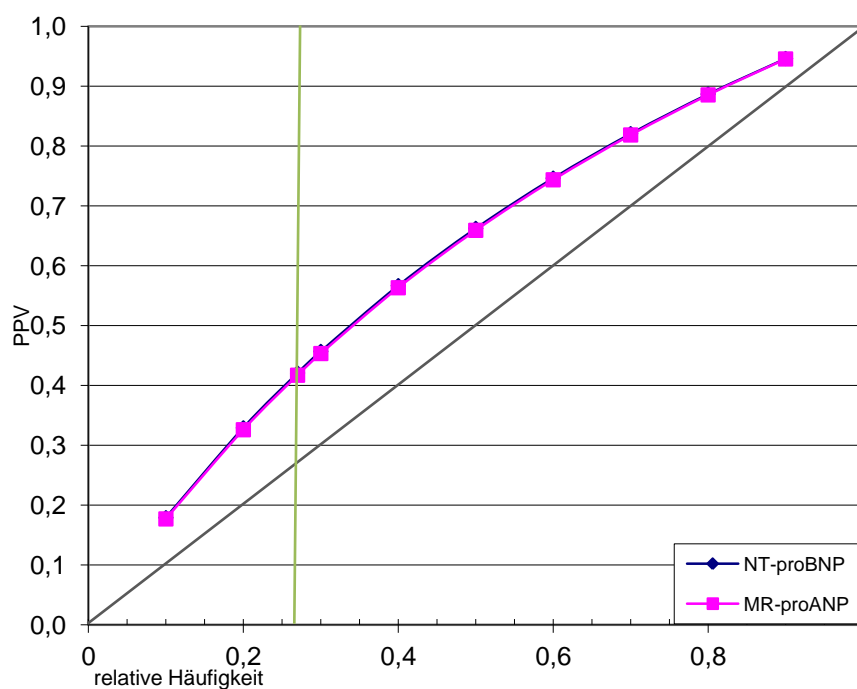
Abbildung 18: ROC-Kurven der untersuchten Biomarker bezüglich der jeweiligen Eignung, zwischen einer DD und normaler ventrikulärer Funktion zu differenzieren.

	AUC	p	Schwellenwert	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
<b>CT-proAVP</b>	0,513	0,456	8,1 pmol/l	25,4	80,1
<b>hsCRP</b>	0,558	0,001	1,25 mg/l	70,0	41
<b>NT-proBNP</b>	0,671	<0,001	246 pg/ml	53,4	72,8
<b>MR-proANP</b>	0,673	<0,001	140 pmol/l	56,5	70,8
<b>Pro-Kollagen 3</b>	0,578	<0,001	3,57 µg/l	46,9	66,5
<b>MR-proADM</b>	0,622	<0,001	0,638 nmol/l	50,2	69,7
<b>CT-proET-1</b>	0,616	<0,001	55 pmol/l	64,0	54,5

**Tabelle 13: AUC sowie der entsprechende p-Wert der einzelnen Biomarker für die Diskrimination zwischen einer Abwesenheit und Anwesenheit einer DD.**

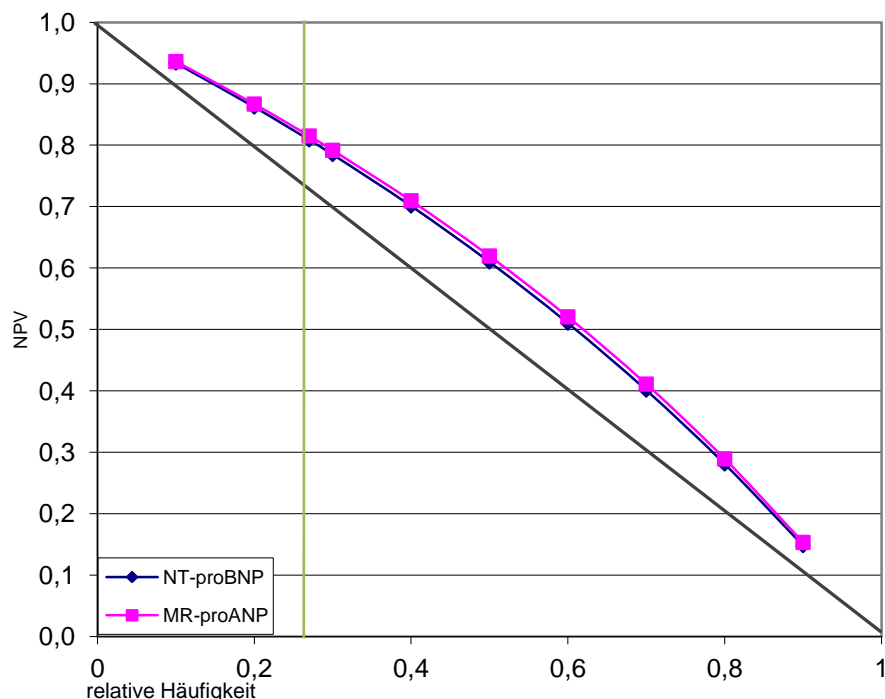
Daneben ist der durch den Youden-Index ermittelte optimale Schwellenwert sowie die korrespondierende Sensitivität und Spezifität abgebildet.

Die hier dargestellten ROC-Kurven liegen, mit Ausnahme von CT-proAVP, in allen Bereichen über der Referenzlinie und sind somit einer Zufallsentscheidung überlegen. Die entsprechenden AUC liegen für CT-proAVP, Pro-Kollagen III und hsCRP unter 0,6, bei den restlichen Markern zwischen 0,6 und 0,7. Die größten Flächen weisen NT-proBNP und MR-proANP mit etwa 0,67 auf. Die daraus abgeleiteten optimalen *Cut-Off*-Werte zeichnen sich bezüglich der korrespondierenden Sensitivität und Spezifität hier durch nur mäßige bis schlechte Werte aus.



**Abbildung 19: Grafische Darstellung des positiv prädiktiven Wertes (PPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen DD und der KG.**

Die grüne Linie markiert die Studienprävalenz der DD.



**Abbildung 20: Grafische Darstellung des negativ prädiktiven Wertes (NPV) von NT-proBNP und MR-proANP in Abhängigkeit von der Prävalenz bei Betrachtung der Gruppen DD und der KG.**

Die grüne Linie markiert die Studienprävalenz der DD.

Bei der hier vorliegenden Häufigkeit einer DD von 27% zeichnen sich NT-proBNP und MR-proANP durch PPV von etwa 42% und NPV von etwa 81% aus.

	Schwellenwert Sensitivität 90%	korresp. Spezifität (%)	Schwellenwert Spezifität 90%	korresp. Sensitivität (%)
<b>CT-proAVP</b>	1,80 pmol/l	12	12,2 pmol/l	10
<b>hsCRP</b>	0,60 mg/l	13	7,9 mg/l	12
<b>NT-proBNP</b>	43 pg/ml	0	322 pg/ml	27
<b>MR-proANP</b>	56 pmol/l	0	158 pmol/l	29
<b>Pro-Kollagen 3</b>	2,5 µg/l	2	4,7 µg/l	17
<b>MR-proADM</b>	0,46 nmol/l	19	0,81 nmol/l	21
<b>CT-proET-1</b>	43 pmol/l	0	74 pmol/l	20

**Tabelle 14: Schwellenwerte sowie die korrespondierende Spezifität/Sensitivität der Biomarker bei einer gewählten Sensitivität/Spezifität von 90%.**

Ähnlich wie bei den Modellen zur Detektion einer SD beziehungsweise einer SD oder DD wird bei Betrachtung der errechneten Schwellenwerte zur Gewährleistung einer hohen Sensitivität deutlich, dass die benötigten Konzentrationen der einzelnen Marker hier sehr niedrig wären. Ebenso sind sie mit einer sehr niedrigen korrespondierenden Spezifität

vergesellschaftet. In allen Fällen liegen die berechneten Werte unter den medianen Biomarkerkonzentrationen der Kontrollprobanden, also derer mit normaler ventrikulärer Funktion. Ebenso zeichnet sich die Berechnung der Schwellenwerte für eine Spezifität von 90% durch recht hohe Serumkonzentrationen der jeweiligen Biomarker aus. Auch hier ergeben sich niedrige korrespondierende Sensitivitäten.

### **3.4 Multivariate logistische Regressionsanalyse**

In diesem Abschnitt wird der additive diagnostische Nutzen der Biomarker im Vergleich zur alleinigen Anwendung der Variablenblöcke aus etablierten Prädiktoren einer ventrikulären Dysfunktion untersucht. Letztere simulieren dabei die normale klinische Herangehensweise mittels weithin verfügbarer und erfasster Standardparameter. Die jeweils in den Blöcken zusammengefassten Variablen wurden zunächst nach klinischer Sinnhaftigkeit ausgewählt und sind hier in einem ersten Schritt unabhängig von der Signifikanz ihres Informationszugewinns in das Modell eingegangen. Anschließend wurden die Blöcke in einem weiteren Schritt auf die Parameter beschränkt, für die zuvor ein signifikanter Einfluss auf die Prädiktion nachgewiesen werden konnte.

Die Eignung, eine Dysfunktion von normaler Ventrikelfunktion zu differenzieren, wurde in den verschiedenen Schritten mittels ROC-Kurven dargestellt. Zunächst wurde Block 1 (anamnestische und demographische Variablen) beurteilt, anschließend die Kombination von Block 1 und 2 (Variablen der klinischen Untersuchungen). In einem weiteren Schritt wurde die diagnostische Wertigkeit der Kombination der Blöcke 1, 2 und 3 (Routinelaborparameter) betrachtet. Dargestellt sind hier nur die Blöcke mit den selektierten, signifikant prädiktiven Variablen. Danach wurden die Biomarker, die jeweils in das Modell eingegangen sind, in Form von Variablen hinzugefügt, um deren zusätzlichen Nutzen zu evaluieren. Es folgt die Darstellung der berechneten AUC sowie der ermittelten Konfidenzintervalle.

In diesem Modell wurden als Biomarker nur NT-proBNP und MR-proANP in die weiteren Analysen einbezogen. Ausschlaggebend dafür war die Beobachtung, dass nur diese Marker als unabhängig und signifikant prädiktiv für die betrachteten Erkrankungen zu werten waren. Bei den restlichen Markern erschien nach Korrektur für die übrigen drei Blöcke aus anderen Parametern eine Beeinflussung durch Intermediärvariablen wahrscheinlich, so dass sie nicht als unabhängig prädiktiv zu sehen sind. Weiterhin wurde festgestellt, dass

die gemessene AUC bei den ROC-Analysen für die übrigen Biomarker häufig nahe an 0,5 lag, so dass auf eine Berücksichtigung verzichtet wurde.

### 3.4.1 Blockweise Analyse der Diskriminationsfähigkeit zwischen einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion

Um zu evaluieren, wie groß in diesem Modell der additive Nutzen der einzelnen Marker ist, wurden den Blöcken 1-3 im Folgenden schrittweise die Biomarker hinzugefügt, die in den vorangegangenen Analysen als unabhängig prädiktiv identifiziert werden konnten. Auch ist berücksichtigt worden, ob sie in dem blockweisen Modell aus nicht-signifikanten Variablen einen Zuwachs an AUC generieren konnten. Es wurden nach absteigender Signifikanz zunächst NT-proBNP und anschließend MR-proANP den Blöcken 1-3 hinzugefügt und in dieser Kombination als ROC-Kurve dargestellt, um die Qualität des Modells zu überprüfen.

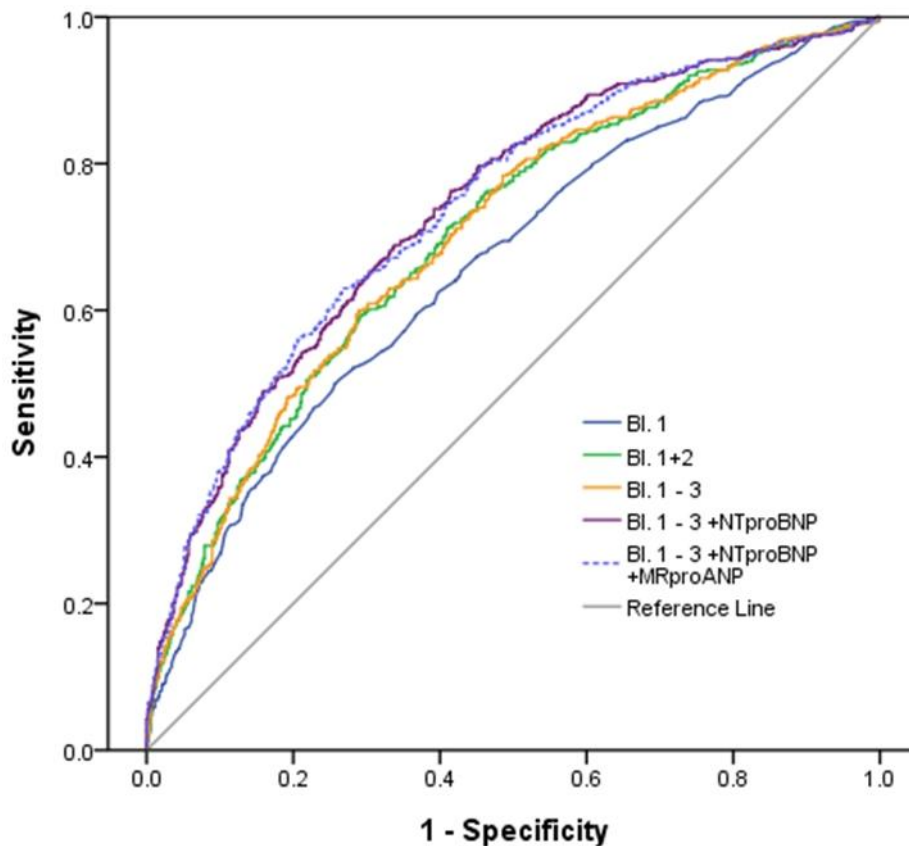


Abbildung 21: ROC-Kurven für die jeweiligen Kombinationen aus Variablenblöcken und den einzelnen Biomarkern bezüglich der Eignung zwischen einer Dysfunktion (SD oder DD) und einer normalen ventrikulären Funktion zu diskriminieren.

Anamnese	Untersuchung	Labor	Biomarker
Alter	Framingham-Punkte	Harnsäure	NT-proBNP
Vorhofflimmern	Herzfrequenz		MR-proANP
Diabetes mellitus	Blutdruck (systolisch)		
Hypertonus	Blutdruck (diastolisch)		
KHK	BMI		

**Tabelle 15: Darstellung der Variablen, die im Modell SD/DD vs. KG signifikant prädiktiv waren und im Rahmen dieser Fragestellung für die abschließende Analyse verwendet wurden.**

Blöcke	AUC	Konfidenzintervall		p
		untere Grenze	obere Grenze	
<b>1</b>	0,661	0,632	0,690	<0,01
<b>1 + 2</b>	0,701	0,674	0,729	<0,01
<b>1 + 2 + 3</b>	0,704	0,676	0,731	<0,01
<b>1 + 2 + 3 + NT-proBNP</b>	0,738	0,712	0,765	<0,01
<b>1 + 2 + 3 + NT-proBNP + MR-proANP</b>	0,738	0,712	0,765	<0,01

**Tabelle 16: AUC der jeweiligen Variablenblöcke sowie der Kombination aus Markern im Rahmen der Diskriminationsfähigkeit zwischen einer normalen Ventrikelfunktion und einer SD oder DD.**

Eine Betrachtung der hier entstandenen ROC-Kurven und der korrespondierenden AUC verdeutlicht, dass die alleinige Berücksichtigung des Anamnese-Blocks eine Kurve mit einer AUC von 0,661 ergibt. Bei einer Kombination mit Block 2 zeigt sich ein mäßiger weiterer Anstieg der AUC auf 0,701. Wird Block 3 der Analyse hinzugefügt, ergibt sich dagegen nur noch ein marginaler Anstieg der AUC. Die zusätzliche schrittweise Einbeziehung der Marker NT-proBNP und MR-proANP führt wiederum zu einem nennenswerten Zugewinn an AUC bis auf 0,738, wobei dieser Zugewinn offenbar maßgeblich durch NT-proBNP erzielt wird (s. Tabelle 16). Angesichts der schrittweisen Berechnung der AUC wird deutlich, dass die konventionellen Parameter (Blöcke 1 - 3) verglichen mit der diagnostischen Trennschärfe in den Fragestellungen SD vs. KG und DD vs. KG hier die niedrigsten AUC generieren (0,704). Im Rahmen dieser Fragestellung ergibt sich des Weiteren der insgesamt größte Zuwachs an AUC durch zusätzliche Verwendung der Biomarker (+ 0,034). Gleichzeitig wird deutlich, dass die verwendeten Befunde der körperlichen Untersuchung einen hohen Stellenwert zu haben scheinen (+ 0,040).



### 3.4.2 Blockweise Analyse der Diskriminationsfähigkeit zwischen einer systolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion

Im folgenden Abschnitt erfolgt analog zum vorangegangenen Abschnitt eine Darstellung der Fähigkeit der verschiedenen Kombinationen aus Blöcken und Markern zur Differenzierung zwischen einer SD und normaler ventrikulärer Funktion. In diese Analyse ist unter Berücksichtigung der zuvor durchgeführten Berechnungen NT-proBNP als einziger Biomarker einbezogen worden. Die zusätzliche Berücksichtigung von MR-proANP ergab keinen weiteren signifikanten Zugewinn an AUC, so dass auf eine Integration in das Modell verzichtet wurde.

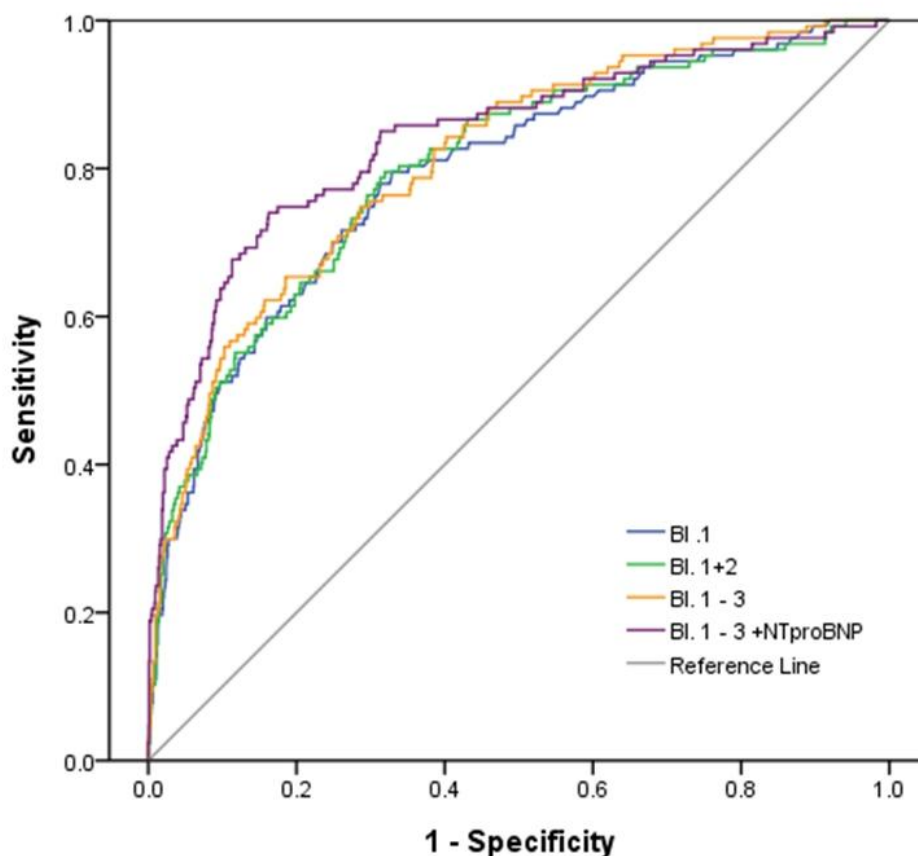


Abbildung 22: ROC-Kurven für die jeweiligen Kombinationen aus Variablenblöcken sowie NT-proBNP bezüglich der jeweiligen Eignung zwischen einer SD und der KG zu diskriminieren.

Anamnese	Untersuchung	Labor	Biomarker
Alter	Blutdruck (diastolisch)	Kalium	NT-proBNP
Geschlecht	BMI	Harnsäure	
Vorhofflimmern			
Diabetes mellitus			
Hyperlipidämie			
Hyperurikämie			
KHK			
Myokardinfarkt			

**Tabelle 17: Darstellung der Variablen, die im Modell SD vs. KG signifikant prädiktiv waren und im Rahmen dieser Fragestellung für die abschließende Analyse verwendet wurden.**

Blöcke	AUC	Konfidenzintervall		p
		untere Grenze	obere Grenze	
<b>1</b>	0,795	0,750	0,837	<0,01
<b>1 + 2</b>	0,800	0,757	0,843	<0,01
<b>1 + 2 + 3</b>	0,810	0,770	0,851	<0,01
<b>1 + 2 + 3 + NT-proBNP</b>	0,840	0,798	0,881	<0,01

**Tabelle 18: AUC der einzelnen Variablenblöcke sowie NT-proBNP im Rahmen der Diskriminationsfähigkeit zwischen der KG und einer SD. Dargestellt sind die einzelnen Kombinationen aus den Blöcken und dem Biomarker sowie die entsprechende AUC.**

Bemerkenswert ist, dass bereits die rein anamnestisch erhobenen Informationen eine recht gute Diskrimination erlauben.

Durch die zusätzliche Berücksichtigung der weiteren Blöcke kommt es zu geringen Verbesserungen der AUC, fügt man NT-proBNP hinzu, liegt die AUC maximal bei 0,840. Gleichzeitig ist eine unterschiedlich gute diagnostische Trennschärfe der einzelnen Kombinationen aus Variablen zu erkennen, da die Kurven sich in mehreren Bereichen überschneiden (s. Abb. 22). Betrachtet man den additiven Nutzen bedingt durch NT-proBNP, zeigt sich im Vergleich zu der Fragestellung SD/DD vs. KG ein geringerer Zuwachs der AUC durch Biomarker (+ 0,030), es wird jedoch insgesamt die höchste diagnostische Trennschärfe erreicht (s. Tabelle 18). Ausschlaggebend dafür ist die hohe AUC des anamnestischen Blocks zur Detektion einer SD.

### 3.4.3 Blockweise Analyse der Diskriminationsfähigkeit zwischen einer diastolischen Dysfunktion und einer normalen ventrikulären Funktion

Auch im Modell zur Beurteilung der Diskriminationsfähigkeit zwischen einer DD und einer normalen ventrikulären Funktion lieferten nur die natriuretischen Peptide einen signifikanten Beitrag. Daher wurden hier nach absteigender Signifikanz nur noch MR-proANP und anschließend NT-proBNP einbezogen.

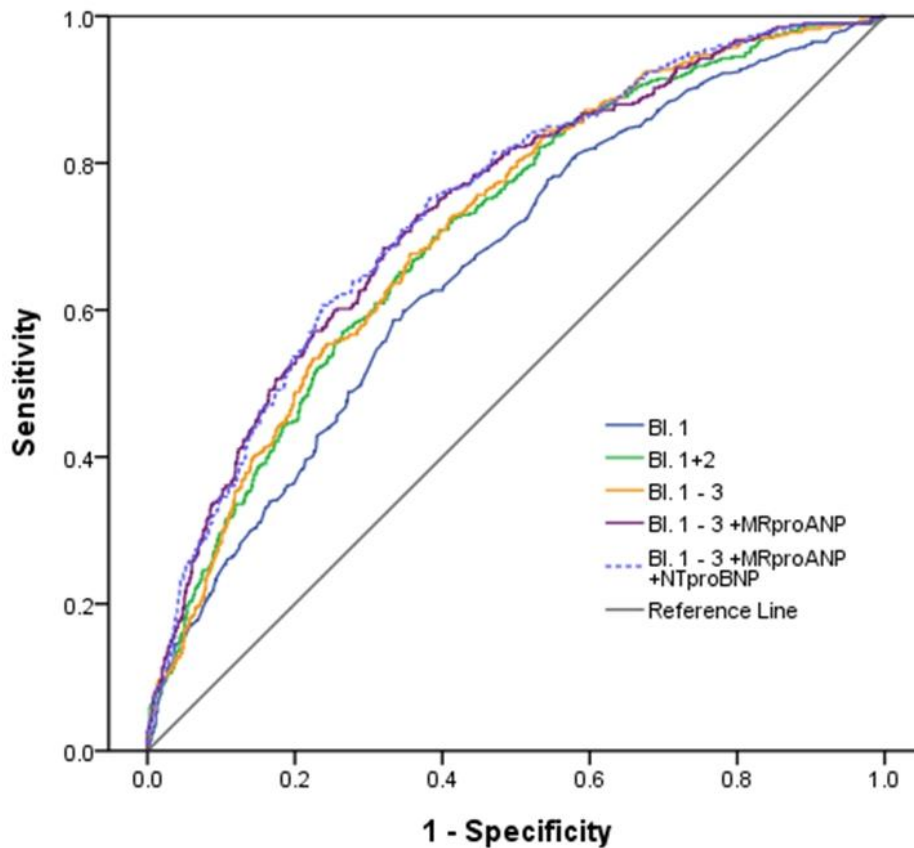


Abbildung 23: ROC-Kurven für die jeweiligen Kombinationen aus Variablenblöcken sowie der berücksichtigten Biomarker bezüglich der jeweiligen Eignung zwischen einer DD und der KG zu diskriminieren.

Anamnese	Untersuchung	Labor	Biomarker
Alter	Framingham-Punkte	Harnsäure	MR-proANP
Geschlecht	Herzfrequenz	GFR	NT-proBNP
Vorhofflimmern	Blutdruck (systolisch)		
Diabetes mellitus	Blutdruck (diastolisch)		
Hypertonus	BMI		
KHK			

**Tabelle 19: Darstellung der Variablen, die im Modell DD vs. KG als signifikant prädiktiv gewertet wurden und im Rahmen dieser Fragestellung für die abschließende Analyse verwendet wurden.**

Blöcke	AUC	Konfidenzintervall		p
		untere Grenze	obere Grenze	
<b>1</b>	0,662	0,630	0,693	<0,01
<b>1 + 2</b>	0,709	0,679	0,738	<0,01
<b>1 + 2 + 3</b>	0,715	0,686	0,744	<0,01
<b>1 + 2 + 3 + MR-proANP</b>	0,736	0,707	0,765	<0,01
<b>1 + 2 + 3 + MR-proANP + NT-proBNP</b>	0,741	0,713	0,769	<0,01

**Tabelle 20: AUC der einzelnen Variablenblöcke sowie der kombinierten Marker im Rahmen der Diskriminationsfähigkeit zwischen der KG und einer DD.**

Dargestellt sind die einzelnen Kombinationen aus den Blöcken sowie die entsprechende AUC.

Die ROC-Analysen in Bezug auf die Diskriminationsfähigkeit zwischen einer DD und normaler ventrikulärer Funktion zeichnen sich durch einen homogenen Verlauf mit AUC zwischen 0,662 und 0,741 aus. Bei Betrachtung aller Blöcke sowie der kombinierten zwei Biomarker fallen im Vergleich zur diagnostischen Trennschärfe bei dem Modell SD vs. KG insgesamt kleinere AUC von maximal 0,741 auf. Weiterhin ist die größtmögliche AUC nur minimal höher als im Rahmen der Fragestellung SD/DD vs. KG (0,741 vs. 0,738).

Eine zusätzliche Einbeziehung von NT-proBNP kann im Vergleich zu einer alleinigen Kombination der Blöcke 1 - 3 mit MR-proANP nur einen marginalen Zuwachs an AUC erzielen (0,741 vs. 0,736).

NT-proBNP scheint hier neben MR-proANP nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Der insgesamt durch die Biomarker generierte Zuwachs an AUC ist verglichen mit den übrigen Fragestellungen hier am geringsten (+ 0,026).

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht sieben Biomarker (NT-proBNP, MR-proANP, hsCRP, CT-proAVP, CT-pro-ET-1, MR-proADM und Pro-Kollagen III) hinsichtlich ihrer Eignung zur Detektion oder zum Ausschluss einer echokardiographisch relevanten SD oder DD in einem kardiovaskulären Risikokollektiv. Neben der separaten Untersuchung eines jeden Biomarkers soll in dieser Arbeit insbesondere evaluiert werden, inwiefern durch eine Kombination mehrerer Biomarker eine Steigerung der diagnostischen Trennschärfe im Vergleich zu etablierten klinischen Parametern erreicht werden kann. Im Idealfall wäre das so generierte Modell in der Lage, durch die zusätzliche Berücksichtigung der Biomarker eine reproduzierbare Steigerung der Sensitivität und Spezifität gegenüber den etablierten Parametern zu gewährleisten und somit den diagnostischen Algorithmus zu verbessern.

In unserer Studie zeigt sich, wie im Folgenden diskutiert, dass die von uns untersuchten Marker eine mäßige Diskriminationsfähigkeit besitzen, eine Kombination der Marker eine marginale Verbesserung bringt und dass der Zusatznutzen zu etablierten klinischen Parametern gering ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen hier bewertet und in den bisherigen Wissensstand der Forschung zu diesem Thema eingeordnet werden.

### 4.1 Patientenkollektiv

Um ein möglichst typisches Kollektiv von kardiovaskulären Risikopatienten zu untersuchen, wurden für die hier durchgeführte Analyse Teilnehmer der multizentrischen Kohortenstudie „Prävalenz und Verlauf der diastolischen Dysfunktion und der diastolischen Herzinsuffizienz“ (Diast-CHF) untersucht. Einschlusskriterien waren das Vorliegen mindestens eines Risikofaktors für die Entwicklung einer CHI oder eine bereits diagnostizierte CHI. Ziel dieses Vorgehens war es, ein Kollektiv zu wählen, bei dem bei entsprechenden Beschwerden eine HI differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden muss und damit der Einsatz eines Multimarker-Konzeptes infrage kommt und sinnvoll erscheint.

Um zu beurteilen, ob durch die angewendete Methode eine aussagekräftige Auswahl von Patienten getroffen wurde, werden im Folgenden die Charakteristika unseres Kollektivs mit denen ähnlicher Studien verglichen. Velagaleti et al. (2010) untersuchten mit ihrer Studie eine Multimarker-Strategie zur Prädiktion der Inzidenz von CHI. Das durchschnittliche Alter lag dabei zwischen 59 (Männer) und 58 (Frauen) Jahren. Der

Anteil der Probanden mit weiblichem Geschlecht wird mit 54 % angegeben. In einer ähnlichen Untersuchung von Smith et al. (2010) wurde beurteilt, inwiefern die Kombination aus klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren und sechs Biomarkern Hinweise auf die Neuinzidenz einer CHI oder eines VHF geben können (Smith et al. 2010). Insbesondere hinsichtlich der Auswahl der Biomarker, aber auch durch die Kombination mit anamnestischen und klinischen Daten weist diese Studie starke Ähnlichkeiten zu der von uns durchgeführten Untersuchung auf. Das dabei untersuchte Kollektiv aus der *Malmö Diet and Cancer Study* bestand aus 5187 Teilnehmern mit einem mittleren Alter von 58 Jahren. Der Anteil männlicher Studienteilnehmer wird mit 41% angegeben.

Unsere Probanden weisen mit einem mittleren Alter von 69 Jahren in den beiden Gruppen mit ventrikulärer Dysfunktion und 66 Jahren bei den Kontrollen ein deutlich höheres Alter als in den besagten Studien auf. Während unsere KG mit 47% weiblichen Probanden noch ein relativ ausgewogenes Geschlechterverhältnis aufweist, zeigen sich in der Gruppe mit DD (59% weibliche Probanden) und der SD-Gruppe (21% weibliche Probanden) auffällige Ungleichgewichte. Da bei einer SHI üblicherweise das männliche, bei einer DHI das weibliche Geschlecht überwiegt, ist unsere Kohorte in dieser Hinsicht als durchaus typisch zu bewerten.

Um die Ausprägung der Symptomatik innerhalb der einzelnen Gruppen mit denen anderer Studien zu vergleichen, ist eine objektive, von anamnestischen Angaben unabhängige Beurteilung wünschenswert. Eine valide Möglichkeit zur Objektivierung und vergleichenden Beurteilung der Belastbarkeit stellt in diesem Zusammenhang der 6-Minuten-Gehtest dar (Guazzi et al. 2009). Innerhalb unserer Studie zeigten sich hierbei signifikante Unterschiede der Mediane zwischen der KG und den Gruppen DD und SD (530 m vs. 502 m vs. 491 m). Zwar wäre diesbezüglich ein direkter Vergleich zu ähnlichen Studien sinnvoll, leider liefern weder Velagaleti et al. (2010) noch Smith et al. (2010) Angaben über objektivierbare Einschränkungen der Belastbarkeit im Sinne eines 6-MGT. Andere Arbeiten wie die von Frankenstein et al. (2008), bei denen die prognostische Aussagekraft des 6-MGT bei CHI untersucht werden soll, geben für Patienten mit LVEF < 40% eine mittlere Gehstrecke von 459 m an (Frankenstein et al. 2008). Grundsätzlich scheinen die von uns ermittelten Daten mit denen anderer Studien trotz gewisser Abweichungen vergleichbar, was auf eine korrekte Testdurchführung des 6-MGT hinweist und die Aussagekraft der weiteren Analysen bestärkt. Ferner bestätigen die signifikant reduzierten Gehstrecken bei den Gruppen SD und DD eine tatsächliche

Einschränkung der Belastbarkeit, so dass unsere Kriterien zur Gruppeneinteilung in gewisser Weise validiert werden.

Bedingt durch die Rekrutierungsmethode unserer Studie lassen sich im Vergleich zu der Allgemeinbevölkerung sowie Patientenkollektiven aus den genannten Vergleichsstudien höhere Häufigkeiten für die erfassten Vorerkrankungen beobachten. Vermutlich ist aber auch das vergleichsweise höhere Alter in unserem Kollektiv ein beeinflussender Faktor dieses Sachverhalts.

So zeigen sich insgesamt hohe relative Häufigkeiten von bestehendem Hypertonus (Insgesamt 89%) und Diabetes (Insgesamt 26%). Nach Ergebnissen der NHANES-Studie liegt die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie bei Personen über 60 Jahren bei 65,2% (Hajjar et al. 2006). Nach Daten von Lehnert et al. (2005) liegt der Anteil der an Diabetes erkrankten Personen im hausärztlichen Bereich bei etwa 15,6% (Lehnert et al. 2005).

In Anbetracht der beschriebenen Ergebnisse lässt sich feststellen, dass es sich bei dem für unsere Studie untersuchten Kollektiv hinsichtlich der Begleiterkrankungen um eine typische kardiovaskuläre Risikopopulation handelt, die bei entsprechendem Verdacht auf eine HI für eine weitergehende kardiologische Diagnostik in Betracht gezogen wird.

Ein entscheidender Faktor bei der Beurteilung der Güte diagnostischer Tests ist die Prätestwahrscheinlichkeit, die maßgeblich durch die Prävalenz einer Krankheit, hier der relativen Häufigkeit, bestimmt wird. Um diagnostische Verfahren testen zu können, NPV und PPV berechnen zu können, sowie Rückschlüsse auf eine mögliche Anwendbarkeit in der Bevölkerung ziehen zu können, sollte in dem Kollektiv demnach eine der Bevölkerung ähnliche Prävalenz oder Häufigkeit vorliegen. In unserem Gesamtkollektiv von 1590 Patienten liegt die relative Häufigkeit einer SD mit einer LVEF <50% bei 8,6%. Eine relevante DD mit Hinweise auf erhöhte Füllungsdrücke wurde bei insgesamt 27% der Probanden festgestellt. Redfield et al. (2003) haben bei 2042 Patienten älter als 45 Jahre die Prävalenz ventrikulärer Dysfunktionen untersucht und dabei festgestellt, dass 28,1% der dabei untersuchten Probanden eine DD aufwiesen (20,8% mild, 6,6% moderat, 0,7% schwer). An dieser Stelle sollte jedoch beachtet werden, dass sich das hier verwendete Schema zur Klassifizierung von unserem in einigen Punkten unterscheidet und nicht primär auf der Detektion erhöhter Füllungsdrücke beruht. Für die SD mit LVEF <50% wird dort eine Prävalenz von 6% angegeben. (Redfield et al. 2003). Eine Studie von Fischer et al. aus dem Jahre 2003 an 1418 Patienten aus Deutschland hat in der Altersgruppe von 60 bis 75 Jahren eine Prävalenz von 4% für eine reduzierte LVEF (hier < 48%) beobachten können. Auch hier fand eine Rekrutierung unabhängig von

Risikofaktoren statt, so dass die im Vergleich niedrigere Häufigkeit vermutlich auch hier aus den abweichenden Einschlusskriterien resultiert (Fischer et al. 2003).

Hinsichtlich der Einteilung in die Gruppe SD (n=136) wurde für unsere Analysen ein Grenzwert mit einer LVEF <50% festgelegt. Zwar variieren diese Grenzwerte in den existierenden Analysen zwischen 40 bis 50%, von Autoren gleichartiger Studien wird jedoch der auch von uns verwendete Schwellenwert von 50% vorgeschlagen und genutzt (Vasan und Levy 2000; Redfield et al. 2003). Auch in Anbetracht der Tatsache, dass auch milde Stadien erfasst werden sollen, scheint der von uns gewählte Grenzwert sinnvoll. Zudem würde eine Dysfunktion dieses Ausmaßes in der klinischen Praxis zu weiterführender Diagnostik veranlassen und eine therapeutische Konsequenz mit sich bringen.

Bei Betrachtung der in der vorliegenden Untersuchung gemessenen LVEF zeigt sich, dass es sich insgesamt um ein Kollektiv mit vergleichsweise geringer Einschränkung der Pumpfunktion handelt. Die Mittelwerte der gemessenen LVEF liegen in der Gruppe SD bei 42%, womit diese als mittelgradig eingeschränkt beschrieben werden kann (Lang et al. 2006). In Anbetracht der in dieser Gruppe reduzierten Gehstrecke im 6-MGT lässt sich jedoch erkennen, dass es sich hier um eine klinisch relevante Dysfunktion handelt. In der KG und der Gruppe mit DD handelt es sich bei den erhobenen Mittelwerten der Ejektionsfraktion von 61% um Normalwerte.

Bei einer bestehenden SD liegt regelhaft auch eine unterschiedlich stark ausgeprägte DD vor (Clements 2005). Bedingt durch unsere Kriterien zur Gruppenzuteilung konnte eine Einteilung in die Gruppe DD nur mit einer normwertigen LVEF erfolgen. Hierdurch wird unser Modell auch hinsichtlich der Fähigkeit zur Detektion einer isolierten diastolischen Dysfunktion mit erhöhten Füllungsdrücken getestet, die prognostisch ähnlich relevant wie eine SD ist.

Die Einteilung in die Gruppe DD (n=428) erfolgte in Anlehnung an Empfehlungen der *American Society of Echocardiography* durch den indirekten echokardiographischen Nachweis erhöhter Füllungsdrücke. Da davon ausgegangen wird, dass höhere Füllungsdrücke erst ab mittelschweren Stadien der DD auftreten, wurden die häufigen, sehr leichten Formen der DD in unserer Studie nicht erfasst. Für dieses Schema existieren optional verwendbare, jedoch von uns nicht gemessene Variablen. Eine dadurch bedingte Unterdiagnose kann zwar nicht ausgeschlossen werden, die fehlenden Parameter alleine führen aber nur sehr selten zur Diagnose von erhöhten Füllungsdrücken.



Die von uns gewählte Klassifikation einer DD erscheint für die von uns untersuchte Fragestellung dennoch sinnvoll, da es sich bei einer milden DD ohne erhöhte Füllungsdrücke um einen in einem solchen Risikokollektiv sehr häufigen Untersuchungsbefund handelt und dessen Relevanz hinsichtlich des Einflusses auf Symptome, Einschränkungen der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität umstritten sind (Edelmann et al. 2011). Gleichzeitig erscheint eine weitere diagnostische oder therapeutische Konsequenz bei schwereren Stadien der DD in Verbindung mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken generell wahrscheinlicher. Andererseits wäre durch eine Erfassung leichter Stadien gegebenenfalls auch eine Intervention in sehr frühen Krankheitsstadien möglich, so dass beide Vorgehen Vorteile erbrächten.

Eine wesentliche Feststellung besteht darin, dass es sich bei der durch unsere Einschlusskriterien entstandenen Gruppe mit einer DD um Probanden mit einer relevanten Funktionsstörung handelt. Der Median des gemessenen E/e'-Verhältnisses liegt hier bei 14,7. Es kann daher von erhöhten Füllungsdrücken ausgegangen werden, die wiederum mit einer relevanten Einschränkung der Leistungsfähigkeit assoziiert sind (Nagueh et al. 2009; Edelmann et al. 2011). Angesichts der signifikant reduzierten Gehstrecke im 6-MGT sowie der geminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität im SF-36 innerhalb der Gruppe mit DD lässt sich auch hier von einer klinischen Bedeutsamkeit ausgehen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich unsere Studie hinsichtlich der Rekrutierungsmethoden, des Patientenkollektivs sowie der Fragestellung von anderen Multimarker-Arbeiten unterscheidet und dementsprechend auch nur in begrenztem Maße vergleichbar ist. Es lässt sich außerdem festhalten, dass unser Kollektiv wie zu erwarten eine höhere Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren aufweist, als es bei einer lediglich nach dem Alter selektierten Stichprobe aus der Bevölkerung der Fall wäre. Gleiches gilt für die vergleichsweise hohe Prävalenz einer SD und DD.

## **4.2 Diskriminationsfähigkeit der einzelnen Biomarker**

### **4.2.1 NT-proBNP**

Bei BNP und NT-proBNP handelt es sich um Peptide, deren Dynamik und Aussagekraft bei Vorliegen einer HI bereits vergleichsweise intensiv untersucht und bestätigt wurden. Insbesondere in Untersuchungen mit Multimarker-Ansätzen findet BNP häufig Verwendung (Giannessi 2011; Allen und Felker 2010). Die prädiktiven Eigenschaften

hinsichtlich der Detektion einer asymptomatischen SD oder DD hingegen erscheinen nach heutiger Datenlage in bevölkerungsweiten Studien begrenzt, weswegen eine Weiterentwicklung und Etablierung solcher Biomarker notwendig erscheint (Redfield et al. 2004; Vasan et al. 2002). In der hier durchgeführten Untersuchung wies die KG eine mediane Serumkonzentration von 82 pg/ml auf, die Gruppe mit DD zeigte eine Erhöhung auf 158 pg/ml. In der SD-Gruppe wurden mit 338 pg/ml die höchsten Konzentrationen gemessen.

Tschöpe et al. (2005) haben die Rolle von NT-proBNP hinsichtlich der Detektion einer invasiv und echokardiographisch validierten DD analysiert und bei gesunden Kontrollpatienten einen Wert von 51.89 pg/ml gemessen. In der DD-Gruppe lag dieser bei 189.54 pg/ml (Tschöpe et al. 2005). Hier sollte berücksichtigt werden, dass bei Tschöpe et al. nur symptomatische Patienten rekrutiert worden sind, so dass definitionsgemäß eine DHI vorlag. In unserer Studie hingegen wurden auch asymptomatische Probanden mit DD untersucht. Auch die von uns getroffene Beobachtung, dass NT-proBNP bei Patienten mit DD generell niedrigere Werte als bei Patienten mit SD aufweist, steht mit Daten aus der Literatur in Einklang (Maisel et al. 2003).

Hinsichtlich der AUC ist NT-proBNP für die Diskrimination zwischen SD/DD vs. KG und SD vs. KG durch die höchsten diagnostischen Trennschärfen der von uns untersuchten Biomarker gekennzeichnet.

Eine Untersuchung von Costello-Boerrigter et al. (2006) hat für NT-proBNP bei der Identifikation der Subgruppe von Probanden >65 Jahre mit einer EF<50% (n=70) eine AUC von 0,85 ermittelt, womit eine etwas stärkere Diskriminationsfähigkeit als in unserer Studie festgestellt werden konnte (Costello-Boerrigter et al. 2006). Möglicherweise wird dies durch den Umstand bedingt, dass NT-pro-BNP in der besagten Studie zwischen Patienten mit ventrikulärer Dysfunktion und gesunden Patienten ohne kardiovaskuläre Komorbiditäten diskriminieren soll, während unsere Kontrollgruppe einer kardiovaskulären Risikopopulation mit entsprechenden Vorerkrankungen entspricht.

Wie auch in unserer Untersuchung zeichnete sich NT-proBNP innerhalb der PROBE-HF-Studie durch einen hohen NPV zum Ausschluss einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion aus, wodurch ein Einsatz im Rahmen der Diagnosefindung im hausärztlichen Bereich sinnvoll erschien und empfohlen wurde (Betti et al. 2009).

Aus Studien wie denen von von McDonagh et al. (2004) oder Bay et al. (2003) liegen Daten vor, die für NT-proBNP bezüglich einer eingeschränkten linksventrikulären

Pumpfunktion eine etwas niedrigere Spezifität, jedoch eine höhere Sensitivität als in unserer Studie belegen konnten (McDonagh et al. 2004; Bay et al. 2003).

Hinsichtlich der DD konnten 2005 von Tschöpe et al. höhere AUC als in unserer Studie beobachtet werden, der NPV wird dort mit 94% angegeben (Tschöpe et al. 2005). Bei der Betrachtung dieser Studie gilt es allerdings zu berücksichtigen, dass die Differenzierung zwischen einer symptomatischen DD und jüngeren Probanden mit weniger Komorbiditäten untersucht wurde. Die Diskriminationsfähigkeit ist dabei erwartungsgemäß besser.

Studien konnten für BNP und NT-proBNP eine gute Prädiktionsfähigkeit von moderaten und schweren Stadien einer DD bestätigen (Luers et al. 2010). Die Beobachtung, dass die hier entstandenen AUC im Vergleich zu denen bei der Detektion der SD oder der SD/DD niedriger sind, deckt sich für NT-proBNP mit den Ergebnissen von Costello-Boerrigter et al. (2006), bei denen sich ebenso niedrigere AUC finden, wenn die Fragestellung von der Detektion einer SD auf die Kombination SD/DD vs. KG ausgeweitet wird. Eine mögliche Erklärung ergibt sich aus den auftretenden pathophysiologischen Veränderungen: Während sich bei der SD eher eine Dehnung des Ventrikels zeigt, wodurch die Ausschüttung von natriuretischen Peptiden getriggert wird, ist dieser Effekt bei der für die DD typischen Kammerversteifung geringer ausgeprägt (Costello-Boerrigter et al. 2006).

#### **4.2.2 MR-proANP**

Betrachtet man MR-proANP, finden sich auch im Falle dieses Hormons signifikante Unterschiede bezüglich der gemessenen Serumkonzentrationen zwischen den einzelnen Gruppen. Mit einem medianen Wert von 83 pmol/l weist die Kontrollgruppe die niedrigsten Werte auf, gefolgt von der Gruppe DD mit 118 pmol/l. Die höchsten Werte wurden mit 144 pmol/l bei Vorliegen einer eingeschränkten LVEF in der Gruppe SD beobachtet.

Gegenhuber et al. (2006) haben bei 251 Patienten, die sich mit Dyspnoe als Hauptsymptom in der Notaufnahme vorstellten, MR-proANP bestimmt und die Korrelation mit ätiologischen Faktoren dieser Symptomatik untersucht. Bei Patienten, bei denen die Beschwerden auf eine Herzinsuffizienz zurückgeführt werden konnten, wurden Serumkonzentrationen mit einem Median von 338 pmol/l erhoben. Ein Großteil der Patienten hatte dabei eine systolische Dysfunktion (n=116 vs. n=21 mit DD). Bei den übrigen 114 Patienten ohne HI lag dieser Wert bei 98 pmol/l. Ausschlaggebend für die höheren Serumkonzentrationen dürften die unterschiedlichen Einschlusskriterien sein, da Gegenhuber et al. lediglich Patienten mit bestehender Dyspnoe und symptomatischer

Herzinsuffizienz (NYHA II - IV) eingeschlossen haben. Auch das Alter und die Häufigkeit der Vorerkrankungen sind in dem dort betrachteten Kollektiv höher. (Gegenhuber et al. 2006).

Moertl et al. (2009) haben bei 797 Patienten mit CHI mediane Markerkonzentrationen von 269 pmol/l (Männer) und 217 pmol/l (Frauen) erhoben (Moertl et al. 2009). Einer der Hauptgründe für die deutlich höheren Werte bei Moertl et al. wird ebenfalls die stärker ausgeprägte Symptomatik sein, denn es befanden sich zum Untersuchungszeitpunkt über 60% der Probanden in den NYHA-Klassen III - IV. In unserer Studie erfolgte nicht für alle Teilnehmer eine NYHA-Einteilung, grundlegend wurden jedoch hauptsächlich asymptomatische Probanden der Risikopopulation für eine HI einbezogen.

Studienergebnisse anderer Autoren, wie etwa von Moertl et al. (2009) konnten anhand der von ihnen erhobenen Daten für MR-proANP im Rahmen der Detektion einer LVEF <40% eine AUC von 0,799 ableiten. Der daraus generierte Schwellenwert liegt, definiert als optimale Kombination aus Sensitivität und Spezifität, bei 122 pmol/l. Die korrespondierende Sensitivität wird mit 67,3% angegeben, die Spezifität mit 81,1% (Moertl et al. 2009). Diese Ergebnisse lassen sich mit unseren Daten vergleichen, wobei ein *Cut-off* von 140 pmol/l definiert wurde. An diesem Punkt ergaben sich eine Sensitivität von 52% sowie eine Spezifität von 85%. Für die Detektion einer manifesten HI bei symptomatischen Patienten ergeben sich in einer anderen Untersuchung von Gegenhuber et al. aus dem Jahre 2006 eine AUC von 0,876, wobei ätiologisch sowohl eine diastolische als auch eine systolische Dysfunktion zugrunde liegen konnte. Der dabei ermittelte Schwellenwert, definiert als Kombination aus möglichst wenigen falsch-negativen und falsch-positiven Ergebnissen, lag bei 169 pmol/l mit einer korrespondierenden Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 76%. Insgesamt wird die diagnostische Wertigkeit von MR-proANP in diesem Kontext mit der von BNP oder NT-proBNP gleichgesetzt und ein Einsatz als Bestandteil eines diagnostischen Algorithmus empfohlen, was mit den Ergebnissen anderer Autoren in Einklang steht (Gegenhuber et al. 2006; Maisel et al. 2010; Hülsmann et al. 2005).

### **4.2.3 Hs-CRP**

CRP und hsCRP konnten in mehreren Studien als Prädiktoren für die mögliche Entwicklung einer Herzinsuffizienz identifiziert werden. Bei einem von Infektionen unabhängigen Anstieg auf über 5mg/l zeigt sich ein nahezu verdreifachtes Risiko für eine CHI (Vasan et al. 2003).

Der in dieser Untersuchung gemessene Median für hsCRP liegt bei 1,65 mg/l für die Kontrollpatienten, 2,25 mg/l in der Gruppe DD und bei 2,21 mg/l in der Gruppe SD. Es handelt sich daher um den einzigen Marker, der bei SD nicht stärker erhöht war als bei DD.

Seitens der *American Heart Association* wird eine Einteilung der hsCRP-Konzentration abhängig von dem damit verbundenen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vorgenommen. Dabei gelten <1.0 mg/l als niedriges, 1.0 bis 3.0 mg/l als mittleres und >3.0 mg/l als hohes Risiko, sofern diese Konzentrationen reproduzierbar sind und nicht in Zusammenhang mit einer Infektion stehen. Diese Einteilung entspricht in etwa auch den Tertilen der in der Allgemeinbevölkerung bestehenden Verteilung der hsCRP-Konzentration (Pearson et al. 2003). Damit liegen die Probanden der hier durchgeführten Untersuchung durchschnittlich im Rahmen der Normalverteilung innerhalb der Bevölkerung. Es besteht jedoch ein statistischer Zusammenhang zwischen erhöhten Werten und dem Vorliegen einer SD oder DD. Unklar ist allerdings, ob es sich dabei um einen kausalen Zusammenhang handelt oder ob dieser durch Störfaktoren wie das Geschlecht oder das Alter beeinflusst wird.

Bei Patienten mit CHI wurde innerhalb der Val-HeFT-Studie ein medianer Wert von 3.23 mg/l gemessen. Gleichzeitig zeigten sich bei steigender Serumkonzentration eine Verschlechterung der Hämodynamik sowie eine Progression der Herzinsuffizienz. Die im Vergleich zu unserer Studie deutlich höhere mediane Serumkonzentration erklärt sich hier am ehesten durch Unterschiede in der Selektion des Patientenkollektivs, bei dem im Gegensatz zu unseren Probanden bereits eine symptomatische Herzinsuffizienz mit deutlich reduzierter EF (mittlere EF=27%) vorbeschrieben war (Anand et al. 2005).

Patienten mit relevanten akuten Infektionen oder laufender Antibiotikatherapie wurden in DIAST-CHF nicht eingeschlossen, so dass der Einfluss dieser Störgröße gering sein dürfte. Bei der Betrachtung der AUC dieses Markers fällt auf, dass sie für alle Fragestellungen gleich hoch sind (0,558). Die für unser Kollektiv berechneten Schwellenwerte für hohe Sensitivität beziehungsweise Spezifität erscheinen nicht auf eine klinische Anwendbarkeit übertragbar.

Der Biomarker CRP konnte bei Smith et al. (2010) nach multivariater Regressionsanalyse als unabhängiger Risikoprädiktor identifiziert werden (Smith et al. 2010). Ein erhöhtes hsCRP zeigte sich in einer aktuellen Studie von Koller et al. als eigenständiger und starker Risikofaktor für ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Eine kombinierte Messung von hsCRP und

NT-proBNP war einer alleinigen Messung von NT-proBNP dabei überlegen (Koller et al. 2014).

Dahingegen konnte von Velagaleti et al. (2010) kein unabhängiger Zusammenhang zwischen erhöhtem CRP und dem Risiko für die Entwicklung einer HI belegt werden, was die widersprüchliche Datenlage bezüglich dieses Biomarkers widerspiegelt (Velagaleti et al. 2010).

#### **4.2.4 CT-proAVP**

Die hier erhobenen Ergebnisse zeigen für CT-proAVP beziehungsweise Copeptin eine signifikante Erhöhung der Werte zwischen der Gruppe SD/DD gegenüber der KG sowie zwischen der Gruppe SD und der KG. Zwischen der Gruppe mit DD und der KG liegt kein signifikanter Unterschied vor. Die Mediane der Serumkonzentrationen liegen für die Gruppen SD, DD und die KG bei 6,34 pmol/l, 4,2 pmol/l beziehungsweise 3,96 pmol/l.

Stoiser et al. (2006) untersuchten bei Patienten mit fortgeschrittener CHI, welcher Stellenwert Copeptin in Bezug auf die Mortalität und die Gesamtprognose beizumessen ist. Der in der besagten Studie erhobene Mittelwert für Copeptin lag bei 19,7 pmol/l (Stoiser et al. 2006). Der im Vergleich zu unseren Ergebnissen deutlich höhere Messwert ist vermutlich auf die Tatsache zurückzuführen, dass bei Stoiser et al. (2006) nur Patienten mit fortgeschrittener Symptomatik (NYHA III - IV) einbezogen wurden (Stoiser et al. 2006).

Es zeigt sich insbesondere bei der Gruppe SD eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Copeptin. Diese Beobachtung deckt sich mit Erkenntnissen aus früheren Studien wie beispielsweise der von Francis et al. (1990), die in einem Kollektiv von Patienten mit LVEF  $\leq 35\%$  zeigen konnten, dass Probanden mit eingeschränkter systolischer Funktion signifikant höhere Werte für ADH aufwiesen als Kontrollpatienten mit normaler linksventrikulärer Funktion (Francis et al. 1990). Die Feststellung, dass sich in unserer Untersuchung zwischen den Gruppen DD und der KG kein signifikanter Unterschied der Serumkonzentrationen erkennen ließ, deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Hage et al. (2015), bei der keine Korrelation zwischen einer Erhöhung der Konzentration von Copeptin und echokardiographischen Parametern einer DD vorlag (Hage et al. 2015).

Die hier ermittelten AUC sind von allen betrachteten Biomarkern am niedrigsten (s. Tabellen 9, 11 und 13). Einige Anteile der ROC-Kurve weisen hier sogar Überschneidungen mit der Diagonalen, so dass der Marker in diesen Bereichen keine hilfreiche Trennschärfe hat.

Ähnliche Feststellungen konnten auch von anderen Autoren getroffen werden. So wurde von Smith et al. (2010) für Copeptin keine Verbesserung der Prädiktion des Risikos für eine HI beobachtet (Smith et al. 2010). Dieplinger et al. (2009) haben Copeptin in Bezug auf seine Eignung untersucht, eine akute, mit Dyspnoe verbundene HI zu diagnostizieren. In diesem Zusammenhang konnte Copeptin nicht als unabhängiger Biomarker identifiziert werden und bewies mit einer AUC von 0,62 ebenso eine nur mäßige diagnostische Qualität (Dieplinger et al. 2009).

Aktuellere Veröffentlichungen wie die von Berliner et al. (2012) hingegen konnten zeigen, dass sich mit steigenden Copeptin-Werten auch das Mortalitätsrisiko von Patienten mit Herzinsuffizienz erhöht (Berliner et al. 2012). Auch im Rahmen der Ausschlussdiagnostik eines akuten Koronarsyndroms bewies Copeptin in einer Untersuchung von Möckel et al. (2015) einen zusätzlichen Nutzen, was den Stellenwert dieses Biomarkers im Zusammenhang mit kardialen Erkrankungen unterstreicht (Möckel et al. 2015).

Der Stellenwert von Copeptin für das Auftreten und die Progression einer DD und DHI ist bisher nur unzureichend erforscht. Eventuell können zukünftige Studien hier weitere Erkenntnisse über die Pathophysiologie dieser Erkrankung liefern.

#### **4.2.5 CT-proET-1**

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden für CT-proET-1 zwischen den einzelnen Gruppen signifikante Unterschiede hinsichtlich der gemessenen Biomarkerkonzentrationen gemessen. Gegenüber dem Median in der KG mit 53,7 pmol/l weist die Gruppe DD erhöhte Werte mit 59,6 pmol/l auf, innerhalb der Gruppe SD liegt der Median mit 64,9 pmol/l am höchsten.

Diese Werte sind vergleichbar zu denen einer früheren Publikation mit kardiovaskulären Risikopatienten wobei bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz noch höhere Werte gemessen wurden (Papassotiriou et al. 2006) und eine Korrelation der ET-1-Konzentration mit dem Ausmaß der hämodynamischen Einschränkung bei manifester Herzinsuffizienz korreliert (Wei et al. 1994).

Auch frühere Studien wie die von Tang et al. (2010) konnten einen Anstieg von CT-proET-1 bei SD und DD beobachten. Dabei wurden 154 Patienten mit CHI hinsichtlich neurohumoraler Aktivierung untersucht. Es zeigten sich nicht nur Korrelationen zwischen höheren ET-1 Spiegeln und systolischer Funktion, sondern auch zu Parametern der diastolischen Funktionsstörung wie dem transmitralen E/A-Verhältnis, dem linksatrialen Volumen sowie steigenden Schweregraden der DD (Tang et al. 2010).

Wie in den Tabellen 9,11 und 13 ersichtlich, konnten innerhalb unserer Analysen für CT-proET-1 nur mäßig hohe AUC beobachtet werden.

Dieser Marker konnte in dieser Studie nicht als hilfreiches diagnostisches Instrument bezüglich der Detektion einer echokardiographisch relevanten Dysfunktion identifiziert werden. Ähnliche Schlussfolgerungen konnten auch in einer Studie von Dieplinger et al. (2009) gezogen werden. Dabei wies CT-proET-1 im Rahmen der Identifikation von Patienten mit HI im Vergleich zu neun anderen Markern signifikant niedrigere AUC (0,72) als die natriuretischen Peptide BNP (0,92) und MR-proANP (0,88) auf (Dieplinger et al. 2009).

#### **4.2.6 MR-proADM**

Die in der vorliegenden Untersuchung gemessenen Werte zeigen einen signifikanten Anstieg der MR-proADM-Konzentration von der KG zu der Gruppe DD. Weiterhin ergibt sich dann erneut ein signifikanter Anstieg zu der Gruppe SD (0,56 nmol/l vs. 0,63 nmol/l vs. 0,68 nmol/l).

Die von uns gemessenen Werte sind ähnlich zu denen früheren Arbeiten (Smith et al. 2010), bei denen ebenfalls erhöhte Konzentrationen von Adrenomedullin bei DD und SD gemessen wurden (Yu et al. 2001) und sich höhere Werte bei reduzierter LVEF (Elmas et al. 2008) und Patienten mit schwereren Stadien einer SHI finden (Jougasaki et al. 1996).

Letzteres ist vermutlich durch die Tatsache bedingt, dass bei der HI und deren Vorstufen vermehrt ADM ausgeschüttet wird, um durch Vasodilatation und gesteigerter Natriuresis eine Rekompensation zu erzielen (Nicholls et al. 2003). Möglicherweise wird die Sekretion von ADM hier durch eine Druckbelastung im Rahmen einer Hypervolämie, wie sie im Rahmen einer ventrikulären Dysfunktion auftreten kann, ausgelöst (Romppanen et al. 1997).

Die hier ermittelten ROC-Kurven dieses Einzelmarkers weisen bei der Diskrimination zwischen ventrikulären Dysfunktionen und der KG nur mäßige AUC auf (s. Tabelle 9, Tabelle 11 und Tabelle 13). Somit ist festzustellen, dass MR-proADM im Rahmen dieser Fragestellung zwar eine gewisse Trennschärfe aufweist, man jedoch von einer insgesamt geringen Qualität als Klassifikator ausgehen muss.

Auch hinsichtlich der Prädiktion des Risikos, zukünftig eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, bewies MR-proADM in den Untersuchungen von Smith et al. (2010) keinen zusätzlichen Nutzen, wenn es mit der diesbezüglichen Aussagekraft konventioneller Risikofaktoren verglichen wird (Smith et al. 2010). Andererseits existieren Daten, die für



MR-proADM in der Diagnose einer DD/DHI eine bessere Aussagekraft als NT-proBNP beobachten konnten, so dass der Stellenwert dieses Biomarkers widersprüchlich zu bleiben scheint (Wild et al. 2009).

#### **4.2.7 Pro-Kollagen III**

Die in dieser Studie durchgeführten Messungen von PIIINP haben zwischen den Gruppen KG, DD und SD signifikante Unterschiede bezüglich der gemessenen Serumkonzentrationen erkennen lassen (3,23 vs. 3,48 vs. 3,63 µg/l). Vergleicht man unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren, lässt sich feststellen dass auch dort die höchsten Werte bei Patienten mit reduzierter Pumpfunktion auftreten. Bei Barasch et al. (2009) finden sich in einer Subgruppe von 131 Patienten mit SHI (LVEF < 55%) etwas höhere Konzentrationen für PIIINP als in unserer Gruppe mit SD (Barasch et al. 2009). Dies lässt sich vermutlich nicht durch den Umstand erklären, dass dort nur symptomatische Patienten einbezogen wurden. Frühere Studien wie die von Cavallari et al. (2007) konnten zeigen, dass die Konzentrationen von Kollagen-Umsatz-Markern, wie auch PIIINP, bei CHI unabhängig vom Schweregrad der Symptomatik erhöht sind (Cavallari et al. 2007). Ausschlaggebend für die höheren Konzentrationen könnte hingegen das im Mittel deutlich höhere Alter der Probanden von Barasch et al. gewesen sein, denn eine positive Korrelation zwischen der Höhe der Markerkonzentrationen und des Lebensalters ist vorbeschrieben.

Für PIIINP fand sich in der univariaten Analyse eine nur mangelhafte diagnostische Trennschärfe (s. Tabelle 9, Tabelle 11 und Tabelle 13). Die von uns ermittelten Schwellenwerte, die mit einer Sensitivität/Spezifität von 90% verbundenen sind, deuten darauf hin, dass eine klinische Anwendung dieses Markers auf unser Kollektiv wenig sinnvoll ist.

Zusammenfassend bestätigen die in dieser Studie erhobenen Daten den vorbeschriebenen geringen Nutzen von PIIINP in Bezug auf die Detektion präklinischer ventrikulärer Veränderungen oder Funktionseinschränkungen im ambulanten Bereich (Wang et al. 2007).

#### **4.2.8 Grundlegende Feststellungen**

Die Betrachtung der in dieser Studie gemessenen Serumkonzentrationen der Biomarker gestattet zunächst die wesentliche Aussage, dass sich diesbezüglich bis auf eine Ausnahme signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen SD, DD und der KG zeigen (s. Tabelle

8). Weiterhin lässt sich festhalten, dass die Konzentrationen in den Gruppen mit ventrikulärer Dysfunktion (SD und DD) im Vergleich zu den Kontrollen erhöht sind, wobei mit Ausnahme von hsCRP alle Marker in der Gruppe SD die höchsten Konzentrationen aufweisen.

Hinsichtlich der in dieser Studie berechneten Schwellenwerte zur Gewährleistung einer Sensitivität/Spezifität von 90% lässt sich generell festhalten, dass diese vermutlich nicht auf allgemeine Risikogruppen zu übertragen sind und praktisch kaum anwendbar sein werden. Zunächst erscheinen die dafür gewählten Biomarker-Konzentrationen unter Kenntnis der Normalwerte nicht sinnvoll. Ebenso sind die gewählten Schwellenwerte durch jeweils sehr niedrige korrespondierende Spezifitäten/Sensitivitäten gekennzeichnet. Angesichts der tatsächlichen Verteilung der Serumkonzentrationen würde eine Anwendung zu sehr hohen Raten an falsch-positiven, beziehungsweise falsch-negativen Testergebnissen führen. Die durch den Youden-Index berechneten Schwellenwerte beziehen sich zudem nur auf eine mathematische Überlegung, ein klinischer Einsatz sollte je nach der gewünschten Fragestellung anhand einer gewählten Sensitivität/Spezifität kalkuliert werden.

Hinsichtlich der Fähigkeit der Biomarker, zwischen den jeweiligen Gruppen zu diskriminieren, lassen sich zunächst grundsätzlichen Feststellungen treffen:

Betrachtet man die für jeden Marker erstellten ROC-Kurven und die entsprechenden AUC-Werte, lässt sich erkennen, dass alle Marker zur Differenzierung zwischen einer SD oder DD und der KG beitragen können (siehe Tabelle 9). Der Einsatz der Marker ist hierbei folglich einer Zufallsentscheidung überlegen. Jedoch wird ebenso deutlich, dass ihre AUC zum Teil nur mäßig über der Fläche einer Zufallsentscheidung (0,5) liegen. NT-proBNP und MR-proANP zeichnen sich in diesem Zusammenhang mit einer AUC von 0,692 und 0,687 durch die größte diagnostische Trennschärfe aus.

Hinsichtlich der Diskriminierung zwischen einer SD und der KG weisen alle Biomarker mit Ausnahme von hsCRP eine größere AUC als bei der Differenzierung zwischen der KG und jedweder ventrikulärer Dysfunktion (SD oder DD) auf. Auch hier dominieren NT-proBNP und MR-proANP mit einer AUC von 0,756 bzw. 0,731, gefolgt von CT-proET-1 mit 0,688 (siehe Tabelle 11).

Die aus den ROC-Kurven abgeleiteten AUC für die Diskrimination zwischen dem Vorliegen einer DD und einer normalen ventrikulären Funktion (DD vs. KG) sind im Vergleich mit den für die anderen Fragestellungen (KG vs. SD/DD und KG vs. SD) berechneten AUC mit Ausnahme von hsCRP am niedrigsten. Wie auch in den zuvor

aufgeführten Analysen sind NT-proBNP und MR-proANP jedoch weiterhin durch die größten AUC gekennzeichnet (siehe Tabelle 13).

In den univariaten Analysen fanden sich für CT-proAVP, hsCRP, Pro-Kollagen III, MR-proADM und CT-proET1 nur mäßige Trennschärfen im Rahmen der ROC-Kurven-Analyse. Letztlich wurden aufgrund dieser Beobachtung und auf Basis einer ergänzenden Faktorenanalyse nur MR-proANP und NT-proBNP als ausreichend trennscharf identifiziert, um sie in die multivariate Analyse als Biomarker einzubeziehen.

Dadurch wird deutlich, dass die natriuretischen Peptide in diesem Kontext einen hohen Stellenwert zu haben scheinen.

### **4.3 Multivariate logistische Regressionsanalyse**

In diesem zentralen Abschnitt der vorliegenden Untersuchung ist zunächst eine blockweise logistische Regression durchgeführt worden, wobei die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer SD oder DD durch ein Regressionsmodell unter Einbeziehung klinisch sinnvoller Parameter modelliert wurde. Anschließend wurde die Qualität mittels ROC-Kurven und der daraus abgeleiteten AUC überprüft, die angibt, wie gut das Modell zwischen Patienten ohne im Vergleich zu solchen mit bestehender DD der SD zu diskriminieren vermag.

#### **4.3.1 Verwendete Parameter**

Für die blockweise Analyse unserer Studie sind verschiedene Parameter aus demographischen Daten (Block 1), körperlichen Untersuchungsbefunden (Block 2) sowie Laborbefunden (Block 3) hinsichtlich der klinischen Relevanz und Sinnhaftigkeit in Bezug auf die Erkrankung ausgewählt worden. Die Kombination dieser im klinischen Alltag problemlos verfügbaren Faktoren dient zur Repräsentation des etablierten klinischen Vorgehens zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer vorliegenden kardialen Funktionsstörung und/oder HI. Es wurden unter schrittweiser Einbeziehung der einzelnen Blöcke ROC-Kurven erstellt und AUC-Werte berechnet, um die diagnostische Güte der einzelnen Schritte beurteilen und vergleichen zu können. Anschließend sind die zuvor selektierten Biomarker NT-proBNP und MR-proANP hinzugefügt worden. Auch bei Dieplinger et al. (2009), die insgesamt zehn Biomarker hinsichtlich ihrer Eignung, bei 251 Patienten mit Dyspnoe eine akute HI zu diagnostizieren, untersucht haben, konnten lediglich BNP und MR-proANP als unabhängige diagnostische Marker identifiziert werden (Dieplinger et al. 2009). Auch bei der zuvor beschriebenen Studie von Smith et al.

(2010) werden nach multivariater schrittweiser Analyse aus insgesamt sechs Biomarkern nur NT-proBNP, MR-proANP sowie CRP als signifikant unabhängige Marker zur Prädiktion der Inzidenz einer HI für die weiteren Berechnungen genutzt (Smith et al. 2010). Die genannten Untersuchungen validieren unsere Beobachtungen bezüglich der ausgewählten Biomarker, allerdings in anders selektierten Kollektiven und mit abweichender Fragestellung.

Bezüglich der verwendeten konventionellen Parameter ist nach klinischer Sinnhaftigkeit zunächst die folgende Kombination von Variablen verwendet worden:

Anamnese	Untersuchungen	Labor	Biomarker
Alter	Framingham-Punkte	Hämoglobin	NT-proBNP
Geschlecht	Herzfrequenz	Natrium	MR-proANP
Schlafapnoe	Blutdruck (systolisch)	Kalium	
Vorhofflimmern	Blutdruck (diastolisch)	Harnsäure	
Diabetes mellitus	BMI	GFR	
Hypertonus	6-MGT		
Hyperlipidämie			
Hyperurikämie			
KHK			
Myokardinfarkt			
Raucher			

**Tabelle 21: Schematische Darstellung der verwendeten Blöcke 1-4 sowie ihrer Bestandteile.**

Für die einzelnen Fragestellungen wurde damit jeweils eine logistische Regression angepasst, bei der die unabhängig prädiktiven Variablen identifiziert wurden. Nur diese Variablen gingen in die finalen logistischen Regressionsanalysen ein (siehe Kapitel 3.4).

Verglichen mit anderen Multimarker-Projekten zeichnet sich die vorliegende Analyse durch eine relativ große Zahl von verwendeten klassischen Risikofaktoren oder typischen Untersuchungsbefunden aus. Stellt man unsere Studie denen von Smith et al. (2010) und Velagaleti et al. (2010) gegenüber, finden sich insgesamt mehr als doppelt so viele verwendete Parameter. Insbesondere die von uns in Block 3 (Laborbefunde) zusammengefassten Variablen, aber auch der Framingham-Score, die Hyperurikämie oder das Vorhofflimmern werden in den besagten Studien nicht berücksichtigt. Einerseits kann eine größere Zahl der Variablen eine schärfere Eingrenzung der Erkrankungen ermöglichen, andererseits werden bei fehlenden Werten mehr Patienten ausgeschlossen

und das statistische Modell wird instabiler. Ebenso wird der klinisch zu leistende Aufwand theoretisch vergrößert, je mehr klassische Parameter erhoben werden müssen. Da jedoch auch in der klinischen Praxis eine Vielzahl von Faktoren in die Beurteilung durch den behandelnden Arzt eingeht, haben wir eine größere Anzahl von Variablen gewählt. Hierdurch soll geprüft werden, inwieweit die Biomarker im Vergleich zu den aktuell verfügbaren Prädiktoren einer ventrikulären Dysfunktion tatsächlich noch zusätzliche Informationen liefern.

#### **4.3.2 Diskriminationsfähigkeit der Blöcke**

##### **SD/DD vs. KG**

Diese Fragestellung hätte den größten Nutzen im klinischen Primärsetting, da hier auf alle Unterformen ventrikulärer Dysfunktionen hin untersucht wird, wie es auch bei Risikopatienten mit unklarer kardialer Funktion zielgerecht wäre. Dahingegen liefert dieser Teil der Analyse keine Informationen über die unterschiedliche Relevanz der Faktoren im Vergleich der Fragestellungen DD vs. KG und SD vs. KG.

Die hier erstellten ROC-Kurven weisen für die Kombination der Blöcke 1 - 3 mäßige AUC auf (s. Tabelle 16). Fügt man NT-proBNP hinzu, lässt sich ein deutlicher Anstieg der AUC auf 0,738 beobachten. Werden sowohl MR-proANP als auch NT-proBNP einbezogen, ergibt sich keine weitere Verbesserung. Der Zuwachs an AUC wird folglich maßgeblich durch NT-proBNP bestimmt.

##### **SD vs. KG**

Für die Diskrimination zwischen einer SD und der KG lassen sich mit dem von uns generierten Modell insgesamt die höchsten AUC erzielen. Für die alleinige Betrachtung der konventionellen klinischen Parameter (Blöcke 1 - 3) ergibt sich bereits eine gute AUC bis 0,810 (s. Tabelle 18), wobei interessanterweise der mit Abstand größte Teil der Diskriminanz bereits durch die rein anamnestischen Faktoren beigetragen wird. Offensichtlich sind die verwendeten klinischen Parameter für unsere Kohorte am besten zur Prädiktion einer SD geeignet. Dies kann dadurch bedingt sein, dass die ausgewählten klassischen Risikofaktoren in erster Linie für die SHI/SD definiert wurden, nicht zuletzt deshalb, weil diese besser bekannt und etabliert sind als die Faktoren, die zur Entwicklung einer relevanten DD führen. Schon in der vorangegangenen schrittweisen Analyse mit dem Modell aus allen Variablen wurde deutlich, dass die Blöcke 1 - 3 mit NT-proBNP hinsichtlich der AUC der kombinierten Verwendung der Blöcke 1 - 3 und beider

einbezogenen Marker überlegen ist. Aus diesem Grund wurde auch hier auf eine Untersuchung von MR-proANP verzichtet. Wird NT-proBNP in das Modell integriert, steigt die AUC auf einen Wert von 0,840.

Zwar ergeben sich in diesem Kontext die insgesamt höchsten AUC, es wird jedoch deutlich, dass der Zuwachs, der durch den Einsatz der Biomarker erreicht wird, im Verhältnis geringer ist als bei dem Modell SD/DD vs. KG und schon die Blöcke 1-3 hier eine hohe eigenständige Trennschärfe aufweisen (0,81). Üblicherweise wird die Aussagekraft von Modellen mit einer AUC über 0,8 als stark bezeichnet (Hosmer und Lemeshow 2000). Eine Begründung für die hohe AUC liegt möglicherweise in der großen Anzahl der in unserer Studie verwendeten klinischen Variablen. Schon die daraus generierten Blöcke zeichneten sich durch eine starke Diskriminationsfähigkeit aus. Durch eine stärkere Selektion der klinischen Parameter fiel der durch die Biomarker generierte Zuwachs an Trennschärfe mutmaßlich größer aus, dadurch würde letztlich aber auch der zusätzliche Nutzen in der klinischen Praxis überschätzt.

### **DD vs. KG**

Die Kombination der Blöcke 1 - 3 (etablierte klinische Parameter) erbringt hinsichtlich der Fähigkeit, die Gruppe DD von der KG zu unterscheiden, mäßige AUC zwischen 0,662 und 0,715 (s. Tabelle 20). MR-proANP erhöht die AUC auf 0,736, wird NT-proBNP addiert, lässt sich erneut ein Anstieg auf 0,741 beobachten. Der größte Zuwachs an AUC wird hier offenbar durch MR-proANP erreicht.

Damit ist das Modell insgesamt zwar minimal besser als für die Detektion jedweder Dysfunktion (DD/SD), ausschlaggebend dafür scheint jedoch eine hohe AUC durch die etablierten Parameter zu sein. Der Zugewinn an AUC durch die Biomarker ist hier geringer als bei der Fragestellung SD/DD vs. KG, trotzdem ergibt sich hier in der Summe eine höhere AUC.

Vergleicht man die Diskriminationsfähigkeit der Modelle von DD vs. KG und SD vs. KG, wird deutlich, dass bei SD vs. KG vor allem NT-proBNP einen Zugewinn an Trennschärfe erbringt, bei der Fragestellung DD vs. KG dagegen maßgeblich MR-proANP. Die Erklärung für dieses Ergebnis kann gegebenenfalls in den Sekretionsmechanismen der natriuretischen Peptide liegen.

Yasue et al. demonstrierten 1994, dass BNP hauptsächlich von den Ventrikeln sezerniert wird, während ANP vornehmlich in den Vorhöfen des Herzens gebildet wird (Yasue et al. 1994). Die mittel-bis höhergradige DD geht mit einer Erhöhung des LAP und somit auch

der atrialen Wandspannung einher, so dass es zunächst zu einem Anstieg der ANP-Sekretion kommt. Erst im Stadium der Pseudonormalisierung entsteht auch eine zunehmende ventrikuläre Wandspannung, welche primär zu einer Erhöhung der BNP-Sekretion führt.

Zwar ist bei Überdehnung ventrikulärer Kardiomyozyten auch eine ventrikuläre Sekretion von ANP beschrieben, es überwiegt dort aber die Bildung von BNP. Möglicherweise liegt hier also die Erklärung für die in unserer Studie getroffene Feststellung, dass MR-proANP für die Klassifikation einer DD im Verhältnis zu NT-proBNP eine größere Bedeutung hat.

Die Tatsache, dass für die Fragestellung SD vs. KG vor allem NT-proBNP einen Zugewinn an Trennschärfe erbringt, bestätigt den vorbeschriebenen Stellenwert dieses Peptids zur Detektion systolischer Funktionseinschränkungen.

Nach Ergebnissen anderer Autoren wird BNP im Vergleich zu ANP als besserer Prädiktor einer reduzierten LVEF angesehen (Choy et al. 1994).

### **4.3.3 Vergleich mit anderen Modellen**

Um die Aussagekraft der hier erstellten Modelle in den Kontext des derzeitigen Forschungsstandes einordnen zu können sowie die diagnostische Wertigkeit beurteilen zu können, ist es hilfreich, zunächst die Präzision sowie die Erkenntnisse anderer Diagnoseschemata oder ähnlicher Studien zu betrachten. Da die Qualität diagnostischer Tests jedoch von den Eigenschaften des zu untersuchenden Kollektivs sowie der Häufigkeit der betreffenden Krankheit in dem Kollektiv abhängt, ist ein direkter Vergleich unterschiedlicher Schemata sowie ihrer AUC nur begrenzt möglich. Zugleich finden sich in der aktuellen Literatur kaum Studien, die mit einer ähnlichen Methodik vorgehen und vergleichbare Fragestellungen wie unsere Studie untersuchen. Trotzdem soll hier eine orientierende Gegenüberstellung der Studienergebnisse erfolgen.

Smith et al. (2010) haben untersucht, inwiefern die Kombination aus konventionellen kardiovaskulären Risikofaktoren und sechs Biomarkern Hinweise auf die Neuinzidenz einer CHI oder eines VHF geben können. Diese Art der Fragestellung erlaubt nur einen sehr begrenzten direkten Vergleich zu unserer Studie. Aufgrund der Ähnlichkeiten hinsichtlich des statistischen Modells sowie der verwendeten Parameter erscheint jedoch zumindest die Gegenüberstellung der Kernaussagen sinnvoll. Die konventionellen Risikofaktoren setzen sich bei der besagten Studie unter anderem aus Vitalparametern (systolischem und diastolischem Blutdruck) und Laborparametern (HDL, LDL), hauptsächlich jedoch aus anamnestischen Daten über klassische Vorerkrankungen

zusammen. Daneben wurden auch Alter, Geschlecht sowie BMI erhoben und in die Analysen einbezogen. Als Biomarker wurden, wie in unserer Studie, MR-proANP, NT-proBNP, MR-proADM, CRP sowie Copeptin untersucht. Zusätzlich ist Cystatin C berücksichtigt worden, CT-proET-1 fehlt. Während sich die konventionellen Risikofaktoren allein schon durch eine gute Prädiktionskraft auszeichneten, konnte das Modell für HI noch verbessert werden, indem die Biomarker eingebunden wurden (C-Statistik = 0,815 vs. 0,842 unter Einbeziehung aller Marker). Diese wiederum waren einzeln signifikant mit dem Auftreten einer Herzinsuffizienz verknüpft. Nach schrittweiser Regression unter Einbeziehung aller signifikanten Biomarker und Risikofaktoren sind dabei, ähnlich wie in unserer Studie, nur NT-proBNP, MR-proANP und zusätzlich CRP als signifikante Faktoren verblieben, was im Rahmen dieser Fragestellung insbesondere die Relevanz der natriuretischen Peptide hervorhebt (Smith et al. 2010). Der Stellenwert von CRP bezieht sich nach heutiger Studienlage eher auf Aussagen über die Progression oder die Risikoprädiktion einer HI und weniger auf Aussagen über Vorliegen einer hämodynamischen Einschränkung (Anand et al. 2005).

Auch Velagaleti et al. (2010) wenden eine Multimarker-Strategie an, um den Informationszuwachs gegenüber einem Modell aus etablierten Risikofaktoren zu evaluieren. Ziel der Studie ist es, Risikoprädiktoren für eine Neuinzidenz einer Herzinsuffizienz zu identifizieren. Dabei werden BNP, Homocystein, CRP, das Verhältnis von Albumin zu Kreatinin im Urin (UACR), das Verhältnis von Aldosteron zu Renin im Serum beziehungsweise Plasma sowie der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor einbezogen. Zunächst konnte im multivariaten Modell ein signifikanter Zusammenhang zwischen den ausgewählten Markern und dem HI-Risiko beobachtet werden. In der folgenden schrittweisen Regression zeichneten sich BNP sowie das Albumin/Kreatinin-Verhältnis durch den größten Beitrag zur Prädiktion aus und konnten als unabhängige Einflussgrößen identifiziert werden. Verglichen mit einem Modell aus klinischen und anamnestischen Daten ließ sich mithilfe dieser Marker ein Zugewinn an diagnostischer Trennschärfe erzielen, wenngleich dieser als gering beschrieben wird (C-Statistik 0,84 vs. 0,86) (Velagaleti et al. 2010). Auch hier unterscheiden sich die Fragestellung sowie insbesondere auch die Auswahl der verwendeten Biomarker maßgeblich von unserer Studie. Darüber hinaus handelt es sich in der besagten Studie um ein Multimarker-Modell, das auf die ältere Allgemeinbevölkerung angewandt wird. Bedingt durch die von uns verwendeten Einschlusskriterien zeichnet sich unsere Kohorte durch eine größere prozentuale Häufigkeit von Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz aus. Bei Velagaleti et al. wird eine



HI, definiert durch die Framingham-Kriterien, als Endpunkt gewählt. Dadurch werden echokardiographisch relevante, eventuell asymptomatische ventrikuläre Dysfunktionen nicht einbezogen. Ferner wird für die Analysen die Zeit bis zum Auftreten des Endpunktes berücksichtigt. Direkte Quervergleiche sollten daher nicht stattfinden, wohl aber können grundsätzliche Aspekte der Studien gegenübergestellt werden.

Wie auch in unserer Studie sowie in der von Smith et al. (2010) wird durch die Ergebnisse von Velagaleti et al. (2010) die Bedeutung der natriuretischen Peptide, in diesem Fall BNP, hervorgehoben. Daneben wird UACR eine prädiktive Bedeutung beigemessen, welches als Marker für eine Reihe von Veränderungen, die bei einer HI auftreten, gesehen wird (Velagaleti et al. 2010). Auch Dieplinger et al. (2009) belegen für MR-proANP und BNP einen geringfügigen additiven diagnostischen Nutzen bei der Detektion einer durch Dyspnoe symptomatischen HI, wenn man diese Marker einer Kombination aus konventionellen klinischen Parametern hinzufügt. Darüber hinaus findet sich, gemessen an den AUC, eine insgesamt höhere Diskriminationsfähigkeit für BNP, sowohl im Rahmen der Detektion einer SHI als auch einer DHI. Ebenso ergeben sich bei der SHI für beide Marker höhere AUC, als wenn sich die Fragestellung auf eine DHI ausrichtet. Eine weitere Aussage der besagten Studie besteht in der Feststellung, dass eine Kombination der beiden Peptide nicht sinnvoll ist, dennoch wird die diagnostische Aussagekraft der Peptide als vergleichbar beschrieben (Dieplinger et al. 2009). Auch Maisel et al (2010) beschreiben MR-proANP als gleichwertig, wenn es hinsichtlich einer Diagnose einer symptomatischen HI mit BNP verglichen wird (Maisel et al. 2010). Dies steht jedoch zum Teil im Widerspruch zu Ergebnissen einer Metaanalyse von Doust et al. (2004), die BNP im Rahmen der Diagnose einer HI insgesamt eine höhere Trennschärfe zuspricht als ANP (Doust et al. 2004).

Auch in dem von uns entwickelten Multimarker-Konzeptes konnte durch den Einsatz der natriuretischen Peptide die diagnostische Aussagekraft eines Modells bestehend aus konventionellen Risikofaktoren verbessert werden.

Die Erkenntnis, dass den natriuretischen Peptide im Rahmen der Detektion ventrikulärer Dysfunktionen eine große Bedeutung zukommt, steht in Einklang mit früheren Studienergebnissen, die den Stellenwert von BNP/NT-proBNP bei der Verwendung sowohl in Multimarker-Projekten als auch als Einzelmarker bestätigen (McDonagh et al. 2004; Tschöpe et al. 2005; Giannessi 2011; Dieplinger et al. 2009). Unterstrichen werden diese Feststellungen durch die Tatsache, dass die natriuretischen Peptide bereits als

Bestandteil diverser Diagnoseschemata genutzt werden (Ponikowski et al. 2016; Maisel et al. 2008).

Dass sowohl ANP als auch BNP einen solch großen Nutzen hinsichtlich der Diagnostik einer HI und ihren Vorstufen zu haben scheinen, könnte sich durch Betrachtung der pathophysiologischen Veränderungen erklären lassen, da beide Peptide die Reaktion auf die bei dieser Erkrankung auftretenden Veränderungen widerspiegeln und dabei ausgeschüttet werden. Die im Rahmen der HI auftretende Dehnung des Myokards, die als Resultat der kardialen Überlastung auftritt, gilt als Trigger für die Sezernierung dieser Peptide. Da die natriuretischen Peptide eine Diurese sowie eine Aktivierung des RAAS erreichen, können sie als Gegenspieler der krankhaften Veränderungen bei einer HI gewertet werden. Da diese zunächst auch unabhängig von Symptomen auftreten können, erscheint auch eine Anwendung in Vorläuferstadien (SD und DD) sinnvoll. Wie in unserer Studie, aber beispielsweise auch bei Dieplinger et al. (2009) festgestellt, erbringt eine Kombination dieser beiden Peptide einen nur sehr geringen oder keinen Zugewinn an diagnostischer Aussagekraft (Dieplinger et al. 2009). Der Multimarker- Ansatz erbrachte in unserer Studie nur in einer bestimmten Fragestellung (Diskriminierung zwischen DD und KG) einen Vorteil gegenüber einzelnen Markern. Ob diese Feststellung durch die Tatsache bedingt ist, dass ANP und BNP derselben Gruppe von Biomarkern angehören oder ob bei unserer Fragestellung ein Multimarker-Ansatz generell nur begrenzt sinnvoll ist, bleibt hier unklar. Die Ausschüttung der restlichen in unserer Studie untersuchten Biomarker wird nicht spezifisch durch eine kardiale Wanddehnung ausgelöst, sondern durch Veränderungen, die nicht zwangsläufig spezifisch für kardiale Erkrankungen sind. Vielmehr erscheint eine Verbindung mit anderen Vorerkrankungen, die als Risikofaktoren für eine HI gesehen werden, denkbar. Diese Beobachtung könnte eine Erklärung dafür sein, dass die natriuretischen Peptide bislang eher als diagnostische Hilfsmittel identifiziert werden konnten und viele andere Biomarker sich tendenziell eher als Prädiktoren der Prognose einsetzen lassen (Giannessi 2011; Dieplinger et al. 2009). Unsere Ergebnisse bestätigen damit den in der diesbezüglichen Literatur vorbeschriebenen mäßigen Nutzen von Multimarker-Konzepten. Da einzelne Biomarker angesichts der Komplexität der pathophysiologischen Veränderungen bei einer HI vermutlich jedoch nicht in der Lage sind, ausreichende Informationen über die Krankheitsaktivität zu liefern, erscheinen Multimarker-Strategien gerade in diesem Gebiet sinnvoll und sollten mithilfe zukünftiger Studien weiterentwickelt und erforscht werden.

#### 4.4 Limitierungen der Arbeit

Eine generelle Limitierung des von uns verwendeten Ansatzes sowie der Multimarker-Projekte im Allgemeinen besteht darin, dass auch eine Vielzahl von verwendeten Variablen eine ausführliche klinische Untersuchung sowie Befragung durch einen erfahrenen Arzt nur begrenzt abbilden kann. Die Annahme, dass die aus einem Punktwert oder einer Formel abgeleitete Erkrankungswahrscheinlichkeit eine konventionelle Untersuchung ersetzen kann, ist möglicherweise eine zu stark vereinfachte Überlegung und wird dem komplexen Sachverhalt nicht gerecht.

Die retrospektive Einordnung in die Gruppe mit echokardiographisch relevanter DD orientiert sich in dieser Studie an dem Schema der ASE, womit Hinweise auf erhöhte Füllungsdrücke als vorhandene DD definiert werden, sofern keine begleitende SD vorliegt. Für dieses Schema existieren optional verwendbare, jedoch von uns nicht gemessene Variablen. Es ist nicht auszuschließen, dass durch Erhebung dieser Variablen zusätzliche Probanden der Gruppe DD zugeordnet worden wären.

Ein weiterer, in unserer Studie nicht berücksichtigter Aspekt besteht darin, dass tatsächlich entstehende Kosten nicht berücksichtigt wurden. Bei einer klinischen Anwendung wäre dieser Umstand von großer Bedeutung und hätte im Falle eines sinnhaft einsetzbaren Biomarker-Ansatzes beachtet werden müssen.

Bezüglich hsCRP konnte in unserem Modell letztendlich zwar kein unabhängiger, additiver Nutzen beobachtet werden, es sollte dennoch festgehalten werden, dass laut Herstellerempfehlung eine wiederholte Messung empfohlen wird, um Beeinflussungen durch transiente, klinisch nicht auffällige Infektionen auszuschließen. Diesen Empfehlungen konnte im Rahmen unserer Untersuchungen nicht nachgekommen werden. Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass eine Umsetzung dieses Vorgehens in diagnostischen Algorithmen mit einem zusätzlichen Aufwand verbunden wäre.

## 5 Zusammenfassung

In ihrer asymptomatischen Form werden die SD und die DD als Vorläuferstadien einer Herzinsuffizienz gesehen. Um durch eine therapeutische Intervention eine Progression zu einer symptomatischen HI zu verhindern, ist die frühzeitige Detektion ventrikulärer Dysfunktionen entscheidend. In der Vergangenheit konnte durch neue Erkenntnisse über die zugrundeliegenden Mechanismen einer HI eine Vielzahl von für diese Krankheit relevanten Biomarkern identifiziert werden. Insbesondere zu diagnostischen Zwecken existieren bislang jedoch keine Richtlinien für eine sinnvolle Kombination solcher Parameter.

Ziel der vorliegenden Studie war daher die Entwicklung eines Systems aus verschiedenen Biomarkern sowie konventionellen klinischen Daten, das eine möglichst hohe Trennschärfe in Bezug auf die Diskrimination zwischen einer ventrikulären Dysfunktion (SD, DD) und einer Kontrollgruppe erlaubt. Zu diesem Zweck sind für unsere Studie 1590 Teilnehmer der "Diast-CHF"-Studie mit kardiovaskulären Risikofaktoren ausgewählt und nach echokardiographischen Gesichtspunkten in die Gruppen SD, DD und eine Kontrollgruppe (KG) aufgeteilt worden. Neben klinischen Daten, körperlichen Befunden sowie diversen Laborparametern sind bei allen Probanden sieben verschiedene Biomarker (NT-proBNP, MR-proANP, hsCRP, CT-proAVP, CT-proET-1, MR-proADM und Pro-Kollagen III) bestimmt worden. Mit Ausnahme von hsCRP fanden sich die höchsten gemessenen Serumkonzentrationen der Biomarker in der Gruppe SD, die Kontrollprobanden zeichneten sich durch die niedrigsten Messwerte aus. Die Biomarker wurden im Bezug auf ihre Fähigkeit getestet, zwischen verschiedenen Gruppen zu diskriminieren: SD/DD vs. KG, SD vs. KG sowie DD vs. KG. Bei Betrachtung der für jeden Biomarker abgeleiteten ROC-Kurven sowie der daraus resultierenden AUC wurde deutlich, dass sich MR-proANP und NT-proBNP in allen Fragestellungen durch die größte diagnostische Trennschärfe auszeichneten. Die AUC der restlichen Marker variierten zwischen schlechten bis mäßigen Werten. Die höchsten AUC ließen sich innerhalb der Fragestellung SD vs. KG verzeichnen. Für die nachfolgenden logistischen Regressionsmodelle wurden die am stärksten gewichteten Marker selektiert, wodurch die weiteren Analysen auf NT-proBNP sowie MR-proANP beschränkt wurden. Unsere Analysen bestätigen hiermit den vorbeschriebenen Stellenwert der natriuretischen Peptide hinsichtlich der Detektion einer ventrikulären Dysfunktion. Im zentralen Teil dieser Arbeit wurde mittels einer blockweisen logistischen Regression der additive diagnostische Nutzen von NT-proBNP

und MR-proANP im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Variablenblöcken aus etablierten Prädiktoren einer ventrikulären Dysfunktion untersucht. Obwohl die Diskriminationsfähigkeit im Vergleich zu den etablierten Prädiktoren verbessert wurde, ist der Informationszuwachs durch die Biomarker gering. Die insgesamt höchsten AUC finden sich für die Blöcke, die für die Diskriminierung zwischen SD und KG angepasst wurden, wobei der durch Biomarker bedingte Zugewinn an diagnostischer Trennschärfe in dieser Fragestellung am kleinsten ist und allein durch NT-proBNP generiert wird. Bei der Diskrimination zwischen einer DD und der KG wird der größtmögliche durch Biomarker generierte Zuwachs durch eine Kombination von MR-proANP und NT-proBNP erzielt, maßgeblich wird dieser jedoch durch MR-proANP bedingt. Die insgesamt niedrigsten AUC lassen sich bei Berücksichtigung aller Blöcke sowie der Biomarker für das Modell SD/DD vs. KG ableiten, gleichzeitig kann hier der größte durch die Biomarker bedingte Zuwachs an AUC beobachtet werden.

In der vorliegenden Arbeit ist die Anwendung eines Multimarker-Ansatzes gelungen, wenngleich der Zuwachs an Diskriminationsfähigkeit, bedingt durch die zwei ausgewählten Biomarker, nur gering ausfällt. Zudem wird deutlich, dass nur in einer der drei untersuchten Fragestellungen (DD vs. KG) ein erkennbarer Vorteil durch eine Kombination von mehreren Biomarkern entsteht. Dies bestätigt den aus anderen Studien vorbeschriebenen geringen Vorteil von Multimarker-Konzepten gegenüber einzelnen Biomarkern. Aus den Ergebnissen dieser Arbeit ergeben sich Ansatzpunkte für weitergehende wissenschaftliche Forschung, da Biomarker-Modelle das Potential haben, den heute angewendeten diagnostischen Algorithmus zu verbessern. Auch müssen weitere Untersuchungen zeigen, inwiefern die Anwendung solcher Modelle klinisch praktikabel ist.

## 6 Literaturverzeichnis

- Allen LA, Felker GM (2010): Multi-marker strategies in heart failure: clinical and statistical approaches. *Heart Fail Rev* 15, 343–349
- Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R (2005): C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 112, 1428–1434
- Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, Oates JA, Peck CC, Schooley RT (2001): Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 69, 89–95
- Barasch E, Gottdiener JS, Aurigemma G, Kitzman DW, Han J, Kop WJ, Tracy RP (2009): Association between elevated fibrosis markers and heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *Circ Heart Fail* 2, 303–310
- Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, Trawinski J, Boesgaard S, Aldershvile J (2003): NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 89, 150–154
- Berliner D, Deubner N, Fenske W, Brenner S, Gueder G, Allolio B, Jahns R, Ertl G, Angermann CE, Stork S (2012): Copeptin in heart failure: associations with clinical characteristics and prognosis. *Eur Heart J* 33, 941–1105
- Betti I, Castelli G, Barchielli A, Beligni C, Boscherini V, Luca L de, Messeri G, Gheorghide M, Maisel A, Zuppiroli A (2009): The role of N-terminal PRO-brain natriuretic peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF study. *J Card Fail* 15, 377–384
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP (2006): Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med* 355, 260–269
- Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guillothe M (1993): Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 270, 1702–1707
- Bouvy ML, Heerdink ER, Leufkens HGM, Hoes AW (2003): Predicting mortality in patients with heart failure: a pragmatic approach. *Heart* 89, 605–609
- Bradley TD, Floras JS (2003): Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 107, 1671–1678
- Braunwald E (2008): Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 358, 2148–2159
- Brutsaert DL, Sys SU (1997): Diastolic dysfunction in heart failure. *J Card Fail* 3, 225–242
- Brutsaert DL, Keulenaer GW de (2006): Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 21, 240–248
- Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH (1999): Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci* 97, 689–695
- Burnett JC, Kao PC, Hu DC, Hesser DW, Heublein D, Granger JP, Opgenorth TJ, Reeder GS (1986): Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 231, 1145–1147

- Cavallari LH, Groo VL, Momary KM, Stamos TD, Vaitkus PT (2007): Markers of cardiac collagen turnover are similar in patients with mild and more severe symptoms of heart failure. *Congest Heart Fail* 13, 275–279
- Celik T, Atila Iyisoy, Murat Celik, U.Cagdas Yuksel, Ejder Kardesoglu (2009): C-reactive protein in chronic heart failure: A new predictor of survival. *Int J Cardiol* 135, 396–397
- Cheung B, Leung R (1997): Elevated plasma levels of human adrenomedullin in cardiovascular, respiratory, hepatic and renal disorders. *Clin Sci* 92, 59–62
- Choy AM, Darbar D, Lang CC, Pringle TH, McNeill GP, Kennedy NS, Struthers AD (1994): Detection of left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction: comparison of clinical, echocardiographic, and neurohormonal methods. *Br Heart J* 72, 16–22
- Clements IP (2005): Combined systolic and diastolic dysfunction in the presence of preserved left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 7, 490–497
- Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Heublein DM, Burnett JC (2006): Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 47, 345–353
- Davies M, Hobbs F, Davis R, Kenkre J, Roalfe AK, Hare R, Wosornu D, Lancashire RJ (2001): Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 358, 439–444
- de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H (1981): A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 28, 89–94
- Deetjen P, Speckmann EJ, Hescheler J: Physiologie. 4. Auflage; Urban & Fischer/ Elsevier, München 2005
- Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, Mueller T (2009): Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath. *Heart* 95, 1508–1513
- Doust JA, Glasziou PP, Pietrzak E, Dobson AJ (2004): A systematic review of the diagnostic accuracy of natriuretic peptides for heart failure. *Arch Intern Med* 164, 1978–1984
- Edelmann F, Stahrenberg R, Polzin F, Kockskämper A, Düngen H-D, Duvinage A, Binder L, Kunde J, Scherer M, Gelbrich G (2011): Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: quality of life in diastolic dysfunction. *Am Heart J* 161, 797–804
- Elmas E, Lang S, Dempfle CE, Kälsch T, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Borggrefe M, Brueckmann M (2008): Diagnostic performance of mid-regional pro-adrenomedullin as an analyte for the exclusion of left ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 128, 107–111
- Erdmann E: Herzinsuffizienz: Ursachen, Pathophysiologie und Therapie. 4. Auflage; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2005
- Ferro CJ, Spratt JC, Haynes WG, Webb DJ (1998): Inhibition of neutral endopeptidase causes vasoconstriction of human resistance vessels in vivo. *Circulation* 97, 2323–2330
- Fischer M, Baessler A, Holmer SR, Muscholl M, Bröckel U, Luchner A, Hense HW, Döring A, Riegger G, Schunkert H (2003): Epidemiologie der linksventrikulären systolischen Dysfunktion in der Allgemeinbevölkerung Deutschlands. *Z Kardiol* 92, 294–302
- Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS, Kubo SH, Rudin-Toretsky E, Yusuf S (1990): Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 82, 1724–1729

- Frankenstein L, Remppis A, Graham J, Schellberg D, Sigg C, Nelles M, Katus HA, Zugck C (2008): Gender and age related predictive value of walk test in heart failure: do anthropometrics matter in clinical practice? *Int J Cardiol* 127, 331–336
- Gegenhuber A, Struck J, Poelz W, Pacher R, Morgenthaler NG, Bergmann A, Haltmayer M, Mueller T (2006): Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP. *Clin Chem* 52, 827–831
- Giannessi D (2011): Multimarker approach for heart failure management: perspectives and limitations. *Pharmacol Res* 64, 11–24
- Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R (2009): Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail* 2, 549–555
- Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB (1985): The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 132, 919–923
- Hage C, Lund LH, Donal E, Daubert J-C, Linde C, Mellbin L (2015): Copeptin in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A report from the prospective KaRen-study. *Open Heart* 2, e000260
- Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA (2006): HYPERTENSION: Trends in Prevalence, Incidence, and Control. *Annu Rev Public Health* 27, 465–490
- Hall C, Aaberge L, Stokke O (1995): In vitro stability of N-terminal proatrial natriuretic factor in unfrozen samples: an important prerequisite for its use as a biochemical parameter of atrial pressure in clinical routine. *Circulation* 91, 911
- Hanley JA, McNeil BJ (1983): A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 148, 839–843
- Hinson JP, Kapas S, Smith DM (2000): Adrenomedullin, a multifunctional regulatory peptide. *Endocr Rev* 21, 138–167
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993): The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 22, 6
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J (2004): Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 43, 317–327
- Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Achim A, Schmaltz AA, Erdmann E (2005): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 94, 488–509
- Hosmer DW, Lemeshow S: *Applied Logistic Regression*. 2. Auflage; John Wiley & Sons, New York 2000
- Hosoda K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, Jougasaki M, Shirakami G, Suga S, Ogawa Y, Yasue H, Imura H (1991): Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart. Production in the ventricle. *Hypertension* 17, 1152–1155
- Hülsmann M, Berger R, Mörtl D, Gore O, Meyer B, Pacher R (2005): Incidence of normal values of natriuretic peptides in patients with chronic heart failure and impact on survival: a direct comparison of N-terminal atrial natriuretic peptide, N-terminal brain natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 7, 552–556
- Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML (2001): ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of



- the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 104, 2996–3007
- Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyachi T, Goto K, Masaki T (1989): The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 86, 2863–2867
- Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV (2001): Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 103, 2668–2673
- Jougasaki M, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC (1995): Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation* 92, 286–289
- Jougasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM, Yamamoto K, Wei CM, McKinley LJ, Burnett JC (1996): Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest* 97, 2370–2376
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP (1974): Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34, 29–34
- Karl J, Borgya A, Gallusser A, Huber E, Krueger K, Rollinger W, Schenk J (1999): Development of a novel, N-terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 230, 177–181
- Katz AM, Zile MR (2006): New molecular mechanism in diastolic heart failure. *Circulation* 113, 1922–1925
- Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS (2004): Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am* 88, 1145–1172
- Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, Ichiki Y, Nakamura S, Matsuo H, Eto T (1993): Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 192, 553–560
- Kobayashi K, Kitamura K, Hirayama N, Date H, Kashiwagi T, Ikushima I, Hanada Y, Nagatomo Y, Takenaga M, Ishikawa T (1996): Increased plasma adrenomedullin in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 131, 676–680
- Koller L, Kleber M, Goliash G, Sulzgruber P, Scharnagl H, Silbernagel G, Grammer T, Delgado G, Tomaschitz A, Pilz S (2014): C-reactive protein predicts mortality in patients referred for coronary angiography and symptoms of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 16, 758–766
- Lam CSP, Lyass A, Kraigher-Krainer E, Massaro JM, Lee DS, Ho JE, Levy D, Redfield MM, Pieske BM, Benjamin EJ (2011): Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation* 124, 24–30
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS (2005): Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18, 1440–1463
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J (2006): Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 7, 79–108

- Lehnert H, Wittchen HU, Pittrow D, Bramlage P, Kirch W, Böhler S, Höfler M, Ritz E (2005): Prävalenz und Pharmakotherapie des Diabetes mellitus in der primärärztlichen Versorgung. *Dtsch Med Wochenschr* 130, 323–328
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D (1999): A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130, 461–470
- Levin ER (1995): Endothelins. *N Engl J Med*. 333, 356–363
- Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK (1996): The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 275, 1557–1562
- Luers C, Wachter R, Kleta S, Uhler M, Koschack J, Scherer M, Binder L, Herrmann-Lingen C, Zapf A, Kulle B (2010): Natriuretic peptides in the detection of preclinical diastolic or systolic dysfunction. *Clin Res Cardiol* 99, 217–226
- Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M (1998): Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 135, 825–832
- Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB (2002): Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 347, 161–167
- Maisel AS, McCord J, Nowak RM, Hollander JE, Wu AHB, Duc P, Omland T, Storrow AB, Krishnaswamy P, Abraham WT (2003): Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 41, 2010–2017
- Maisel AS, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S (2008): State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 10, 824–839
- Maisel AS, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, Mockel M, Hogan C, Wu AHB, Richards M (2010): Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 55, 2062–2076
- McDonagh TA, Morrison CE, Lawrence A, Ford I, Tunstall-Pedoe H, McMurray JJ, Dargie HJ (1997): Symptomatic and asymptomatic left-ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 350, 829–833
- McDonagh TA, Holmer S, Raymond I, Luchner A, Hildebrandt P, Dargie HJ (2004): NT-proBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 6, 269–273
- 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
- McMurray JJ (2010): Systolic heart failure. *N Engl J Med* 362, 228–238
- McMurray JJ, Pfeffer MA (2005): Heart failure. *The Lancet* 365, 1877–1889
- McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, Dargie HJ, Morton JJ (1992): Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 85, 1374–1379
- McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, Davie AP (1998): Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 19 Suppl P, 16
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA (2012): 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. *Eur J Heart Fail* 14, 803–869
- Meeran K, O'Shea D, Upton PD, Small CJ, Ghatei MA, Byfield PH, Bloom SR (1997): Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 95–100
- Möckel M, Searle J, Hamm C, Slagman A, Blankenberg S, Huber K, Katus H, Liebetrau C, Müller C, Müller R (2015): Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome (ACS): a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J* 36, 369–376
- Moertl D, Berger R, Struck J, Gleiss A, Hammer A, Morgenthaler NG, Bergmann A, Huelsmann M, Pacher R (2009): Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death. *J Am Coll Cardiol* 53, 1783–1790
- Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A (2004): Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin. Chem.* 50, 234–236
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A (2005): Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 51, 1823–1829
- Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A (2006): Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 52, 112–119
- Morrow DA, de Lemos JA (2007): Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 115, 949–952
- Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M (2003): Comparison of the Biomedica NT-proBNP enzyme immunoassay and the Roche NT-proBNP. *Clin Chem* 49, 976–979
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A (2009): Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 22, 107–133
- Nicholls MG, Charles CJ, Lainchbury JG, Lewis LK, Rademaker MT, Richards AM, Yandle TG (2003): Adrenomedullin in heart failure. *Hypertens Res* 26 Suppl, 40
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM (2006): Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355, 251–259
- Papassotiropoulos J, Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A (2006): Immunoluminometric assay for measurement of the C-terminal endothelin-1 precursor fragment in human plasma. *Clin Chem* 52, 1144–1151
- Patrianakos AP, Parthenakis FI, Papadimitriou EA, Diakakis GF, Tzerakis PG, Nikitovic D, Vardas PE (2004): Restrictive filling pattern is associated with increased humoral activation and impaired exercise capacity in dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 6, 735–743
- Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, Keulenaer G de, Leite-Moreira AF (2007): How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539–2550
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL (2003): Markers of inflammation and cardiovascular

- disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107, 499–511
- Piechota M, Banach M, Jacoń A, Rysz J (2008): Natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Cell Mol Biol Lett* 13, 155–181
- Pio R, Martinez A, Unsworth EJ, Kowalak JA, Bengoechea JA, Zipfel PF, Elsasser TH, Cuttitta F (2001): Complement factor H is a serum-binding protein for adrenomedullin, and the resulting complex modulates the bioactivities of both partners. *J Biol Chem* 276, 12292–12300
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA (2016): 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. *Eur J Heart Fail* 18, 891-975
- Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ, Weksler BB (1983): Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension* 5, 38
- Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA (1979): The biosynthesis of collagen and its disorders (first of two parts). *N Engl J Med* 301, 13–23
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003): Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289, 194–202
- Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Bailey KR, Burnett JC (2004): Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation* 109, 3176–3181
- Risteli J, Niemi S, Trivedi P, Mäentausta O, Mowat AP, Risteli L (1988): Rapid equilibrium radioimmunoassay for the amino-terminal propeptide of human type III procollagen. *Clin Chem* 34, 715–718
- Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T (1973): Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest* 52, 2340–2352
- Romppanen H, Marttila M, Magga J, Vuolteenaho O, Kinnunen P, Szokodi I, Ruskoaho H (1997): Adrenomedullin gene expression in the rat heart is stimulated by acute pressure overload: blunted effect in experimental hypertension. *Endocrinology* 138, 2636–2639
- Rouleau JL, Packer M, Moyé L, Champlain J de, Bichet D, Klein M, Rouleau JR, Sussex B, Arnold JM, Sestier F (1994): Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 24, 583–591
- Ruskoaho H (2003): Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 24, 341–356
- Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PWF (2004): C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 110, 380–385
- Saito Y, Nakao K, Arai H, Nishimura K, Okumura K, Obata K, Takemura G, Fujiwara H, Sugawara A, Yamada T (1989): Augmented expression of atrial natriuretic polypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 83, 298–305
- Schrier RW (2006): Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* 119, S47-53

- Selvais PL, Robert A, Ahn S, van Linden F, Ketelslegers JM, Pouleur H, Rousseau MF (2000): Direct comparison between endothelin-1, N-terminal proatrial natriuretic factor, and brain natriuretic peptide as prognostic markers of survival in congestive heart failure. *J Card Fail* 6, 201–207
- Shah R (2007): Endothelins in health and disease. *Eur J Intern Med* 18, 272–282
- Sirvio ML, Metsarinne K, Saijonmaa O, Fyhrquist F (1990): Tissue distribution and half-life of <sup>125</sup>I-endothelin in the rat: importance of pulmonary clearance. *Biochem Biophys Res Commun* 167, 1191–1195
- Smith JG, Newton-Cheh C, Almgren P, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Platonov PG, Hedblad B, Engström G, Wang TJ (2010): Assessment of conventional cardiovascular risk factors and multiple biomarkers for the prediction of incident heart failure and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 56, 1712–1719
- Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJV, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, Wang D, Pocock S (2005): Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 112, 3738–3744
- SOLVD Investigators (1992): Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 327, 685–691
- Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M, Berger R, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Pacher R (2006): Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 36, 771–778
- Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H (1988): A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 332, 78–81
- Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, Kitamura K, Sakata J, Eto T, Matsuo H (1994): Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun* 201, 1160–1166
- Tang WHW, Shrestha K, Martin MG, Borowski AG, Jasper S, Yandle TG, Richards AM, Klein AL, Troughton RW (2010): Clinical significance of endogenous vasoactive neurohormones in chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 16, 635–640
- Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss H-P (2005): The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 26, 2277–2284
- van Beneden R, Gurné O, Selvais PL, Ahn SA, Robert AR, Ketelslegers J-M, Pouleur HG, Rousseau MF (2004): Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7-year follow-up study. *J Card Fail* 10, 490–495
- Vasan RS, Levy D (2000): Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 101, 2118–2121
- Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D (1999): Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 33, 1948–1955
- Vasan RS, Benjamin EJ, Larson MG, Leip EP, Wang TJ, Wilson PWF, Levy D (2002): Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Framingham heart study. *JAMA* 288, 1252–1259
- Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, Sawyer DB, Levy D, Wilson PWF, D'Agostino RB (2003): Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 107, 1486–1491

- Velagaleti RS, Gona P, Larson MG, Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Selhub J, Jacques PF, Meigs JB, Tofler GH (2010): Multimarker approach for the prediction of heart failure incidence in the community. *Circulation* 122, 1700–1706
- Volpe M, Francia P, Tocci G, Rubattu S, Cangianiello S, Elena Rao MA, Trimarco B, Condorelli M (2010): Prediction of long-term survival in chronic heart failure by multiple biomarker assessment: a 15-year prospective follow-up study. *Clin Cardiol* 33, 700–707
- Wachter R, L uthje L, Klemmstein D, L uers C, Stahrenberg R, Edelmann F, Holzendorf V, Hasenfu  G, Andreas S, Pieske B (2013): Impact of obstructive sleep apnoea on diastolic function. *Eur Respir J* 41, 376–383
- Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Leip EP, Omland T, Wolf PA, Vasan RS (2004): Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 350, 655–663
- Wang TJ, Larson MG, Benjamin EJ, Siwik DA, Safa R, Guo C-Y, Corey D, Sundstrom J, Sawyer DB, Colucci WS (2007): Clinical and echocardiographic correlates of plasma procollagen type III amino-terminal peptide levels in the community. *Am Heart J* 154, 291–297
- Ware JE, Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30, 473–483
- Wei CM, Lerman A, Rodeheffer RJ, McGregor CG, Brandt RR, Wright S, Heublein DM, Kao PC, Edwards WD, Burnett JC (1994): Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation* 89, 1580–1586
- Weitzberg E, Ahlborg G, Lundberg JM (1991): Long-lasting vasoconstriction and efficient regional extraction of endothelin-1 in human splanchnic and renal tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 180, 1298–1303
- Wiggers CJ (1921): Studies on the consecutive Phases of the cardiac cycles: I. *Am J Physiol* 56, 415–438
- Wild PS, Sinning CR, Ojeda F, Wilde S, Schulz A, Schnabel RB, Lubos E, Zeller T, Keller T, Lackner KJ (2009): Midregional Pro-Adrenomedullin vs. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide for Diagnosis of Diastolic Disturbances: Results From the Community-Based Gutenberg-Heart Study. *Circulation* 2009, 544
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T (1988): A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332, 411–415
- Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K (1994): 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* 90, 195–203
- Youden WJ (1950): Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 3, 32–35
- Yu CM, Cheung BM, Leung R, Wang Q, Lai WH, Lau CP (2001): Increase in plasma adrenomedullin in patients with heart failure characterised by diastolic dysfunction. *Heart* 86, 155–160
- Zile MR, Brutsaert DL (2002): New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 105, 1387–1393
- Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH (2004): Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 350, 1953–1959

Zou KH, O'Malley AJ, Mauri L (2007): Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation* 115, 654–657