

Aus dem Institut/der Klinik für Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**RDW in Ergänzung zu BNP als Biomarker der Herzinsuffizienz  
zur Diagnose und Prognose bei Patienten mit akuter Luftnot in  
einer internistischen Notaufnahme**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Andrea Christina Pinkowski  
aus Lich

Datum der Promotion: 14. Februar 2014

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Abstrakt</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung</b>	<b>8</b>
2.1	Herzinsuffizienz	9
2.1.1	Definition	9
2.1.2	Epidemiologie und Ätiologie	9
2.1.3	Klassifikation und Symptome	10
2.1.4	Pathophysiologie	12
2.1.5	Diagnostik	13
2.1.5.1	Diagnostik der akuten Luftnot in der Notaufnahme	14
2.1.6	Therapie	15
2.2	Biomarker der Herzinsuffizienz	17
2.2.1	Natriuretische Peptide	18
2.2.1.1	BNP und NTproBNP: Physiologie und Pathophysiologie	19
2.2.1.2	BNP und NTproBNP: Diagnostik und Prognostik der Herzinsuffizienz	20
2.2.1.3	Limitation von BNP und NTproBNP	22
2.2.2	Red cell distribution width (RDW): Physiologie und Pathophysiologie	23
2.2.2.1	RDW in Diagnostik und Prognostik kardialer Erkrankungen	25
2.3	Zielsetzung	28
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>29</b>
3.1	Studiendesign	29
3.2	Ethik	29
3.3	Studienkollektiv	30
3.4	Studienablauf	31
3.4.1	Schematischer Ablauf der Studie	31
3.4.2	Einschluss und Dokumentation	32
3.4.3	Follow-up	32
3.4.4	Monitoring	33
3.5	Biomarker Bestimmung	33
3.5.1	Probengewinnung	33
3.5.2	RDW Bestimmung	34
3.5.3	BNP Bestimmung	36
3.6	Statistische Analyse	38

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>39</b>
4.1	Charakteristika des Patientenkollektives	39
4.2	Ergebnisse der klinischen Untersuchung	42
4.3	Follow Up	44
4.4	Biomarker	44
4.4.1	RDW und BNP in Relation zur Enddiagnose	44
4.4.2	RDW und BNP als diagnostischer Marker bei akuter Herzinsuffizienz	46
4.4.3	RDW zur Optimierung der BNP Grauzone	50
4.4.4	RDW als prognostischer Marker	51
4.4.4.1	RDW und BNP bezogen auf die allgemeine Sterblichkeit	51
4.4.4.2	RDW und Rehospitalisierung	53
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>55</b>
5.1	Diskussion der Methoden	55
5.1.1	Studiendesign	55
5.1.2	Charakteristika des Studienkollektives	55
5.1.3	Follow UP	57
5.1.4	Probengewinnung und Messmethodik	57
5.2	Diskussion der Ergebnisse	58
5.2.1	Patientenkollektiv	58
5.2.2	Leitsymptom Dyspnoe	58
5.2.3	Die Biomarker RDW und BNP in Relation zur Enddiagnose	60
5.2.4	Diagnose der akuten Herzinsuffizienz	61
5.2.4.1	Klinische Untersuchung und klinische Parameter	61
5.2.4.2	Biomarker bei akuter Herzinsuffizienz	62
5.2.4.3	RDW und BNP als diagnostischer Marker der akuten Herzinsuffizienz	63
5.3	RDW als prognostischer Marker bei akuter Herzinsuffizienz	65
5.4	Limitationen der Studie	69
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>70</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b>	<b>79</b>
8.1	Abkürzungsverzeichnis	79
8.2	Tabellenverzeichnis	82
8.3	Abbildungsverzeichnis	83
8.4	Danksagung	84
8.5	Eidesstattliche Erklärung	85

## 1 Abstrakt

### **RDW in Ergänzung zu BNP als Biomarker der Herzinsuffizienz zu Diagnose und Prognose bei Patienten mit akuter Luftnot in einer internistischen Notaufnahme**

*Hintergrund:* Die Red cell distribution width (RDW) ist ein prozentuales Maß für die Größenvariabilität der zirkulierenden Erythrozyten im Blut. RDW ist Bestandteil des Routineblutbildes und wird bisher zur Klassifizierung von Anämien genutzt. Ziel dieser Studie ist, die diagnostische und prognostische Aussagekraft von RDW ergänzend zu BNP bei Patienten mit akuter Luftnot und bestätigter Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz (AHI) zu evaluieren, sowie die diagnostische Wertigkeit des RDW-Wertes in der Grauzone von BNP zwischen 100-499pg/ml zu untersuchen.

*Methoden:* Eingeschlossen wurden 306 Patienten, die sich mit dem Leitsymptom akute Luftnot in der Notaufnahme vorstellten. RDW wurde in EDTA Vollblut als Teil der Routineblutentnahme bei Aufnahme gemessen. Die Studienblutentnahme zur Bestimmung von BNP erfolgte innerhalb von 2h nach der Aufnahme, zeitgleich wurden klinische Basisparameter dokumentiert. Die Bestimmung von BNP erfolgte aus EDTA-Plasma mit dem ARCHITEC® BNP Chemilumineszenz Mikropartikel-Immunoassay (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Die Patienten wurden nach 3 Monaten kontaktiert, um Tod oder Rehospitalisierung zu erfragen.

*Ergebnisse:* Das mediane Alter lag bei 67 (IQR 58/74) Jahren, 62% waren männlich. 15.3% der Patienten hatten als Krankenhausaupdiagnose eine AHI, 13,8% eine COPD/Asthma. Patienten mit AHI wiesen einen medianen RDW von 14,4 (13.6/16.1)% auf, davon lagen 26% über dem Cut-off des Routinelabors von 14,5%. Der mediane BNP lag bei 825,77 (330/1847)pg/ml und war signifikant höher als bei Patienten ohne AHI ( $p<0,001$ ). Die AUC bezogen auf die Diagnose einer AHI lag für RDW bei 0,675, für BNP bei 0,864. Bei einem Cut-off von 14,5% für RDW und 100pg/ml für BNP präsentierten sich 37% der Patienten mit AHI mit einem positiven Markerergebnis. Der NPV für diese Diagnose lag bei 93%. Für Patienten mit BNP-Werten in der "Grauzone" zwischen 100-499pg/ml lag der NPV bei 96%. 6% der Patienten mit akuter Dyspnoe verstarben innerhalb des 3-Monats-Follow-up. Überlebende hatten einen medianen RDW von 13,9% (13,2/14,98) verglichen zu einem medianen RDW von 14,9% (14,0/16,2) bei verstorbenen Patienten ( $p=0.001$ ). RDW ist ein besserer Vorhersageparameter ( $AUC=0.715$ ,  $P=0,002$ ) im Vergleich zu BNP ( $AUC=0.647$ ,  $P=0,032$ ) Insgesamt 31% der Patienten mit

Dyspnoe mussten aufgrund von Luftnot rehospitalisiert werden. Beide Marker waren weniger prädiktiv für diesen Endpunkt.

*Zusammenfassung:* RDW und BNP sind bei Patienten mit AHI erhöht. Beide Marker gemeinsam betrachtet können zum Ausschluss der AHI ein nützliches Hilfsmittel darstellen. Dies bezieht sich vor allem auf die diagnostische Grauzone des BNP zwischen 100-499pg/ml. Darüber hinaus kann RDW als prognostischer Marker bei Patienten mit akuter Dyspnoe verwendet werden. Erhöhte RDW Werte weisen auf eine erhöhte Mortalität hin. Da er Teil des Routineblutbildes ist, kann er leicht in die klinische Routine eingeführt werden, um frühzeitiges Risikomanagement von Patienten zu optimieren und dadurch Morbidität und Mortalität zu reduzieren

### **RDW in addition to BNP as a Biomarker for heart failure in diagnosis and prognosis of patients with dyspnea in emergency room**

*Objectives:* Red cell distribution width (RDW) is a percentual parameter of the standard full blood count and is a measure of variation in red blood cell size. Originally it is used to classify anaemia. Purpose of this research is to evaluate the prognostic and diagnostic validity of RDW in addition to BNP in patients with acute dyspnea presenting to the Emergency Department of Charité Universitätsmedizin Berlin and to analyze the diagnostic validity of BNP in the grey zone between 100-499pg/ml.

*Methodes:* 306 consecutive patients who presented to the Emergency Department with a chief complaint of acute dyspnea were included. RDW was measured in EDTA whole blood (flow cytometry) as part of the routine full blood count at admission. Study blood samples to determine BNP were collected within 2 hours after admission and clinical basic parameters were documented. BNP was measured in EDTA plasma after completion of enrolment, using the ARCHITECT® BNP chemiluminescent microparticle immunoassay (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Patients were contacted after 3 months to assess all-cause mortality and re-hospitalization.

*Results:* Patients had a median age of 67 years (IQR 58/74), 62% were male. A total of 15,3% of patients had AHF as their main hospital diagnosis, 13,8% had COPD/asthma. Patients with AHF showed a median RDW of 14.4% (13.6/16.1%), 26% of these had values above the cut-off of 14.5%. The median BNP in the AHF patients was 825.77 (330/1847)pg/ml and was significantly higher than in patients without AHF ( $p<0.001$ ). The AUC for diagnosing AHF for RDW was

0.675 and for BNP 0.864 . Using a cut off of 14,5% for RDW and 100pg/ml for BNP, 37% of the AHF patients presented with both markers as positive. The marker combination had a negative predictive value for AHF of 93%, within the „grey area“ of BNP between 100-499pg/ml the NPV was 96%.. 6% of patients with acute dypnoea died during the 3-month follow up. Survivors had a median RDW of 13,9%(13,2/14,98) vs. a median of 14,9%(14,0/16,2) in non-survivors (p=0,001). RDW was a better predictor for all-cause mortality (AUC=0.715, p=0.002) than BNP (AUC=0.647, p=0.032). 31% of the patients had to be re-hospitalized because of dyspnoea. Both markers were less predictive for rehospitalisation.

*Conclusion:* RDW and BNP were significantly higher in patients with acute heart failure than in patients with other diagnoses. RDW can help to diagnose dyspnoeic patients with AHF, especially in combination with BNP and also in the BNP grey-zone between 100-499pg/ml. Additionally, RDW proved to be a valid marker for prognostication. Due to its part of the routine red cell blood count, it can easily be introduced into clinical routine to optimize early patient management, which is crucial to reduce morbidity and mortality in AHF.

## 2 Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen der westlichen Industrienationen und stellt eine der weit verbreitetsten Ursachen für einen Krankenhausaufenthalt, insbesondere bei Patienten über dem 65. Lebensjahr dar.<sup>1</sup> Ein häufiges Symptom der akuten Herzinsuffizienz ist die Dyspnoe. Patienten die sich mit akuter Luftnot in einer Notaufnahme vorstellen, sollten möglichst schnell und zuverlässig diagnostiziert werden.<sup>2</sup> Eine frühe Identifikation der Patienten, eine zeitige Diagnosestellung sowie eine korrekte prognostische Beurteilung sind für den Verlauf der Erkrankung von entscheidender Bedeutung. Fehldiagnosen führen zu einer verzögerten oder fehlerhaften Behandlung, die sowohl zu unerwünschten Ergebnissen als auch zu höheren Kosten und einer erhöhten Mortalität führen können.<sup>1,3</sup>

Biomarker, wie die natriuretischen Peptide, gewannen in den letzten Jahren einen wichtigen Stellenwert in Diagnostik und Prognostik der akuten und chronischen Herzinsuffizienz.<sup>4-6</sup> Dennoch sind Diagnose und Prognose bei Patienten, insbesondere in der Akut- und Notfallmedizin, nach wie vor eine Herausforderung. Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung sowie etablierten Methoden wie dem Thoraxröntgen sind oft auch die Notfallechokardiographie und Messung der natriuretischen Peptide verfügbar. Weitere Biomarker könnten, insbesondere wenn sie leicht verfügbar wären, eine sinnvolle Ergänzung in der Diagnosestellung und prognostischen Beurteilung von Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz darstellen.

Die vorliegende Arbeit untersucht die Red Cell Distribution Width (RDW) in Ergänzung zum Brain Natriuretic Peptid (BNP) bei Patienten, die sich mit akuter Luftnot im Rahmen eines Verdachts auf eine akute Herzinsuffizienz in der Notaufnahme präsentieren.

## 2.1 Herzinsuffizienz

### 2.1.1 Definition

Bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz ist das Herz nicht in der Lage die Organe mit einem ausreichendem Blutfluss zu versorgen, um den metabolischen Anforderungen der Organe gerecht zu werden.<sup>7</sup> Seitens der European Society of Cardiology wird Herzinsuffizienz wie folgt definiert:<sup>8</sup>

Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom, bei dem Patienten folgende Merkmale aufweisen:

- Symptome der Herzinsuffizienz  
(Belastungs- oder Ruhedyspnoe, Müdigkeit, Schwellung an den Knöcheln)
- Typische Zeichen der Herzinsuffizienz  
(Tachykardie, Tachypnoe, pulmonale Rasselgeräusche, Pleuraerguss, Jugularvenenstauung, periphere Ödeme, Hepatomegalie)
- Objektiver Nachweis einer strukturellen oder funktionellen Anomalie des Herzens in Ruhe (Kardiomegalie, dritter Herzton, Herzgeräusche, Anomalie im Echokardiogramm, erhöhte Konzentration natriuretischer Peptide)

### 2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Herzinsuffizienz ist die häufigste Ursache kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität.

Rund 22 Millionen Menschen leiden weltweit an einer Herzinsuffizienz - eine stetige Zunahme der Inzidenz und Prävalenz konnte in den letzten Jahren beobachtet werden.<sup>7</sup> Zum einen ist dies durch die Änderung der Altersstruktur der Bevölkerung in Zusammenhang mit einer längeren Lebenszeit erklärbar, zum anderen wird die Lebenszeit der Patienten mit kardialen Funktionseinschränkungen wie Myokardinfarkt, Arrhythmien und Klappenfehlern durch die stetige Verbesserung der Therapieverfahren verlängert. Dennoch ist die Prognose letztlich sehr schlecht.<sup>9,10(S197)</sup> Im Jahr 2010 starben in Deutschland nach Angaben des statistischen Bundesamtes insgesamt 352.689 Menschen an den Folgen einer Herz-Kreislaufkrankung. Darunter waren 48.306 Patienten, bei denen die Herzinsuffizienz als Todesursache festgestellt wurde. Im Mittel sterben über die Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz bereits 4 Jahre nach erster Diagnosestellung.<sup>11</sup> Gekennzeichnet ist die Herzinsuffizienz durch eine kritische Schädigung funktioneller Herzzellen aufgrund verschiedener Ursachen. Vorrangige Ursache für eine Herzinsuffizienz mit erniedrigter Ejektionsfraktion ist in 60-70% der Fälle die koronare



Herzkrankheit. Ein arterieller Bluthochdruck ist häufig ursächlich oder als Begleiterkrankung einer Herzinsuffizienz anzusehen.<sup>7</sup> Die Tabelle zeigt die Ätiologie der Herzinsuffizienz, unterteilt nach erniedrigter und erhaltener Ejektionsfraktion:

Ätiologie der Herzinsuffizienz	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erniedrigte Ejektionsfraktion (EF &lt;40%)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koronare Herzerkrankung</li> <li>• Arterielle Hypertonie</li> <li>• Metabolische Störungen</li> <li>• Arrhythmien</li> <li>• Pulmonale Hypertonie</li> <li>• Kardiomyopathie</li> <li>• Klappenvitien</li> <li>• Medikamentös/Toxisch</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhaltene Ejektionsfraktion                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kardiomyopathien</li> <li>• arterielle Hypertonie</li> <li>• Alter</li> <li>• Fibrose</li> <li>• Tamponade</li> </ul> </li> </ul>

Tabelle 1 Ätiologie der Herzinsuffizienz mit und ohne Einschränkung der Ejektionsfraktion.<sup>5,8(S198)</sup>

### 2.1.3 Klassifikation und Symptome

Die Herzinsuffizienz ist eine komplexe Mischung aus strukturellen, funktionellen und biologischen Veränderungen, die zu einer unzureichenden Leistungsfähigkeit des Herzens führt.<sup>6</sup> Sie kann unterschiedlich klassifiziert werden: Zum einen nach ihrem zeitlichen Verlauf in eine akute- oder chronische, als auch nach Schwere in eine leichte, mittelgradige, oder schwere Herzinsuffizienz. Weiterhin kann nach der vorwiegend betroffenen Kammer zwischen einer Rechtsherz-, Linksherz- oder Globalinsuffizienz unterschieden werden.<sup>12</sup> Zum anderen wird die Herzinsuffizienz nach ihrer Hauptschädigung als systolische oder diastolische Herzinsuffizienz verbunden mit verminderter oder erhaltener Ejektionsfraktion eingeteilt. Eine systolische Funktionsstörung mit verminderter Auswurfleistung steht bei ca. 70% der betroffenen Patienten im Vordergrund; 30% weisen eine vorwiegend diastolische Funktionsstörung aufgrund einer Relaxationsstörung und/oder reduzierten passiven Dehnbarkeit des Myokards auf.<sup>7</sup> Bei zunehmender Chronifizierung sind häufig eine kombinierte Links- und Rechtsherzbeteiligung sowie diastolische und systolische Funktionseinschränkungen des Herzmuskels zu erkennen.

Die klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz sind vorrangig Müdigkeit und Luftnot. Nebenbefundlich sind bei vielen Patienten unabhängig von der Art der Insuffizienz Nykturie,

Tachykardie, Herzvergrößerung und Pleuraergüsse festzustellen. Hinzu kommen weitere Symptome, die ein Linksherz- oder Rechtsherzversagen charakterisieren: feuchte Rasselgeräusche, Orthopnoe, Asthma kardiale, Lungenödem und Zyanose als Ausdruck des backward-failure, Leistungsminderung, Schwindel, Synkopen und zerebrale Funktionsstörungen als Ausdruck des low-output-failure bei Linksherzinsuffizienz. Ausdruck des backward-failure bei Rechtsherzinsuffizienz sind sichtbare Halsvenenstauung, Gewichtszunahme, Ödeme an den Fußrücken oder praetibial, eine Stauungsleber (Zirrhose Cardiac), Stauungsgastritis und Stauungsniere sowie die Cheyne-Stokes-Atmung als Ausdruck des forward failure.<sup>7,8,10(S202–204)</sup> Die Symptome und die Schwere der kardialen Dysfunktion korrelieren oft nur schlecht miteinander. Es existieren zwei gebräuchliche Stadieneinteilungen, die sich zum einen auf die klinische Symptomatik (Stadien der Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)) und zum anderen auf den strukturellen Schaden im Rahmen der Herzinsuffizienz (American Heart Association AHA-Klassifikation) beziehen:

<b>Stadien der Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)</b>	
I	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastung
II	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
III	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
IV	Symptomfreie körperliche Belastung nicht möglich, Beschwerden in Ruhe

Tabelle 2 NYHA Stadien nach Einteilung der New York Heart Association<sup>7</sup>

<b>Stadien der Herzinsuffizienz nach Einteilung American Heart Association (AHA)</b>	
Stadium A	Patient mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz ohne strukturelle Schädigung des Herzens
Stadium B	Patienten mit Zeichen einer strukturellen Schädigung des Herzens ohne Symptome der Herzinsuffizienz
Stadium C	Strukturelle Herzschäden in Verbindung mit Symptomen einer Herzinsuffizienz
Stadium D	Patient mit terminaler Herzinsuffizienz die eine spezielle Behandlungsstrategie erfordert

Tabelle 3 ABCD-Stadien der Herzinsuffizienz nach Einteilung American Heart Association (AHA) 2001<sup>7</sup>

### 2.1.4 Pathophysiologie

Um eine Perfusion der Organe zu gewährleisten, versucht der Organismus mit Hilfe verschiedener kardialer und nichtkardialer Mechanismen die unzureichende Förderleistung des Herzens zu kompensieren. Die neuroendokrinen Kompensationsmechanismen sind anfangs wirkungsvoll; im weiteren Verlauf führen sie zu einem Circulus vitiosus - zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und der hämodynamischen Situation.<sup>13</sup> Folgende Kompensationsmechanismen kommen zum Tragen:

1. Frank-Starling-Mechanismus: eine zunehmende Vorlast führt zu einer verbesserten diastolischen Vordehnung des Herzmuskels mit erhöhter Ventrikelspannung, wodurch das Schlagvolumen gesteigert wird.<sup>14,15</sup>
2. Neurohumorale Aktivierung: es kommt zur Sympatikusaktivierung und Ausschüttung von Katecholaminen. Gleichzeitig findet eine Downregulation der Betarezeptoren statt. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) wird aktiviert, um durch Vasokonstriktion und Wasserretention den Perfusionsdruck in den Organen aufrecht zu erhalten. Eine vermehrte Ausschüttung von Vasopressin führt zu einer Erhöhung der Vorlast.<sup>16</sup>
3. Freisetzung Natriuretischer Peptide: ausgelöst durch die Dehnung der Vorhöfe (atriales natriuretisches Peptid - ANP) und der Kammern (brain natriuretisches Peptid - BNP).<sup>7,13,17</sup>
4. Ventrikuläres Remodeling: zelluläre Veränderungen und Hypertrophie führen zu einer Strukturveränderung und letztlich zu einer relativen Koronarinsuffizienz.<sup>13,18</sup>

### 2.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik der Herzinsuffizienz basiert auf der Kombination aus klinischen Symptomen und charakteristischen Befunden. Zur klinischen Beurteilung können die Framingham Kriterien herangezogen werden. Es müssen zwei Kriterien der 1. Ordnung und zwei Kriterien der 2. Ordnung vorhanden sein.<sup>19</sup> Zur klinischen Anamnese zählen die unter 1.1.3 beschriebenen Symptome der Herzinsuffizienz.

Kriterien 1.Ordnung	Kriterien 2. Ordnung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paroxysmale nächtliche Dyspnoe bzw. Orthopnoe</li> <li>• Halsvenenstauung</li> <li>• Feuchte Rasselgeräusche</li> <li>• Kardiomegalie</li> <li>• Akutes Lungenödem</li> <li>• S3 -protodiastolischer Galopprrhythmus</li> <li>• Erhöhter ZVD &gt;16 cm H<sub>2</sub>O</li> <li>• Kreislaufzeit &gt;25sec</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nächtliches Husten</li> <li>• Belastungsdyspnoe</li> <li>• Hepatomegalie</li> <li>• Pleuraerguss</li> <li>• Vitalkapazitätsverminderung um ein Drittel des Maximalwertes</li> <li>• Tachykardie (&gt; 120/Min)</li> <li>• Ödeme der Füße</li> </ul>

Tabelle 4 Kriterien für die Diagnose der Herzinsuffizienz nach der Framingham Studie.<sup>19</sup>

Mit Hilfe des Elektrokardiogrammes (EKG) können Myokardhypertrophie, akute oder abgelaufene Myokardinfarkte sowie Rhythmus- und Leitungsstörungen detektiert werden. Durch eine Röntgenaufnahme des Thorax können Herzgröße und Lunge beurteilt werden, um die Folgen einer bestehenden Herzinsuffizienz einzuschätzen und differentialdiagnostisch eine pulmonal bedingte Ursache einer Dyspnoe abzuklären. Der klinische Standard zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion und zum Nachweis einer systolischen oder diastolischen Herzinsuffizienz ist die Echokardiographie. Mittels Ultraschall kann sowohl die Ejektionsfraktion (Schlagvolumen geteilt durch enddiastolisches Volumen, Angabe in Prozent) als auch die Morphologie und Kinetik des gesamt einsehbaren Herzens beurteilt werden. So lassen sich Wandbewegungsstörungen und Klappendefekte erkennen. Mittels Pulsed-Wave-Doppler (PW-Doppler) können Flussgeschwindigkeiten über bestimmten Messpunkten - zum Beispiel die Einflussgeschwindigkeit des Blutes über der Mitralklappe - während der Diastole bestimmt werden. Dieses Verfahren ist neben der Bestimmung der Dezelerationszeit (DT) eine häufig eingesetzte Methode zur Bestimmung von kardialen Funktionsstörungen.

Es werden die Parameter  $E$  (Spitzengeschwindigkeit der frühdiastolischen passiven Füllung) und  $A$  (Spitzengeschwindigkeit der spätdiastolischen Füllung durch Vorhofkontraktion) sowie deren Verhältnis  $E/A$  bestimmt. Des Weiteren kann mittels PW Doppler die Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit (S/D) ermittelt werden. Durch die Gewebsdopplerechokardiographie - dem Tissue-Doppler-Imaging (TDI) - kann der myokardiale Bewegungsablauf dargestellt und die Wandbewegungsgeschwindigkeit analysiert werden. Der hier messbare Parameter  $E'$  stellt sich als ein relativ Vorlast-unabhängiger Parameter dar, der zur Unterscheidung der verschiedenen Schweregrade einer diastolischen Funktionsstörung beiträgt. Das errechnete Verhältnis von  $E/E'$  ermöglicht es, den linksventrikulären enddiastolischen Druck abzuschätzen.<sup>20-23</sup> Da eine häufige Ursache der Herzinsuffizienz eine koronare Herzerkrankung ist, kann im Verlauf der Diagnostik bei vielen Patienten mit Herzinsuffizienz eine Herzkatheteruntersuchung indiziert sein. Mittels der Labordiagnostik sollten bei Herzinsuffizienzpatienten Blutbild, Elektrolyte, Kreatinin, die errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), Glukose und Leberenzyme abgeklärt werden. Eine Urinanalyse auf Proteinurie, Glukosurie und Bakteriurie zur Differentialdiagnose und Ausschluss eines infektiösen Geschehens kann ebenfalls sinnvoll sein. Als spezielle Biomarker sind die natriuretischen Peptide (NP) hervorzuheben, die sich in der Diagnose der Herzinsuffizienz - auch bei nicht eindeutiger Präsentation der Symptome und Befunde - im Bereich der chronischen Herzinsuffizienz etabliert haben. Die Bestimmung der Biomarker BNP und/oder NTproBNP (aminoterminales pro B-Typ natriuretisches Peptid) gehört in vielen Kliniken seit einiger Zeit zur Standarddiagnostik einer Herzinsuffizienz und wird in den Leitlinien befürwortet.<sup>1,5,8</sup> Im Notfallbereich wird die Verwendung von natriuretischen Peptiden auch kritisch gesehen.<sup>3</sup>

### 2.1.5.1 Diagnostik der akuten Luftnot in der Notaufnahme

Luftnot ist eines der häufigsten Symptome von Patienten die sich in der Notaufnahme präsentieren.<sup>2,24</sup> Diese ist vorwiegend kardial - häufig aufgrund einer Herzinsuffizienz - oder pulmonal - aufgrund einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder eines Asthmas bedingt. In der Akutsituation ist eine zeitnahe Differenzierung oft schwierig, die Symptome und Anzeichen der Herzinsuffizienz sind nicht immer sensitiv oder spezifisch, überschneiden sich mit denen der Lungenerkrankung. Es kommt häufiger zu Fehldiagnosen die letztlich durch eine fehlerhafte Therapie zu einer erhöhten Mortalität dieser Patienten führt.<sup>1</sup> Bei circa  $\frac{1}{3}$  der Patienten besteht beim behandelnden Arzt noch eine Unsicherheit bezüglich der richtigen Diagnosestellung. Die akute Luftnot ist das Leitsymptom der Herzinsuffizienz. Die korrekte Diagnose der Herzinsuffizienz durch Notärzte im Akutfall liegt bei nur 60%.<sup>25</sup> Durch

die EPIDASA Studie von *Ray et al*<sup>26</sup> konnte nachgewiesen werden, dass eine unangemessene Erstversorgung in der Notaufnahme mit einer erhöhten Mortalität bei älteren Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz assoziiert ist. Es wurden insgesamt 514 Patienten, alle älter als 65 Jahre, die sich mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellten, eingeschlossen. Die Krankenhaussterblichkeit lag bei 219 Patienten mit der Erstdiagnose Herzinsuffizienz bei 21%. 162 Patienten (32%) erhielten durch Fehldiagnose eine inadäquate Therapie und wiesen dadurch eine erhöhte Mortalität von 25% auf. In einer prospektiven Studie in Großbritannien konnte nachgewiesen werden, dass die ursprüngliche Diagnose Herzinsuffizienz des Hausarztes bei Patienten, die sich mit akuter Luftnot präsentierten, in nur 34% der Fälle bestätigt werden konnte.<sup>27</sup>

Allerdings konnten durch Studien zur Therapiesteuerung mit natriuretischen Peptiden keine Verbesserung der Prognose der herzinsuffizienten Patienten erreicht werden. Ein Grund dafür könnte der große Graubereich und die starken inter- und intraindividuellen Schwankungen der natriuretischen Peptide sein. Zur Abklärung der akuten Dyspnoe in der Notaufnahme muss bisher noch eine Kombination aus Anamnese, körperlicher Untersuchung als auch apparativer Diagnostik wie Röntgen-Thorax, EKG, Blutgasanalyse, Biomarker und Echokardiographie erfolgen. Diese nimmt sowohl zeitliche, als auch apparative und finanzielle Ressourcen in Anspruch.<sup>1,3,28</sup>

### 2.1.6 Therapie

Die Therapie der Herzinsuffizienz gliedert sich in eine Modifikation des Lebensstiles (Verhaltensempfehlung) sowie einer medikamentösen oder operativen Therapie. Grundlegend sollten konservative Maßnahmen sowie eine Lebensstiländerung ausgeschöpft werden. Hierzu ist vor allem eine Reduktion der kardiovaskulären Risikofaktoren, Gewichtsnormalisierung, Limitierung der Natrium- und Flüssigkeitszufuhr sowie körperliche Betätigung zu nennen.<sup>6,29</sup> Ferner muss eine optimale Therapie der Grunderkrankung erfolgen. Die Einstellung eines Diabetes Mellitus oder Hypertonus ist ebenso grundlegend wie die Therapie einer koronaren Herzkrankheit (KHK).<sup>8</sup>

Im akuten Stadium einer Herzinsuffizienz steht die Stabilisierung des Patienten im Vordergrund. Dies beinhaltet eine frühzeitige Sauerstoffgabe, eine adäquate Blutdrucksenkung, Analgosedierung mit Morphinen, Gabe von Schleifendiuretika zur Entlastung des Herzens und gegebenenfalls Substitution von Vasodilatoren bei stabilem systolischem Blutdruck als auch eventuell die Gabe positiv inotroper Substanzen. Bei akutem Koronarsyndrom, welches durch

eine akute Herzinsuffizienz verkompliziert ist, besteht die Indikation zu einer frühen Revaskularisationstherapie.<sup>8</sup>

Für die langfristige Therapie der Herzinsuffizienz stehen neben den oben genannten Basismaßnahmen abhängig vom NYHA-Stadium des Patienten medikamentöse und interventionelle Optionen zur Verfügung; die medikamentöse Therapie soll den schädlichen Nebenwirkungen der bereits diskutierten endogenen Kompensationsmechanismen entgegenwirken. Unter optimaler Therapie kann sich der BNP Wert wieder normalisieren.<sup>30</sup> Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology<sup>8</sup> gelten ACE-Hemmer (Angiotensin Converting Enzyme Hemmer), welche das Remodeling vermindern, die Progression einer Linksherzinsuffizienz verlangsamen, indem sie in das Renin-Angiotensin-System hemmend eingreifen, als primäre Therapieoption. Hierdurch kommt es zu einer Verbesserung von Symptomatik, Pumpfunktion und Prognose; ebenfalls senken sie signifikant die Letalität. Dies konnte sowohl durch die CONSENSUS Study<sup>15</sup> als auch die SOLVD Treatment and Prevention Trials<sup>15</sup> belegt werden. Bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit können AT1-Rezeptorantagonisten (Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten) als alternatives Medikament eingesetzt werden.<sup>8</sup> Ab dem NYHA-Stadium II und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wird die Therapie um Betablocker erweitert. Sie schützen das Herz vor Überstimulation und ermöglichen eine langsamere, effizientere Kontraktion. Zudem konnte in verschiedenen randomisierten Studien wie COPERNICUS<sup>31</sup>, MERIT-HF<sup>31</sup> und CIBIS II<sup>32</sup> nachgewiesen werden, dass Betablocker wie Carvedilol, Bisoprolol und Metoprololsuccinat die Letalität bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) signifikant reduzieren können. Diuretika und Aldosteronantagonisten werden ab NYHA Stadium III eingesetzt. Die Natrium- und Wasserausscheidung wird stimuliert und dadurch die Vorlast am Herzen gesenkt.<sup>8</sup> Der Einsatz der seit über 200 Jahren bekannten Herzglykoside kommt ebenfalls ab dem NYHA Stadium III zum Einsatz. Die Inotropie des Herzens wird durch die Hemmung der Natrium-Kalium-ATPase verbessert und führt dadurch zu einer effektiveren elektromechanischen Kopplung.<sup>7,33</sup> Letztlich ist zusätzlich zur Basistherapie noch die Möglichkeit der apparativen Therapie mittels kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) und die Implantation eines Kardioverter-Defibrillators (ICD) gegeben. Eine Implantation eines ICD sollte bei Patienten mit leichter- bis mittelschwerer Herzinsuffizienz (NYHA II-III) mit einer Ejektionsfraktion unter 30-35% bei bradykarden Herzrhythmusstörungen erfolgen. Eine Kombination mit einem ventrikulären Schrittmacher oder einer CRT bei asynchronen ventrikulären Aktionen stellt eine weitere Therapieoption dar und führt bei zusätzlicher optimaler medikamentöser Therapie zu einer Reduktion der Letalität als auch der Hospitalisierungsrate und des linksventrikulären Remodelings. Ziel sollte eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität sowie die Reduktion der Progression des Krankheitsprozesses

der Herzinsuffizienz sein.<sup>8,34,35</sup> Als ultima ratio kann bei therapieresistenter Herzinsuffizienz eine Herztransplantation die letzte Möglichkeit sein.

## 2.2 Biomarker der Herzinsuffizienz

Neben klinischen Parametern und diagnostischen Untersuchungen spielen Biomarker bei Patienten mit akuter Luftnot in der Diagnose der akuten Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle (Abbildung 2). Sie unterstützen die Diagnosestellung bei unklarem klinischem Bild und erlauben zudem eine Einschätzung der Prognose. Damit ermöglicht der Einsatz von Biomarkern eine individuelle Therapieentscheidung und Unterstützung beim klinischen Management.<sup>36,37</sup> Zur Diagnostik und Prognostik der akuten Dyspnoe stehen insbesondere die Peptidhormone aus der Gruppe der natriuretischen Peptide (BNP, NTproBNP, MRproANP) zur Verfügung, worauf im folgenden Abschnitt näher eingegangen.

In der multizentrischen BACH Studie<sup>4</sup> wurde neben der diagnostischen Aussagekraft des MRproANP (midregional pro artrales natriuretisches Peptid) auch der Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und dem Biomarker MRproADM (midregional pro adrenomedullin) untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass MRproADM, im Vergleich zu dem bisher klinisch etablierten BNP und NTproBNP, eine bessere prognostische Genauigkeit bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz aufweist. Besonders bei einer kurzfristigen Einschätzung des Krankheitsverlauf (30 Tage) war MRproADM deutlich überlegen.

Auch der Biomarker Copeptin wird mit erhöhter Morbidität und Mortalität bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen als auch mit akuter Herzinsuffizienz in Zusammenhang gebracht. Zum einen bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt als auch als prognostischer Biomarker Kombination mit BNP bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz.<sup>38-41</sup>

Das Procalcitonin (PCT) nimmt nach aktueller Studienlage ebenfalls einen wichtigen Stellenwert zur differentialdiagnostischen Beurteilung von Patienten mit akuter Dyspnoe ein. Am Patientenkollektiv der bereits erwähnten BACH Studie<sup>42</sup> wurde untersucht, ob eine Messung des Procalcitonins die Diagnose einer Pneumonie bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz erleichtert. Dies konnte signifikant bestätigt werden. Ebenso konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die unter einer akuten Herzinsuffizienz erkrankt sind, bei erhöhtem Procalcitonin  $>0.21$  ng/mL ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufweisen.

Des Weiteren werden in der Literatur verschiedene neue kardiale, metabolische und inflammatorische Biomarker in Zusammenhang mit Herzinsuffizienz genannt. Hierzu zählen unter anderem C-reaktives Protein (hsCRP), Myeloperoxidase (MPO), Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), Lymphocyte G-Protein Coupled Receptor Kinase (GRK-2), Galectin-3 und



einige andere. Jedoch muss ihre klinische Bedeutung noch validiert und ermittelt werden.<sup>4,30,43</sup> Bisher hat in Ergänzung zu den natriuretischen Peptiden keiner der untersuchten Biomarker eine breitere Anwendung in der klinischen Routine zur Diagnostik und prognostischen Beurteilung von Herzinsuffizienzpatienten gefunden.

### 2.2.1 Natriuretische Peptide

Zu den natriuretischen Peptiden zählen das BNP, das ANP, das C-Type Natriuretic Peptide (CNP) sowie das Urodilatin. Sie werden in unterschiedlichen Geweben im Körper synthetisiert und freigesetzt. Die Sekretion von BNP, das ursprünglich im Gehirn von Schweinen nachgewiesen werden konnte, erfolgt beim Menschen hauptsächlich aus den Herzmuskeln nach Dehnung der Herzkammern. In der klinischen Routine haben sich das BNP und sein Surrogatmarker das NTproBNP zum Einschluss und/oder Ausschluss einer akuten und chronischen Herzinsuffizienz etabliert.<sup>4,8,30,34</sup>

ANP wird bei erhöhter atrialer Druckbelastung aus den Muskelzellen der Vorhöfe freigesetzt. Es bewirkt wie BNP eine Regulation des Flüssigkeitshaushaltes über eine vermehrte Natrium- und Wasserausscheidung als auch über die Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems. Ebenfalls kommt es zu einer venösen und arteriellen Vasodilatation. Letztlich führen diese Mechanismen zu einer Entlastung des Herzens.<sup>44</sup> Einige Studien zeigen, dass ebenso der Surrogatmarker des ANP, das MRproANP, in der Diagnostik und Prognostik der akuten Herzinsuffizienz eingesetzt werden kann. In der internationalen Multicenterstudie BACH<sup>4</sup> erwies sich das stabile Fragment des Prohormons des ANP - MRproANP - in der Diagnose der Herzinsuffizienz dem BNP oder NTproBNP bei 1641 Patienten, die sich mit dem Leitsymptom Luftnot in der Notaufnahme vorstellten, als nicht unterlegen. Es gibt Hinweise, dass MRproANP den Graubereich des BNP ergänzt. Dies vermochte ebenfalls die Studie von *Potocki et al*<sup>45</sup> nachzuweisen: MRproANP vermag eine gleichwertige Stellung wie das NTproBNP bei der Diagnostik der Herzinsuffizienz einzunehmen. Ebenso konnte *von Haehling et al*<sup>44</sup> MRproANP als unabhängigen Prädiktor für Letalität - gleichwertig der prognostischen Aussagekraft des NTproBNP - bei Patienten mit Herzinsuffizienz nachweisen.

CNP kann vor allem im zentralen Nervensystem und Gefäßendothel detektiert werden und nimmt wie Urodilatin - das in den Nierentubuli nachgewiesen werden kann - eher eine parakrine Funktion im Organismus ein.<sup>43</sup> Beide Hormone spielen derzeit im klinischen Alltag keine Rolle.

### 2.2.1.1 BNP und NTproBNP: Physiologie und Pathophysiologie

Durch mechanische (erhöhte Wandspannung, erhöhtes Volumen im Ventrikel) und neurohumorale Stimulation (Noradrenalin, Angiotensin II) wird die Synthese des Vorläuferproteins proBNP gesteuert. Die Sekretion erfolgt in den Kardiomyozyten, invers korrelierend mit der linksventrikulären Pumpfunktion.<sup>36,46</sup> Aus dem Vorläuferpeptid proBNP wird bei der Aktivierung des BNP das N-Terminale Fragment NTproBNP äquimolar mit dem biologisch aktiven BNP sezerniert (Abbildung 1), sodass jeweils beide Moleküle im Blut zirkulieren. NTproBNP stellt dementsprechend den Surrogatmarker des BNP dar. BNP wird schnell im Blut metabolisiert und besitzt eine Halbwertszeit von 20min, NTproBNP von 60-120min wodurch die Konzentration von NTproBNP im Blut deutlich höher als die des BNP liegt.<sup>36</sup>

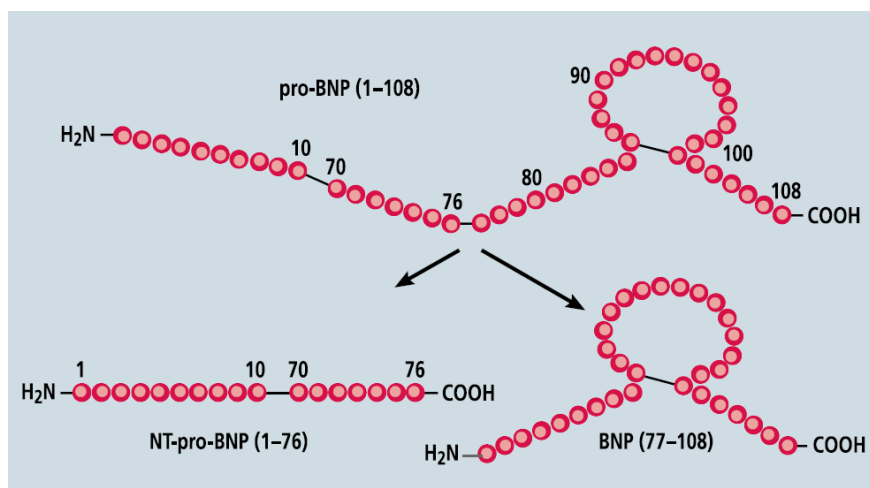


Abbildung 1 Aufspaltung des Vorläuferproteins proBNP in die Peptide NTproBNP und BNP<sup>47</sup>

BNP, reguliert über eine Erhöhung der Natriumsekretion die Flüssigkeitsausscheidung, führt sowohl zu einer Vasodilatation als auch zu einer Hemmung der Renin- und Aldosteronwirkung und hat dadurch Einfluss auf den Wasserhaushalt des Körpers. Demzufolge wird der kardiale Füllungsdruck vermindert - die Vorlast gesenkt und die kardiale Wandspannung vermindert. Dies führt zu einer Entlastung des Herzens.<sup>48</sup> Sowohl BNP als auch NTproBNP sind durch laborchemische Analysemethoden stabil messbar.

### 2.2.1.2 BNP und NTproBNP: Diagnostik und Prognostik der Herzinsuffizienz

Untersuchungen konnten zeigen, dass signifikant erhöhte BNP- bzw. NTproBNP-Werte bei kardiovaskulären Erkrankungen - vorrangig akute Herzinsuffizienz, chronische Herzinsuffizienz und akutes Koronarsyndrom - zu messen waren. Eine Erhöhung des BNP in Zusammenhang mit einem akutem Koronarsyndrom (ACS) oder Myokardinfarkt - ergänzend zur Standarddiagnostik des ACS mittels EKG und Troponin - konnte in verschiedensten Studien festgestellt werden. Es gibt Hinweise, dass BNP allgemein bei der prognostischen Beurteilung eines akuten kardialen Geschehens Bedeutung finden kann.<sup>49-51</sup>

Die weitaus größere Bedeutung weisen BNP und NTproBNP jedoch im Rahmen der Herzinsuffizienz in Diagnostik und Prognose der Erkrankung auf. Basierend auf verschiedenen Studien wurde die Bestimmung des BNP bzw. NTproBNP bei Patienten mit akuter oder chronischer Dyspnoe und Verdacht auf eine Herzinsuffizienz von der Europäischen Fachgesellschaft European Society of Cardiology als auch von der American Heart Association in die Leitlinien aufgenommen.<sup>36,52</sup>

BNP kann zur Diagnostik oder zum Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz bei Patienten mit akuter Luftnot genutzt werden. Die multizentrische *BNP-Studie* „Breathing Not Properly“<sup>5</sup> konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhten BNP Werten und einer akuten Herzinsuffizienz nachweisen. Es wurde ein Patientenkollektiv von 1586 Patienten, die sich mit dem Leitsymptom akute Luftnot in der Notaufnahme vorstellten, untersucht, Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 Jahren, Patienten die eindeutig eine sekundäre Ursache der Dyspnoe hatten (z.B. ein Trauma) sowie Patienten mit Nierenversagen und akutem Myokardinfarkt. Insgesamt wurde bei 744 Patienten eine akute Herzinsuffizienz diagnostiziert. Der mediane BNP-Wert bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz betrug 587pg/ml im Vergleich zu einem medianen BNP-Wert von 34pg/ml bei Patienten ohne Herzinsuffizienz. Der optimale cut-off der BNP Plasmakonzentration zur Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz wurde in dieser Studie mit 100pg/ml ermittelt. Die Sensitivität für die Diagnose einer akut exazerbierten Herzinsuffizienz betrug 90%, die Spezifität 73%.

Durch die Analyse von *Morrison et al*<sup>53</sup> am gleichen Patientenkollektiv konnte hinsichtlich einer erhöhten BNP Konzentration zudem der Unterschied zwischen kardial- und pulmonal bedingter Dyspnoe gezeigt werden. Die Konzentrationen des Biomarkers waren bei Patienten mit pulmonaler Dyspnoe aufgrund einer exazerbierten COPD oder Pneumonie signifikant geringer als bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz. Erhöhte Marker wurden lediglich bei Patienten mit akuter Lungenarterienembolie mit gleichzeitiger akuter Rechtsherzbelastung festgestellt. Dieser Aspekt stellt eine wichtige Grundlage für den Nutzen des BNP bei der Diagnostik der akuten Dyspnoe mit Verdacht auf akute Herzinsuffizienz bei Patienten, die in der

Notaufnahme vorstellig wurden, dar. Sowohl *Maisel et al*<sup>5</sup> als auch *Morrison et al*<sup>53</sup> konnten in ihrer Studie BNP als prognostischen Marker für Herzinsuffizienz an ihrem Patientenkollektiv ausmachen.

Eine entsprechende diagnostische Rolle der akuten Herzinsuffizienz mit nahezu identischen Ergebnissen wie die „Breathing not Properly“ Studie - allerdings durch die Untersuchung des NTproBNP - konnte durch *Januzzi et al*<sup>54</sup> in der PRIDE Studie (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) nachgewiesen werden. Untersucht wurde ein Patientenkollektiv von 600 Patienten, die sich mit akuter Luftnot in der Notaufnahme präsentierten. NTproBNP wurde als hoch sensitiv und spezifisch für die Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz bei einem cut-off von 450 pg/ml (im Alter von <50 Jahre) und 900 pg/ml (im Alter von >50 Jahre) detektiert. 300 pg/ml waren optimal für den Ausschluss akuter Herzinsuffizienz bei einem negativen prädiktiven Wert von 99%.

Eine hierzu ergänzende Studie von *Harrison et al*<sup>55</sup> an einem ähnlichen Patientenkollektiv mit 325 Patienten, bei einem Follow Up von 6 Monaten nach Diagnose der akuten Herzinsuffizienz im Rahmen einer Vorstellung in der Notaufnahme, unterstützte diesen Ansatz ebenfalls. Ein BNP-Wert von >480pg/ml hatte eine Sensitivität von 68 %, Spezifität 88 % sowie eine diagnostische Genauigkeit von 85 % ein nachfolgendes kardiales Ereignis wie Tod, Rehospitalisation oder erneute Vorstellung in einer Notaufnahme in Zusammenhang mit einer Herzinsuffizienz aufzuweisen.

*Mueller et al*<sup>1</sup> untersuchte in der prospektiven, randomisierten *BASEL-Studie* (The B-Type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation) den Effekt der zeitigen BNP-Messung in der Notfall-Diagnostik bei Patienten, die sich mit akuter Luftnot in der Rettungsstelle vorstellten. Insgesamt wurden 452 Patienten eingeschlossen. Patienten mit Niereninsuffizienz, kardiogenem Schock und Aussicht auf zeitnahe Verlegung in ein anderes Krankenhaus wurden ausgeschlossen. Ein BNP Wert von 100pg/ml wurde als cut-off zur Unterscheidung zwischen kardial und pulmonal bedingter Dyspnoe gewählt. Bei Patienten, die BNP-Werte <100pg/ml aufwiesen, ging man von einer pulmonal bedingten Ursache der Dyspnoe aus. Bei BNP-Werten >500pg/ml wurde eine Herzinsuffizienz als wahrscheinlichste Diagnose angenommen und umgehend mit einer adäquaten Therapie begonnen. Patienten, die BNP-Werte im Graubereich zwischen 100pg/ml und 500pg/ml aufwiesen, erhielten eine weiterführende Diagnostik um die akute Dyspnoe weiter abzuklären. Es zeigte sich, dass eine zeitnahe BNP Messung bei diesen Patienten in Verbindung mit weiteren klinischen Informationen eine Reduktion der Therapiekosten um 26% und der stationären Behandlungszeit bewirken konnte. Die Prognose der Patienten konnte allerdings nicht verbessert werden.

### 2.2.1.3 Limitation von BNP und NTproBNP

Die Grenzwerte liegen für BNP bei 100 pg/ml (rule-out) und bei 500 pg/ml (rule-in)<sup>48</sup> für das NTproBNP bei 300 pg/ml (rule-out) und dann altersabhängig für Patienten unter 50 Jahren bei 450 pg/ml, zwischen 50-75 Jahren bei 900 pg/ml und über 75 Jahren bei 1800 pg/ml (rule-in).<sup>54</sup> Zu erwähnen ist, dass sowohl kardiale als auch extrakardiale Faktoren Einfluss auf die Konzentration des BNP haben können und bei der Diagnose berücksichtigt werden müssen. Erhöhte BNP Werte sind im hohen Alter, beim weiblichem Geschlecht und ebenso bei niedriger glomerulärer Filtration zu erwarten.<sup>56,57</sup> Bei fettleibigen Patienten kann unter Umständen ein falsch niedriger BNP Wert festgestellt werden.<sup>58</sup> Mindestens 20% der Patienten mit akuter Atemnot weisen einen BNP-Spiegel auf, der sich über dem Cut-off zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz befindet, aber noch nicht über dem eindeutigen Cut-off zur Diagnose einer Herzinsuffizienz. Dieser Graubereich des BNP erstreckt sich zwischen dem rule-out cut-off von <100 pg/ml und dem rule-in cut-off von >500pg/ml. Die genauen Kenntnisse der verschiedenen Differentialdiagnosen der Dyspnoe und die der erhöhten BNP Werte ohne Herzinsuffizienz in Verbindung mit der klinischen Symptomatik sind essentiell.<sup>36</sup> Ebenfalls müssen die genannten Einflussfaktoren auf die Werte des BNP berücksichtigt werden, um eine Fehldiagnose zu vermeiden. Es besteht der Bedarf, diese Lücke durch andere diagnostische Maßnahmen zu schließen, um letztlich eine sicherere und genauer Diagnostik und Prognostik zu gewährleisten. Bisher muss hier mindestens eine Echokardiographie oder weitere apparative Diagnostik erfolgen (Abbildung 2), die zusätzlich sowohl einen größeren Zeitaufwand als auch die Notwendigkeit der Verfügbarkeit der Gerätschaften und des geeigneten Personals erfordert.

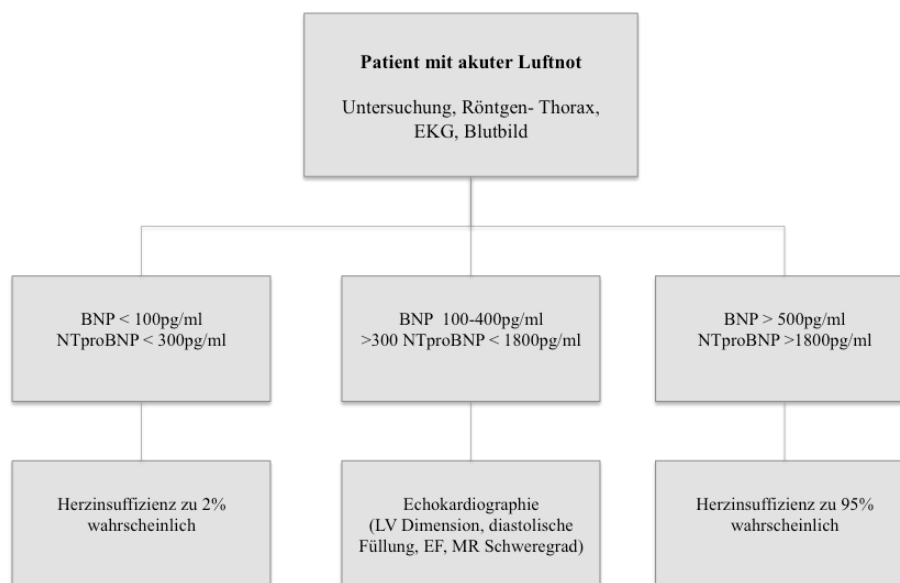


Abbildung 2 Diagnostik der Herzinsuffizienz, modifiziert nach Palazzuoli<sup>48</sup>

## 2.2.2 Red cell distribution width (RDW): Physiologie und Pathophysiologie

Die Erythrozytenverteilungsbreite - Red cell distribution width (RDW) - ist ein prozentuales Maß für die Variabilität der zirkulierenden Erythrozytengröße im Blut. Sie wird routinemäßig mit dem Blutbild gemessen und errechnet sich aus der in Abbildung 3 dargestellten Formel:

$$RDW = \frac{(\text{Standardabweichung des MVC}) \times 100}{MVC}$$

**Abbildung 3 Berechnung des Red Cell Distribution Width (RDW)<sup>59</sup>, MCV= mittleres Volumen eines Erythrozyten**

Der Normwert liegt zwischen 13,5-16%.<sup>33</sup> Eine hohe Erythrozytenverteilungsbreite spricht für eine heterogene Zellpopulation und ist ein Hinweis auf eine Bildungs- oder Ausreifungsstörung der einzelnen Erythrozyten.<sup>60</sup>

Die Bildung neuer Erythrozyten - stimuliert durch Erythropoietin (EPO) - wird vorwiegend durch einen verminderten Sauerstoffgehalt im Blut stimuliert. Dies führt zu erhöhten Plasmawerten Epo und regt über verschiedene Mechanismen die Erythropoese im Knochenmark an. Dieser Prozess führt zur Neubildung von Erythrozyten und erhöht die Kapazität der Erythrozyten, Sauerstoff zu transportieren.<sup>61</sup> Eine vermehrte Produktion von Epo und die daraus resultierende höhere Anisozytose und Stimulation der Bildung neuer Erythrozyten könnte somit eine mögliche Erklärung für erhöhte RDW-Werte bei Patienten mit Sauerstoffdefizit bei kardiovaskulären Erkrankungen sein.<sup>59</sup>

Spekuliert wird, dass erhöhte RDW-Werte den Status einer chronischen Entzündung - wie es zum Beispiel bei Arteriosklerose im Rahmen einer KHK) der Fall ist - widerspiegeln können. Dies geht nachweislich mit einem schlechteren Verlauf einher.<sup>62,63</sup> Inflammatorische Zytokine beeinflussen die Erythropoese auf verschiedene Weise: Zum einen hemmen Zytokine die Transkription des Erythropoetin-Gens in der Niere und Leber und zum anderen die Erythrozytenausreifung im Knochenmark. Im Knochenmark blockieren die inflammatorischen Zytokine die Teilung der Erythrozyten-Progenitorzellen und dessen Ausreifung zum Proerythroblast. Eine Aktivierung von proinflammatorischen Zytokinen - die wiederum Interleukin-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  und Interleukin 6 erhöhen - führt zu einer Hemmung der Epo-Induzierte Ausreifung der Erythrozyten.<sup>62-64</sup> Des Weiteren wird der Epo-Rezeptor der Stammzellen

blockiert, wodurch die Zelle nicht mehr auf die Stimulation durch Epo reagieren kann. Dies führt letztendlich zu einer verminderten Konzentration von Epo im Blut. Folglich ist dadurch die Erythropoese als auch die Ausreifung zum Erythroblasten vermindert und die Heterogenität an zirkulierenden Erythrozyten nimmt zu.<sup>65</sup>

Zum anderen kann ein integratives Maß von vielen pathophysiologischen Prozessen wie z.B. mangelnder Ernährungszustand (Eisen-, Vitamin B12- oder Folsäuremangel), renale Dysfunktion oder Leberversagen Einfluss auf den RDW haben. Hohe RDW-Werte - also ein hohes Maß an heterogenen Erythrozyten - können aber ebenfalls auch durch einen beschleunigten Abbau der Erythrozyten bei chronischer oder akuter Hämolyse oder durch eine ineffektive Erythropoese entstehen.<sup>66</sup>

Der RDW-Wert wird im Rahmen der laborchemischen Untersuchung des Blutbildes routinemäßig bestimmt, ohne zusätzliche Kosten zu verursachen.<sup>67</sup> Bisher wird er als Hilfsmittel zur Diagnose und Differenzierung von Anämien genutzt. Unter Einbeziehung des MCV lassen sich die Anämien, die durch eine Verminderung der Erythrozytenzahl, des Hämoglobins und/oder des Hämatokrits definiert sind, weiter klassifizieren und isozytäre von anisozytären Anämien unterscheiden.<sup>68</sup> Das folgende Flussdiagramm (Abbildung 4) stellt einen möglichen Algorithmus zur Basisabklärung der Anämien im klinischen Alltag dar.

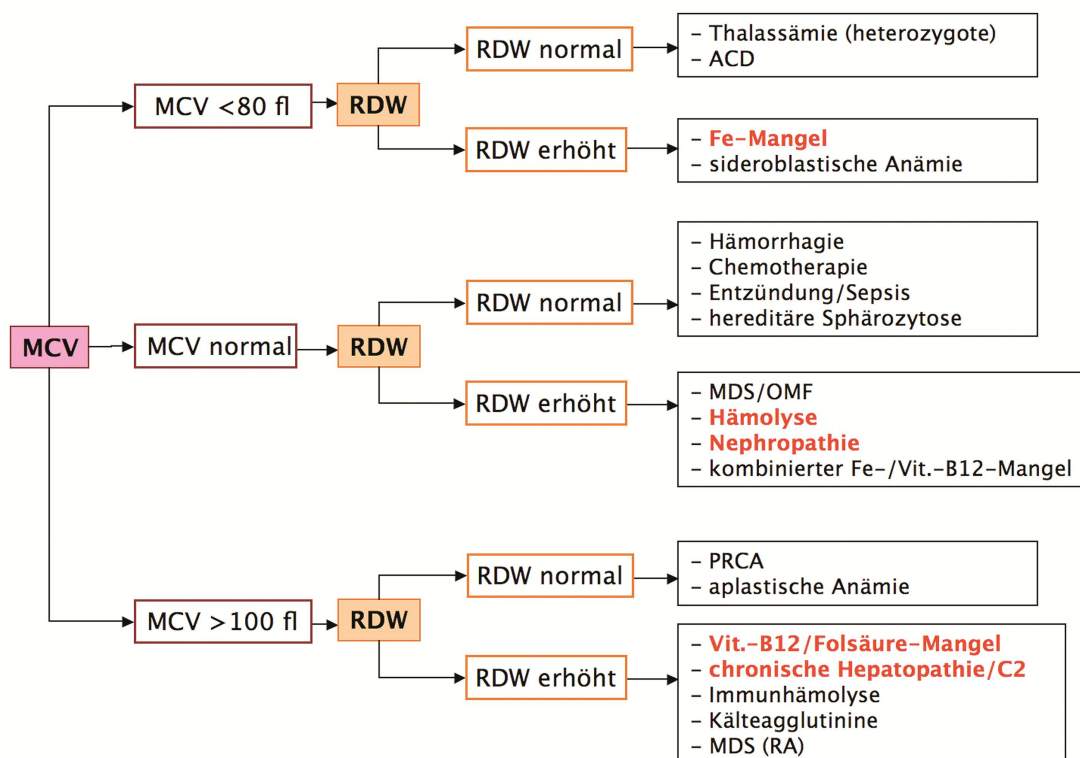


Abbildung 4 Algorithmus zur Basisabklärung von Anämien nach Salvatore Spada<sup>69</sup>



Studien konnten zudem einen möglichen klinischen Nutzen von RDW bei der Früherkennung von Darmkrebs als auch bei der Diagnosestellung von entzündlichen Darmerkrankungen wie zum Beispiel Colitis Ulcerosa nachweisen. Hier wird dem RDW den bisherigen Indikatoren, C-reaktives Protein (CRP) und Blutsenkungsgeschwindigkeit, eine bedeutende Rolle zugewiesen. Hintergrund ist möglicherweise - ähnlich wie bei Anämien - die sensible Reaktion von RDW auf Schwankungen in der Resorption von Nahrungsfaktoren wie zum Beispiel des Eisen oder Vitamin B12 als auch der schon erwähnte Einfluss inflammatorischer Zytokine.<sup>70-72</sup>

Des Weiteren konnte ein erhöhter RDW mit kardiovaskulären Krankheiten in Zusammenhang gebracht werden. Zum einen fand man erhöhte RDW Werte bei einem verbreiterten Intima-Media-Verhältnis der A. carotis communis<sup>73</sup>, zum anderen konnten diverse Studien einen erhöhten RDW bei Verdacht auf ein akutes koronares Geschehen zeigen.<sup>67,73-77</sup>

Zusammenfassend ist zu erwähnen, dass die roten Blutkörperchen üblicherweise in einer Standardgröße im Blut zirkulieren. Störungen im Zusammenhang mit einer ineffektiven Erythropoese (z. B. Epo-Überstimulation, Epo-Mangel, chronische Entzündung, Eisenmangelanämie, B12-oder Folsäuremangel, Hämoglobinopathien), erhöhter Erythrozyten-Zerstörung (z. B. Hämolyse) als auch durch Bluttransfusion verursachen eine größere Heterogenität in der Erythrozytengröße und damit einen höheren RDW.<sup>78,79</sup>

### 2.2.2.1 RDW in Diagnostik und Prognostik kardialer Erkrankungen

Die zugrunde liegende Pathophysiologie zwischen RDW und kardiovaskulären Erkrankungen ist bisher noch nicht hinreichend geklärt. Hierzu stehen die bereits erwähnten verschiedenen Ansätze im Raum, die sich auf den vermehrten Bedarf an Erythrozyten, veränderter Produktion und auch den Abbau beziehen.

Der diagnostische Aspekt des RDW bei kardiovaskulären Erkrankungen wurde von *Lippi et al*<sup>77</sup> untersucht. Bei Aufnahme von Brustschmerzpatienten mit ACS in der Notaufnahme zeigten sich bei diesen signifikant höhere RDW Werte als bei nicht-kardialen Brustschmerzpatienten. Eine Kombination von RDW mit Troponin T steigerte die Sensitivität der Diagnose eines akuten Myokardinfarkts von 94% auf 99%.

Eine Metaanalyse von *Patel et al*<sup>68</sup> an insgesamt 11.827 Patienten konnte RDW als signifikanten Prädiktor für Mortalität ermitteln: eine Erhöhung des RDW um 1% führt zu einem gesteigerten Mortalitätsrisiko von 14%. Vor allem kardiovaskuläre- als auch krebsbedingte Mortalität zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit einem erhöhten RDW Wert.



An der in dieser Metaanalyse unter anderem untersuchten NHANES Studie (The National Health and Nutrition Examination Survey) konnte *Zalawadiya et al*<sup>67</sup> an 7.556 Patienten nachweisen, dass Patienten mit einem erhöhten RDW ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen - unabhängig vom Anämiestatus und Ernährungsfaktoren wie Eisen- oder Vit.B12 Mangel. Zudem weisen die Ergebnisse der Studie auf einen linearen Zusammenhang zwischen RDW und dem 10-Jahres - Framingham Score hin.

*Tonelli et al*<sup>75</sup> berichtete in seiner randomisierten Studie, dass bei kardiovaskulären Patienten ohne Vorhandensein einer Herzinsuffizienz erhöhte RDW-Werte mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko jeglicher Ursache assoziiert sind. Die Sterblichkeit erwies sich bei Patienten mit einem RDW >13,8% (höchstes Quartil) als doppelt so hoch wie bei Patienten mit einem RDW <12,6% (unterstes Quartil). Zusätzlich wies er nach, dass ein erhöhter RDW-Wert mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarkts, eines Schlaganfalls oder für koronaren Herztod als auch für die Entwicklung einer neuen Herzinsuffizienz im Rahmen einer kardiovaskulären Erkrankung einhergeht.

Auch *Dabbah et al*<sup>74</sup> bestätigte in seiner Studie den Zusammenhang zwischen einem erhöhten RDW und einer neu aufgetretenen akuten Herzinsuffizienz bei Patienten nach einem Myokardinfarkt. *Hampole et al*<sup>80</sup> konnte nachweisen, dass RDW bei Patienten mit pulmonaler Hypertension eine bessere prognostische Aussagekraft als NTproBNP besaß.

Einige Studien greifen den Aspekt zwischen RDW und akuter und chronischer Herzinsuffizienz hinsichtlich Diagnostik und Prognostik, als auch die Korrelation zwischen Morbidität und Mortalität auf: *Allen et al*<sup>78</sup> konnte den Nutzen des RDW als prognostischen Marker bei herzinsuffizienten Patienten nachweisen. An 1241 ambulanten Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der Study of Anemia in Heart Failure Population (STAMINA-HFP) wies er eine Assoziation sowohl mit der allgemeinen Sterblichkeit als auch mit einer erneuten Hospitalisierung nach. Auch bezüglich des weiteren Krankheitsverlaufes kann RDW als vergleichbarer Prädiktor wie die bisher gebräuchlichen Risikomarker - NYHA Klassifikation und Höhe der noch verbliebenen EF des Herzens - genutzt werden. Eine Korrelation zwischen einem steigenden RDW Wert bei fallendem Hämoglobin, erhöhten Interleukin-6 Werten als auch einer beeinträchtigten Eisenmobilisation konnte ebenfalls nachgewiesen werden.

*Felker et al*<sup>81</sup> validierte RDW ebenso als einen unabhängigen prognostischen Marker für das Auftreten unerwünschter Ereignisse bei herzinsuffizienten Patienten. An dem Studienkollektiv der CHARM-Studie (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) sowie der DUKE Datenbank wurde bei insgesamt 4819 Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz der RDW Wert ermittelt. Ein erhöhter RDW zeigte eine

starke Assoziation mit erhöhter Morbidität und Mortalität. Auch hier besaß RDW eine bessere prognostische Aussagekraft, als die im klinischen Alltag gebräuchlichen Risikofaktoren der NYHA Klassifikation oder der Ejektionsfraktion.

Ebenfalls wurde der prognostische Nutzen von RDW in Akutsituationen, wie z.B. bei Patienten mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz, in einigen Studien untersucht.

*Pascual-Figal et al*<sup>79</sup> untersuchte in seiner Studie den möglichen Aspekt der Risikostratifizierung und Langzeitprognose mittels RDW bei Patienten im akuten Setting der Herzinsuffizienz. Bei 628 Patienten, die sich mit Symptomen der akuten und dekompensierten Herzinsuffizienz in der Notaufnahme vorstellten, zeigte sich RDW als nützlicher Marker zur Risikostratifizierung dieser Patienten - unabhängig von Hämoglobin-Werten und dem Anämiestatus. Höhere RDW-Werte standen in Zusammenhang mit einer kürzeren Überlebenszeit - vor allem bei nicht anämischen Patienten. Bei einem medianen RDW von 14,4% (IQR: 13,5-15,5) konnte dieser als Indikator für ein erhöhtes Risiko für Sterblichkeit nachgewiesen werden. Sowohl unabhängig als auch in Kombination mit den Hämoglobin-Werten konnte RDW eine noch bessere prognostische Aussagekraft als die klinisch gebräuchlichen Risikofaktoren aufweisen. *Pascual-Figal et al* kamen letztlich zu der Annahme; dass RDW im Vergleich zu Hämoglobin schon bevor es durch den komplexen Prozess der Entstehung der Anämie, RDW einen frühen prognostischen Marker der Herzinsuffizienz darstellen könnte. Dadurch könnten vor allem nicht anämische Patienten schneller identifiziert und einer geeigneten Therapie zugeführt werden - bevor sich eine Anämie entwickelt.

Die Kombination von RDW mit einem für die Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz klinisch etablierten natriuretischen Peptid wurde von *Al-Najjar et al* als auch *Kimmenade et al* untersucht: *Al-Najjar et al*<sup>70</sup> konnten durch Untersuchung eines Patientenkollektives von 1087 ambulanten Herzinsuffizienzpatienten eine positive Korrelation zwischen RDW und NTproBNP nachweisen. Patienten mit einer Herzinsuffizienz und sowohl erhöhten RDW- als auch NTproBNP Werten verstarben im 1-Jahres-Follow-up signifikant häufiger. RDW war in dieser Studie nach NTproBNP der stärkste Prädiktor für ein erhöhtes Risiko der Sterblichkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Innerhalb des ersten bis dritten Quartiles wies RDW die gleiche prognostische Vorhersagekraft wie das im klinischen Alltag gebräuchlichen NTproBNP auf. Zudem konnte eine positive Korrelation eines erhöhten RDW mit schlechter linksventrikulärer Funktion dargestellt werden. *Kimmenade et al*<sup>59</sup> zeigte mit seiner Untersuchung ähnliche Ergebnisse an den Patienten der schon erwähnten *PRIDE-Studie*. 599 Patienten, die sich mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme des Krankenhauses von Massachusetts vorstellten, wurde in die Studie eingeschlossen. Im Vergleich zu den klinisch gebräuchlichen Biomarkern zur

prognostischen Beurteilung einer akuten Herzinsuffizienz - Hämoglobin und NTproBNP - blieb RDW der stärkste Prädiktor. Durch die Messung von RDW zusammen mit NTproBNP konnte das Sterblichkeitsrisiko über ein Jahr genauer vorhersagt und zur Risikostratifizierung von Herzinsuffizienzpatienten genutzt werden. 31 % der 205 Patienten, bei denen letztlich eine akute Herzinsuffizienz diagnostiziert wurde, verstarben innerhalb eines Jahres. Alle wiesen signifikant erhöhte RDW-Werte auf.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Aussagekraft des RDW bei kardiovaskulären Erkrankungen ansatzweise verstanden zu sein scheint. Der genaue Pathomechanismus und vor allem, welchen Einfluss Anämie, oxidativer Stress, Entzündungsreaktionen, Transfusionen und vieles mehr auf die Höhe und den Verlauf sowie die damit verbundene Aussagekraft des RDW haben ist derzeit allerdings noch nicht ausreichend geklärt. Bisher existieren nur wenige Untersuchungen über den Zusammenhang des RDW mit akuter Luftnot und dem Verdacht auf eine akute Herzinsuffizienz. Eine Kombination mit dem bereits etablierten natriuretischen Peptid BNP ist bisher noch nicht ausreichend untersucht.

### **2.3 Zielsetzung**

Täglich stellen sich etliche Patienten mit dem Leitsymptom akute oder chronische Dyspnoe in der Notaufnahme vor. Präsentiert der Patient keine eindeutigen Symptome, steht der behandelnde Arzt häufig vor einer schwierigen Herausforderung. Die schnelle und sichere Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz als auch eine sichere prognostische Beurteilung des Patienten ist für den weiteren Verlauf von äußerster Wichtigkeit. Biomarker könnten hier ein geeignetes Hilfsmittel darstellen. Während BNP sich als guter diagnostischer und prognostischer Biomarker bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz etabliert hat, ist der Nutzen des RDW als diagnostischer und prognostischer Biomarker bezüglich akuter Herzinsuffizienz, vor allem in Verbindung mit dem etablierten natriuretischen Peptid BNP, noch nicht ausreichend geklärt. Vor allem ist fraglich, ob RDW die diagnostische Grauzone des BNP in der Diagnostik verringern kann.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit folgender Fragestellung: kann RDW bei Patienten, die sich mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme präsentieren, allein und in Kombination mit BNP

- 1. als diagnostischer Marker Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz identifizieren*
- 2. in Ergänzung zu BNP dessen diagnostische Grauzone zwischen 100-499pg/ml verringern*
- 3. als prognostischer Marker Patienten mit einem hohen Mortalitätsrisiko als auch einem erhöhten Risiko einer erneuten Rehospitalisation innerhalb von 3 Monaten identifizieren.*

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Studiendesign**

Die folgende Analyse wurde an einem Teil des Patientenkollektives der BIC-2 Studie (Biomarkers in Cardiology-2 Study) durchgeführt. Die BIC-2 Studie ist eine prospektive, bizenitrisch klinische Studie der Charité Universitätsmedizin Berlin. Das Ziel ist die Anlage einer Biomaterialdatenbank mit Blutproben von Patienten, die sich zwischen 02/2008 und 08/2010 mit den Leitsymptomen Brustschmerz und/oder Dyspnoe, die nicht traumatisch bedingt sind, in der Zentralen Notaufnahme vorstellten. Anhand dieser Blutproben sollen neue, für die Kardiologie relevante Biomarker identifiziert und evaluiert werden. Für die vorliegende Analyse wurden die Daten der Patienten, die sich mit dem Leitsymptom Dyspnoe in der zentralen Notaufnahme vorstellten, verwendet. Anamnestische und deskriptive Daten wurden bei Aufnahme erhoben, Routine- und Studienblut innerhalb der ersten 24h nach Aufnahme entnommen. Ein EKG und - falls verfügbar - weitere diagnostische Maßnahmen (Echokardiographie, Katheterintervention, Langzeit Blutdruckmessung, Langzeit EKG, Belastungs-EKG) sowie der ambulante oder stationäre Verlauf wurde dokumentiert. Aus der Routineblutentnahme wurde der RDW-Wert und aus dem gewonnen Studienblut der BNP Wert bestimmt. Die Enddiagnose wurde retrospektiv nach Durchsicht sämtlicher vorhandener Krankenhaus-Daten durch einen unabhängigen Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie gestellt.

### **3.2 Ethik**

Die BIC2 -Studie wurde unter Berücksichtigung der ICH-GCP-Kriterien (International Conference on Harmonisation Guideline for Good Clinical Practice)<sup>82</sup> durchgeführt. Eine schriftliche Einverständniserklärung musste vorliegen, die zu jedem Zeitpunkt ohne Nennung von Gründen zurückgezogen werden konnte. Alle Personen, die an der Durchführung dieser Studie beteiligt waren, haben sich vorher verpflichtet, die Deklaration von Helsinki und ihre Amendements zu beachten.<sup>83</sup> Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Campus Virchow-Klinikum genehmigt (Ethikvotum Nr. EA2/030/07 vom 22.03.2007).

### 3.3 Studienkollektiv

Insgesamt wurden in der BIC-2-Studie 537 Patienten eingeschlossen. Davon präsentierten sich 305 Patienten mit dem Leitsymptom akute Dyspnoe, 232 Patienten mit dem Leitsymptom Brustschmerz. Für die Analyse der vorliegenden Arbeit wurden das Patientenkollektiv der 305 Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe untersucht. Die Patienten wurden zwischen Februar 2008 und August 2010 in den Notaufnahmen der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum und Campus Mitte, rekrutiert. Diejenigen Patienten, die sich mit dem Leitsymptom Dyspnoe oder Brustschmerz vorstellten und nach Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme geeignet waren, wurden vom Studienpersonal informiert, aufgeklärt und nach schriftlicher Einverständniserklärung in die Studie aufgenommen. Für die Studienteilnahme galten folgende ein- und Ausschlusskriterien:

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorstellung in der Notaufnahme mit dem Leitsymptom Brustschmerz oder Dyspnoe</li> <li>• Patient ist <math>\geq 18</math> Jahre und fähig, eine Einverständniserklärung zu unterschreiben</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HB <math>\leq 10</math> mg/dl</li> <li>• Lebenserwartung <math>\leq 6</math> Monate</li> <li>• Schockzustand</li> <li>• Hospitalisation unter polizeilicher Überwachung</li> </ul>

**Tabelle 5** Einschluss- und Ausschlusskriterien der BIC2-Studie

### 3.4 Studienablauf

#### 3.4.1 Schematischer Ablauf der Studie

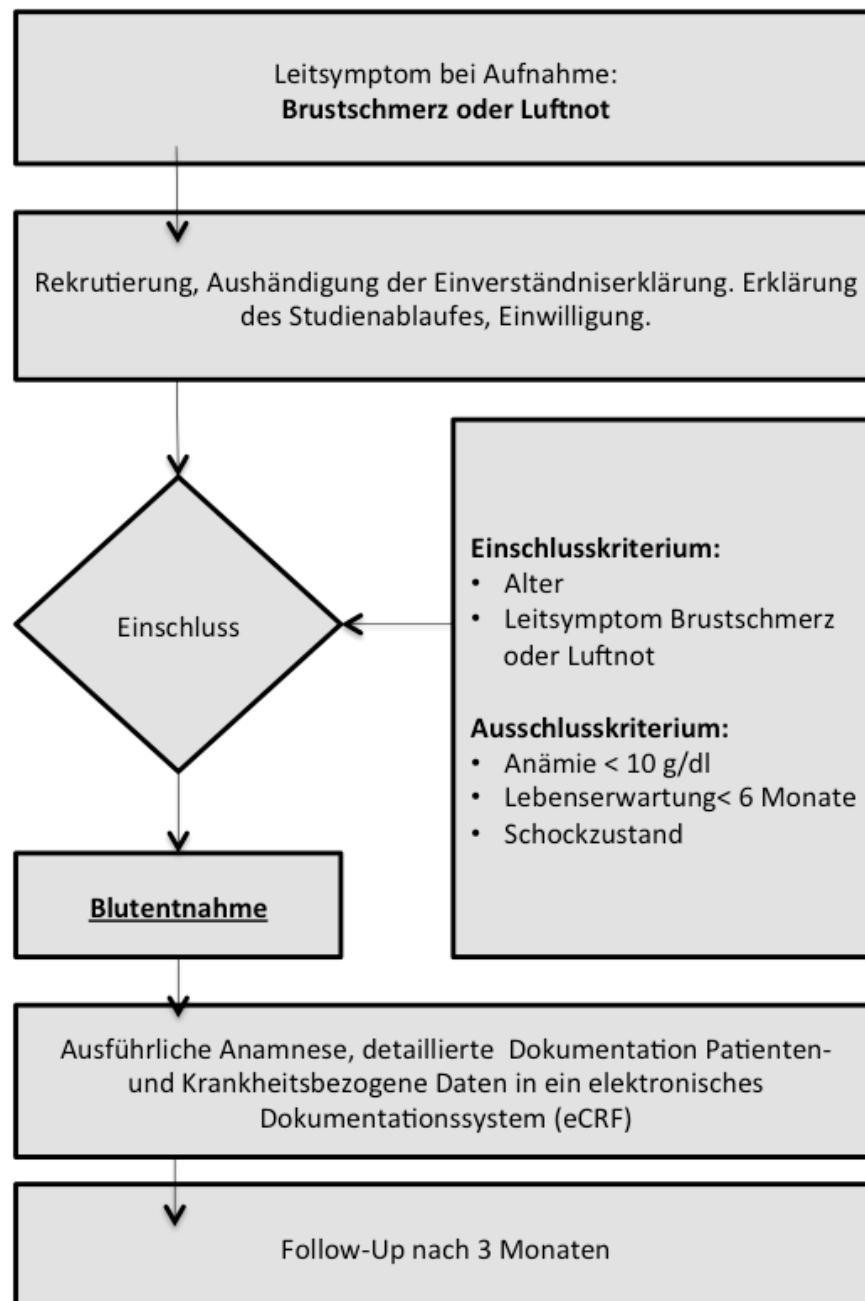


Abbildung 5 Schematischer Ablauf der BIC2-Studie

### **3.4.2 Einschluss und Dokumentation**

Nach mündlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung der Patienten durch die Studienärzte erfolgte die Entnahme des Studienblutes. Detaillierte patienten- und krankheitsbezogene Daten des Patienten wurden anschließend mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (Case report form - CRF) erhoben. Hierzu zählen: Klinische Basisdaten (Alter, Größe und Gewicht, Vitalparameter, strukturierter körperlicher Untersuchungsbefund, NYHA-Klassifikation, Killip-Klassifikation, Braunwaldklassifikation), Jetzt-, Eigen-, und Familienanamnese, kardiale Risikofaktoren, Medikamentenanamnese und ein 12-Kanal-EKG in Ruhe. Diese Daten sowie die Informationen aus dem Erste-Hilfe Bogen der Rettungsstelle, falls vorhanden, weitere Befunde und Daten wie Langzeit-EKG, Herzkatheteruntersuchung, Echokardiographie und Lungenfunktionstest, die vor- und/oder während des klinischen Aufenthalts und möglicherweise innerhalb des Follow-Up Zeitraums bei einem erneuten stationären Aufenthalt anfielen, wurden gesammelt und dokumentiert. Alle Daten der jeweiligen Patienten wurden von einem unabhängigen Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie gesichtet und Leitliniengerecht nach Goldstandard eine Haupt- und gegebenenfalls Nebendiagnosen zugeteilt.

Ein für die Studie erstelltes elektronisches Datenerfassungs-System (eCRF) diente zur elektronischen Dokumentation und bildet die Basis der Datenbank. Hierfür wurde eine ausführliche Anleitung zum Ausfüllen des eCRFs erstellt, sodass einheitliche Definitionen und Kriterien die Fehler bei der Einschätzung und Übertragung auch unklarer oder nicht deutlicher Fälle durch das Studienteam minimiert werden sollten. Eine Legende zur Auswertung des eCRFs via Excel-Tabelle stellte die Grundlage zur statistischen Auswertung dar.

### **3.4.3 Follow-up**

Nach 3 Monaten wurde ein telefonisches Follow-Up durchgeführt. Die Follow-Up Dauer lag im Median bei 4(3/5) Monaten. Endpunkte waren Rehospitalisation und Tod. Anhand eines Fragebogens wurde dokumentiert, ob der Patient innerhalb dieses Zeitraumes wegen einer ähnlichen Symptomatik wie zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ein Krankenhaus aufsuchen musste oder verstorben war. War der Patient in diesem Zeitraum in stationärer Behandlung, wurde nach erneuter mündlicher Einwilligung des Patienten die Krankenakte angefordert und die für das Follow-Up benötigten Daten im eCRF dokumentiert. Konnte ein Patient telefonisch nicht erreicht werden, wurde ein standardisierter Brief mit Antwortbogen per Post verschickt. Der Patient hatte daraufhin die Möglichkeit, telefonisch oder postalisch seinen Antwortbogen an das

Studienteam zu übermitteln. Adressat war das Studiensekretariat der Internistischen Notaufnahme der Charité, Campus Virchow Klinikum. Patienten die weder telefonisch noch per Post kontaktiert werden konnten, wurden beim angegebenen Hausarzt oder Einwohnermeldeamt nach neuen Kontaktdaten bzw. gegebenenfalls Todesdatum abgefragt. Patienten, zu denen eine Kontaktaufnahme nicht erfolgreich war, wurden als „verloren“ im eCRF gekennzeichnet. Nach Eingabe aller vorhandenen Daten der Patienten im eCRF wurde die elektronische Patientenakte geschlossen und für das Monitoring freigegeben.

### **3.4.4 Monitoring**

Das Monitoring wurde durch die Firma Mercura Institut für medizinische Forschung im Zeitraum 04/2010-11/2010 durchgeführt. Es bestand aus der Kontrolle der Basisparameter aller Patienten durch eine unabhängige Monitorin. Ein Vollmonitoring der Datensätze von 25 pro 100 Patienten, die per Zufall ausgewählt wurde, ergänzte die Kontrolle.

## **3.5 Biomarker Bestimmung**

### **3.5.1 Probengewinnung**

Die Blutentnahme erfolgte durch medizinisches Fachpersonal der Notaufnahmen der Charité, Campus Virchow Klinikum oder Campus Mitte, durch Studienärzte oder angeleitete Mitarbeiter der Arbeitsgruppe BIC-2. Jede Blutentnahme erfolgte nach klinischem Standard und wurde ordnungsgemäß durchgeführt. Das Routinelabor bestehend aus Hämoglobin, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, MCV, MCHC, RDW, Natrium, Kalium, Protein, Glucose, Kreatinin, CRP, TSH wurde bei Aufnahme entnommen. Zusätzlich wurden 25ml venöses Studienblut separat aus der Cubitalvene des Patienten gewonnen. Insgesamt bestand die Blutentnahme aus folgende Proben: 2x 2,0ml EDTA (Vollblutprobe), 8,5ml EDTA Plasma (PPT), 5 ml EDTA Plasma (PPT), 6 ml Citratplasma, 8ml Lithium Heparin Plasma (PST), 8,5ml Serum (SST)

Das Studienpersonal bearbeitete das Studienblut gesondert, die Dokumentation erfolgte auf einem speziellen Laborbegleitschein mit Probanden-ID-Code (BIC2 + fortlaufende Nummer 001-535), Patientenetikett, Datum und Uhrzeit der Blutentnahmen sowie der Bearbeitungszeit als auch die Unterschrift des bearbeitenden Studienpersonals. Nach Abnahme wurden beide EDTA Röhren für 30min bei Raumtemperatur gelagert, anschließend bei -18°C eingefroren. Die restlichen Blutentnahmeröhren wurden bis zur Zentrifugation im Kühlpack gelagert und



anschließend für 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen/Min (U/min) und 4°C zentrifugiert. Es wurden jeweils 200µl Serum in 6 Aliquots der Fa. Nerbe Plus (Nr. 05-642-0100) mit einem Fassungsvermögen von 500µl, pipettiert und ebenfalls anschließend bei -18°C tiefgefroren und in einem gesonderten Studienkühlschrank zwischengelagert. Spätestens nach 2 Wochen Lagerung wurden alle Proben in das Zentrallabor des Virchow Klinikums transportiert und dort bei -80°C eingelagert. Das Studienpersonal dokumentierte jeden Schritt dieses Prozesses mit Datum, Uhrzeit und Unterschrift.

Aufgrund unvermeidbarer, zufälliger Fehler bei jeder Testdurchführung ergeben sich bei Mehrfachbestimmungen der gleichen Probe mehr oder weniger große Abweichungen vom richtigen Wert. Die Präzision einer analytischen Methode beschreibt die Übereinstimmung zwischen einer Serie von Einzelbestimmungen derselben Probe unter bestimmten Konditionen. Dies wird als Variationskoeffizient angegeben. Dieser errechnet sich aus der Standardabweichung und dem Mittelwert der Messwerte.<sup>84</sup>

### **3.5.2 RDW Bestimmung**

Die Blutprobe zur Bestimmung des RDW wurde mit der Routineblutabnahme, die bei Aufnahme bei jedem Studienpatienten in der Notaufnahme erfolgte, abgenommen. Das gewonnene EDTA-Blut wurde umgehend in das Labor des Virchow Klinikums transportiert und dort nach den gültigen Standards verarbeitet. Die Messung des RDW Wertes, welcher wie bereits erwähnt ein errechneter Prozentualwert aus Standardabweichung des Volumens ( $S_v$ ) der Erythrozyten und dem Mittelwert des Erythrozytenvolumens (MCV) ist, erfolgte im Rahmen des Routineblutbildes mit dem Sysmex XE-5000.

Die Impedanzmessung oder auch Coulter-Prinzip oder Widerstandsmessung genannt - ist neben der „Streulicht-Methode“ die Methode der Wahl, um die Erythrozytenzahl und -indices zu bestimmen. In einer Suspension gelöste Erythrozyten werden über die Öffnung einer Kapillare angesaugt. An beiden Seiten der Öffnung sind Elektroden angelegt und erzeugen ein elektrisches Feld. Suspension und Erythrozyten unterscheiden sich in ihrer elektrischen Leitfähigkeit und erzeugen bei Durchtritt durch die Messöffnung unterschiedliche Widerstandsimpulse. Erythrozyten sind schlechtere Leiter als die Suspension, sodass beim Durchfließen der Erythrozyten durch die Kapillare es augenblicklich zum Abfall der Leitfähigkeit mit konsekutivem Auftreten eines Spannungspeaks kommt. Damit die Änderung der Leitfähigkeit registriert werden kann, muss sie einen für den Zelltyp festgesetzten Schwellenwert überschreiten. Diese werden verstärkt, wenn sich die elektrischen Impulse im Messfenster zwischen dem oberen und unteren Diskriminator befinden. Die Impulshöhe ist dabei

proportional zum Partikelvolumen und zur Zellform. Große Zellen bewirken große Widerstandsänderungen (Leitfähigkeitsänderungen), kleinere Zellen demnach kleinere Änderungen. In einem Arbeitsgang lassen sich dadurch die volumetrisch größeren Erythrozyten gleichzeitig mit den kleineren Thrombozyten und Leukozyten zählen.

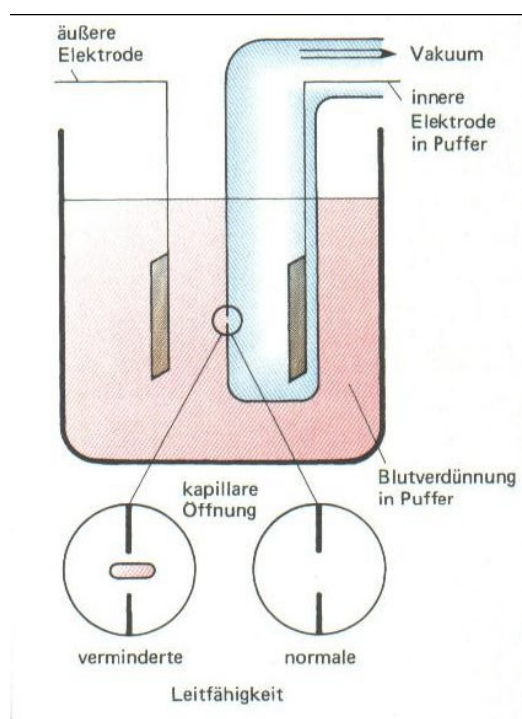


Abbildung 6 Prinzip der Impedanzmessung modifiziert nach Dörner<sup>85</sup>

Die Zählung der Erythrozyten nach dem Impedanzprinzip kann von im Blut verteilten Partikeln ähnlicher Größe, wie z.B. Thromben oder Riesenthrombozyten, beeinflusst werden. Diese werden fälschlicherweise aufgrund der Größe als Erythrozyten gemessen. Auch Erythrozytenfragmente könnten falsch eingeordnet werden. Dadurch ist die Erythrozytenzahl und der RDW falsch hoch und der MCV falsch niedrig. Um dies zu erkennen, gibt das Messgerät für jede Blutprobe Histo- und Scattergramme für die einzelnen Zellbestandteile aus. Dies sind Diagramme, die die Zellmenge in Abhängigkeit ihres Volumens darstellen bzw. die Zellgröße in Abhängigkeit der Intensität eines Fluoreszenzfarbstoffs. Werden Thromben fälschlicherweise als Erythrozyten gezählt, entsteht eine abnormale Verteilung der gemessenen Zellbestandteile, welche dann in charakteristischer Form in den Histogrammen zu erkennen ist (z.B. eine zweite Erhebung in der RBC-Kurve, welche die Thrombozyten einschließt). Dadurch kann ein Messgerät Hinweise auf Messfehler geben, gleicht die Messung jedoch nicht aus. Zur endgültigen Abklärung muss ein Blutausschlag der Probe angefertigt und unter dem Mikroskop betrachtet werden. Dadurch minimiert sich der Messfehler deutlich und ist praktisch zu vernachlässigen.

### 3.5.3 BNP Bestimmung

Die Bestimmung des BNP-Wertes erfolgte mittels ARCHITECT® BNP Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) der Firma Abbott Laboratories und den Chemiflex™ i2000 Assay Komponenten aus dem Studienblut.

Grundsätzlich werden bei einem Micropartikel-Verfahren die Mikropartikel mit monoklonalen Antikörpern chemisch gekoppelt. Die Analyte binden nach Zugabe des Probenmaterials an die monoklonalen Antikörper. Mit einem zweiten spezifischen Antikörper, der eine Fluoreszenzmarkierung trägt, erfolgt die Detektion der einzelnen Analyte. Die Messung erfolgt durch eine Photonendetektion bei der die entstehende Lichtintensität mittels des Photomultipliers (Lichtdetektion) innerhalb der "optischen Leseinheit" gemessen wird.<sup>86</sup>

Der ARCHITECT® BNP Test ist ein Zwei-Schritt-Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von humanen B-Typ natriuretischen Peptids (BNP) in humanem EDTA-Plasma.

Zuerst wird die Blutprobe mit Anti-BNP beschichteten paramagnetischen Mikropartikel vermischt. Das BNP der Probe bindet an die mit Anti-BNP beschichteten Mikropartikel. Nach einer Waschung wird ein mit Acrindinium markiertes Anti-BNP Konjugat hinzugegeben um eine Reaktionsmischung für den zweiten Schritt zu erzeugen. Nach einer weiteren Waschung und Abspaltung des Konjugats von den Mikropartikeln werden der Pre-Trigger (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, pH 2,1) zur Signalverstärkung und die Triggerlösung (Natriumhydroxid und Triton X-100) zur Erzeugung eines alkalischen Milieus für die Lichtreaktion und Micellenbildung zur Signalverstärkung, hinzugegeben. Es erfolgt eine optische Messung über eine Bündelung der freiwerdenden Photonen aus der resultierenden Chemilumineszenz Reaktion, die bei einer Wellenlänge von 430nm gebündelt werden. Die Summe der über einen definierten Zeitraum gemessenen Signale wird als relative Lichteinheit (RLE) angegeben und mittels Datenreduktion ein endgültiger Messwert ermittelt. Es existiert eine direkte Relation zwischen den vom optischen System des Architect i\* Systems gemessenen RLE und der Menge an BNP. Die genaue Durchführung erfolgte nach den Vorgaben des Herstellers. Die Abbildung 7 zeigt den schematischen Ablauf des Assays, die Abbildung 8 den Aufbau der optischen Messung.

BNP-Werte unterhalb des Messbereiches des angewendeten Testes von <10pg/ml wurden dem unteren LOD (Limit of Detection, untere Nachweisgrenze) gleichgesetzt.

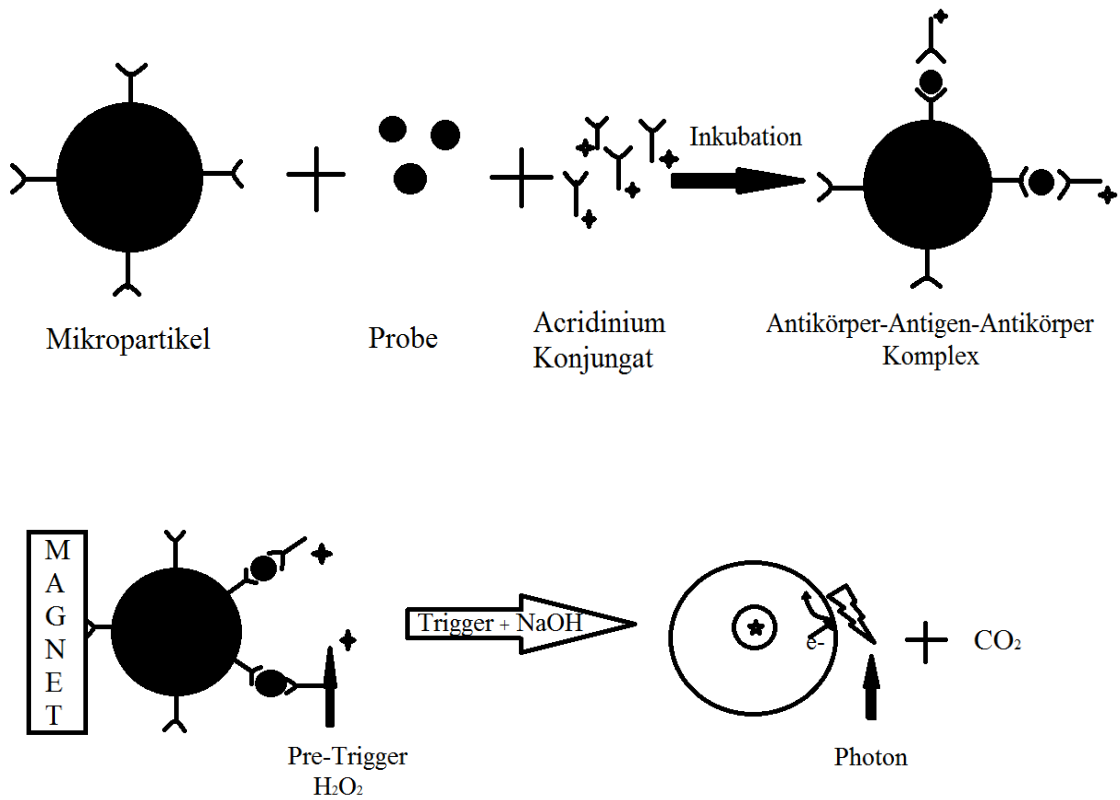


Abbildung 7 Skizze des schematischer Ablaufes des Assays

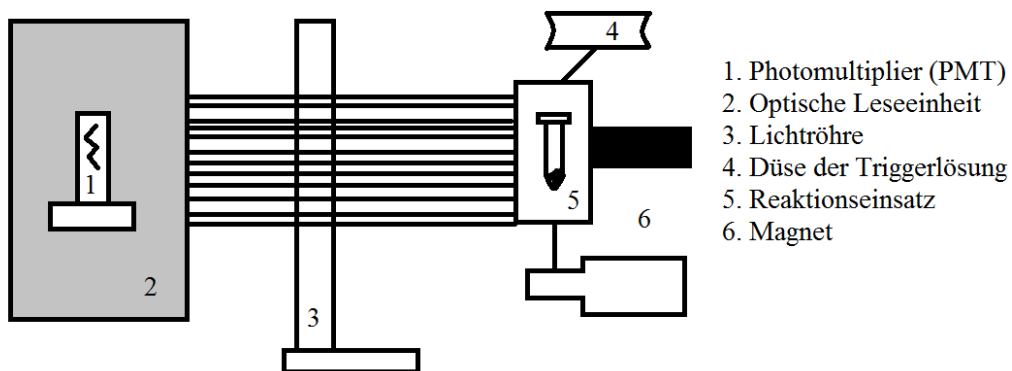


Abbildung 8 Skizze des Aufbaus der optische der Messung

### 3.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe des Statistical Package for Social Science Version 20 (SPSS IBM) für Windows. Die Daten wurden als Median (25./75. Perzentile) dargestellt. Als Signifikanztest wurde für nominale Merkmale der Chi-Quadrat-Test nach Person verwendet. Für metrische Daten wurde die Signifikanz mit dem Mann-Whitney-Test berechnet. Die ROC-Kurven (Receiver Operator Characteristics-Kurven) wurden für die Berechnung der Fläche unter der ROC-Kurve zur Darstellung der Vorhersagekraft der evaluierten Biomarker hinsichtlich Diagnose und Prognose erstellt. Die Sensitivität und Spezifität des RDW und BNP sowie prädiktive Werte für die Diagnose der akuten Herzinsuffizienz wurden unter Verwendung der bekannten Formeln aus Kreuztabellen berechnet. Die Daten wurden grafisch als Box-Plots dargestellt. 50 % der Werte befinden sich innerhalb der Box. Die Whisker stellen die Werte dar, die sich innerhalb des 1,5-fachen Interquartilabstands befinden. Als Ausreißer gelten die Werte zwischen dem 1,5- und 3-fachen Interquartilabstand. Die Werte, die größer als der 3-fache Interquartilabstand sind, werden als Extremwerte bezeichnet. Beide Wertarten werden gesondert dargestellt (siehe Abbildung 9)

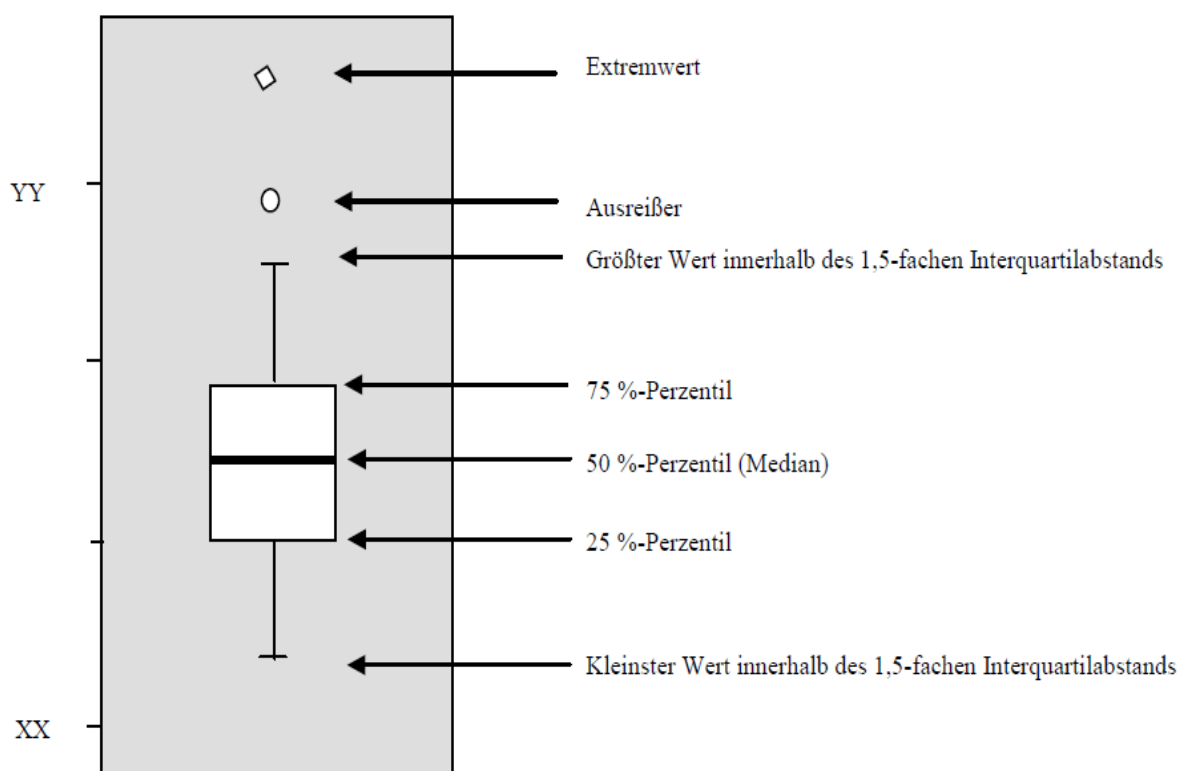


Abbildung 9 Erklärung der Boxplot Darstellung

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Charakteristika des Patientenkollektives

Für die vorliegende Analyse wurden 305 Patienten, die sich mit dem Leitsymptom Dyspnoe in der Zentralen Notaufnahme der Charité Universitätsklinik Berlin Campus Virchow Klinikum und Campus Mitte vorstellten, eingeschlossen. Die Studienpopulation setzte sich aus 189 männlichen (62%) und 116 (38%) weiblichen Individuen mit einem medianen Alter von 67 (58/74) Jahren zusammen. Dabei wird das Patientenkollektiv in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten mit akuter Herzinsuffizienz als Haupt- oder Nebendiagnose (AHF, n=57) und Patienten ohne akute Herzinsuffizienz weder als Haupt- noch Nebendiagnose (kein AHF, n=248). Die Subgruppe der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz ist älter (p=0,013) und schließt mehr Männer ein (p=0,043). Patienten mit akuter Herzinsuffizienz konnten dabei häufiger einem höheren Stadium der NYHA-Klassifikation (p=0,010) als auch der Killip- Klassifikation (p=<0,0001) zugeordnet werden.

Die akute Herzinsuffizienz stellte mit 15,3% (n=48), COPD/Asthma mit 13,8% (n=42) die häufigsten Enddiagnosen des gesamten Patientenkollektives dar. Des Weiteren zeigte sich, dass Patienten mit kardiovaskulären Manifestationen wie instabile Angina Pectoris (9,8%) und Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) (8,2%) sich ebenfalls mit dem Leitsymptom Dyspnoe in einer Notaufnahme präsentierten. Hypertonus (53,1%), KHK (36,1%), Vorhofflimmern (24,6%) oder COPD/Asthma (23,9%) stellten die häufigsten Nebendiagnosen bei Entlassung der Patienten dar. Die gesamte Verteilung der Enddiagnosen und Nebendiagnosen ist in Tabelle 6 veranschaulicht. Die häufigsten kardialen Risikofaktoren im Gesamtkollektiv stellen der Hypertonus (69%) und die Hyperlipidämie (46%) dar (Tabelle 1). Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz hatten bei Aufnahme vor allem Medikamente wie Betablocker (p=0,004), Thiazide (p= 0,007), Schleifendiuretika (p= 0,009), Aldosteronantagonisten (p=0,000) sowie Herzglykoside (p=0,011) in der Hausmedikation (Tabelle 8).

<b>Patientencharakteristika</b>				
	<b>Alle Patienten (n=305)</b>	<b>AHF (n=57)</b>	<b>kein AHF (n=248)</b>	<b>p-Wert</b>
Geschlecht männlich {%}	62	74	59	0,043
Alter {Jahre}*	67 (58-74)	69 (65-77)	66 (57-74)	0,013
BMI {kg/m <sup>2</sup> }*	27 (24-31)	28 (25-31)	27 (24-31)	0,342
Herzfrequenz {min <sup>-1</sup> }*	86 (73-107)	93 (72-118)	85 (73-105)	0,256
Atemfrequenz {min <sup>-1</sup> }*	16 (15-19)	18 (16-20)	16 (15-18)	0,006
Systolischer Blutdruck {mmHg}*	141 (125-159)	142 (119-160)	141 (126-159)	0,589
Diastolischer Blutdruck {mmHg}*	83 (72-94)	80 (73-95)	83 (72-94)	0,973
Stadium nach NYHA I-IV {%}	7; 29; 35; 28	2; 18; 35; 46	8; 32; 35; 24	0,010
Killip Klassifikation I-IV {%}	77; 17; 4; n.v.	44; 39; 18; n.v.	85; 12; 1; n.v.	<0,0001
<b>Risikofaktoren (%)</b>				
Hypertonus	69	77	67	0,23
Hyperlipidämie	46	58	44	0,106
Hyperurikämie	10	11	10	0,662
Diabetes mellitus	28	46	24	0,001
Familienanamnese MI	19	12	21	0,133
Familienanamnese Stroke}	19	21	18	0,143
Raucher/Ex-Raucher	29/34	23/49	30/30	0,026
KHK in der Anamnese	40	59	34	0,003
<b>Laborchemische Parameter</b>				
GFR (Cockcroft- Gault)	74 (55-100)	59 (42-76)	77 (58-107)	<0,0001
Kreatinin {mg/dl}*	1,0 (0,8-1,3)	1,3 (1,0-1,7)	1 (0,8-1,2)	<0,0001
CRP {mg/dl}*	0,6 (0,18-2,0)	0,8 (0,3-1,7)	0,5 (0,2-2,1)	0,033
Troponin I {µg/ml}*	0,02 (0,0-0,065)	0,06( 0,02-0,18)	0,01(0,00-0,05)	<0,0001
<b>Endpunkte (%)</b>				
Tod	N=19 (6,2%)	N=5 (26%)	N=15 (74%)	0,470
Rehospitalisierung	n=61 (21%)	n=19 (31%)	n=42 (69%)	0,003

**Tabelle 6 Patientencharakteristika. BMI= Body Mass Index; NYHA= New York Heart Association; n.v.= nicht vorhanden; AHF= akute Herzinsuffizienz als Haupt- oder Nebendiagnose; MI= Myokardinfarkt; KHK=koronare Herzkrankheit; GFR= Glomeruläre Filtrationsrate; CRP: C-Reaktives Protein Daten als Median 25./75. Perzentile**

<b>Hauptdiagnosen (%)</b>	
Akute Herzinsuffizienz	15,7
COPD/Asthma	13,8
Instabile Angina Pectoris	9,8
Hypertonus	9,5
NSTEMI	8,2
Vorhofflimmern	7,9
Pneumonie	7,5
Andere Ursachen	4,9
Andere kardiale Ursachen	3,6
Lungenarterienembolie	3,3
Ausschluss Myokardinfarkt	2,6
Chronische Herzinsuffizienz	1,6
STEMI	1,3
<b>Nebendiagnosen (%)</b>	
Hypertonus	53,1
KHK	36,1
Vorhofflimmern	24,6
COPD/Asthma	23,9
Chronische Herzinsuffizienz	20,0
Akute Herzinsuffizienz	18,7
NSTEMI	13,1
Andere kardiale Ursachen	11,8
Instabile Angina Pectoris	10,8
Pneumonie [%]	10,2
Andere Diagnosen [%]	7,4
Ausschluss Myokardinfarkt [%]	5,2
Lungenarterienembolie	3,3
STEMI	1,3

**Tabelle 7 Hauptdiagnosen und Nebendiagnosen des gesamten Patientenkollektives.**



<b>Medikamente (%)</b>				
	<b>Alle Patienten (n=305)</b>	<b>AHF (n=57)</b>	<b>kein AHF (n=248)</b>	<b>p-Wert</b>
Betablocker	52,6	71,9	48,2	0,004
ACE- Hemmer	47,5	45,6	48,0	0,944
ASS	40,0	43,9	39,1	0,599
Statine	38,3	38,6	38,3	0,683
Schleifendiuretika	27,6	43,9	23,9	0,009
Thiazide	27,3	43,9	23,5	0,007
AT Rezeptorantagonisten	15,4	17,5	14,9	0,885
Herzglykoside	7,9	17,5	5,7	0,011
Aldosteronantagonisten	7,5	21,1	4,4	<0,0001

Tabelle 8 Hausmedikation der Patienten bei Aufnahme

## 4.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Die Befunde der klinischen und apparativen Untersuchung im Rahmen der Studie sind in Tabelle 9 und Tabelle 10 zusammengefasst. 100% der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz gaben an, unter Belastungsdyspnoe, 61% unter Ruhedyspnoe zu leiden. Bei diesem Patientenkollektiv wiesen jeweils 46% periphere Ödeme sowie pulmonale feuchte Rasselgeräusche auf. Bei 43,2% der Patienten wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, wobei die Mediane LVEF 55 (35/65)% betrug. Patienten mit akuter Herzinsuffizienz hatten eine Mediane LVEF von 35 (10/70)%, 69% wiesen eine diastolische Dysfunktion auf. Bei 59,3% der Patienten erfolgte nach Aufnahme in die Notaufnahme ein Röntgen des Thorax. Bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz waren die Lungenstauung (68%) und die Kardiomegalie (66%) die häufigsten Befunde. 99% der Patienten erhielten ein 12-Kanal Elektrokardiogramm. Patienten mit akuter Herzinsuffizienz hatten dabei häufiger Vorhofflimmern, einen Schrittmacher sowie Leitungsstörungen. Eine Koronarangiographie, wurde bei 29% der Patienten durchgeführt, wobei 15% eine perkutane Koronarintervention (PCI) erhielten.

<b>Befunde der klinischen Untersuchung</b>				
	<b>Alle Patienten (n=305)</b>	<b>AHF (n=57)</b>	<b>keine AHF (n=248)</b>	<b>p-Wert</b>
Belastungsdyspnoe {%}	94	100	93	0,125
Ruhedyspnoe {%}	54	61	52	0,420
Periphere Ödeme {%}	25	46	20	<0,0001
Jugularvenenstauung {%}	3	11	1	0,001
Feuchte Rasselgeräusche {%}	20	46	14	<0,0001

Tabelle 9 Befunde der klinischen Untersuchung

<b>Befunde der apparativen Untersuchung</b>				
	<b>Alle Patienten (n=305)</b>	<b>AHF (n=57)</b>	<b>keine AHF (n=248)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Echokardiographie (n= 131)</b>				
LVEF {%}*	55 (35- 65)	35 (20- 50)	55 (49-65)	<0,0001
Diastolische Dysfunktion {%}	62	69	60	0,506
RV Funktion n/e {%}	74/ 23	60/ 37	79/ 17	0,044
RV Dilatation {%}	29	53	19	0,001
Perikarderguss {%}	3	4	3	0,001
<b>Röntgen Thorax (n=181)</b>				
Lungenstauung {%}	34,6	68	24	<0,0001
Lungenödem {%}	5,2	17	1	<0,0001
Pleuraerguss {%}	23	43	17	0,002
Kardiomegalie {%}	42,9	66	35	0,001
Infiltrate {%}	26,7	36	24	0,290
<b>Elektrokardiographie (n=303)</b>				
Rhythmus				
Sinusrhythmus {%}	73,5	49,1	79,2	<0,0001
Vorhofflimmern {%}	19,9	38,6	15,5	<0,0001
Schrittmacher {%}	4,3	8,8	3,3	<0,0001
Andere {%}	2,3	3,5	2,0	<0,0001

Tabelle 10 Befunde der apparativen Untersuchungen - LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RV= rechter Ventrikel; n/e= normal/ eingeschränkt;

### 4.3 Follow Up

Insgesamt erfolgte bei 33% eine stationäre Aufnahme. Die 3 Monats-Mortalität lag bei 6,2%, 21% Patienten wurden nochmals Aufgrund von Dyspnoe oder Symptomen der bekannten Herzinsuffizienz rehospitalisiert. Die Diagnose akute Herzinsuffizienz führte seltener zu einer stationären Aufnahme (12%). Von 13 Patienten konnte aus verschiedenen Gründen kein Follow-Up erhoben werden. Diese sind hier nicht erfasst.

### 4.4 Biomarker

Die Biomarker BNP und RDW wurden bei Aufnahme der Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe in der Notaufnahme bestimmt. Der RDW Wert wurde im Routineblut bei 301 Patienten gemessen und lag im Median bei 13,9(13,3/15,0)%. Bei einem Patienten wurde ein RDW-Wert von 80% gemessen, der als Ausreißer aufgrund eines Messfehlers angesehen wird. Von weiteren 3 Patienten konnte aus technischen Gründen wie Instabilität der Probe, Gerinnung oder fehlerhafte Blutentnahme der RDW Wert nicht bestimmt werden. Ein BNP Wert ist von 305 Patienten vorhanden. Der Median des BNP lag bei 139,5 (43,2/571,45)pg/ml ( Tabelle 11 )

<b>RDW und BNP Werte im Patientenkollektiv</b>				
	<b>Alle Patienten (n=301)</b>	<b>AHF (n=57)</b>	<b>kein AHF (n=248)</b>	<b>p-Wert</b>
RDW in %*	13,9% (13,3/15,0%)	14,4 (13,6/16,1)	13,8 (13,1/14,8)	<0,0001
BNP (pg/ml)*	139,5 (43,2/571,5)	825,77 (330/1847)	93,0 (37/252)	<0,0001

**Tabelle 11 RDW und BNP Werte bei Patienten mit und ohne eine akute Herzinsuffizienz (AHF)**

#### 4.4.1 RDW und BNP in Relation zur Enddiagnose

Im Folgenden wird in Form von Boxplots die Verteilung der RDW- und BNP- Konzentration in Abhängigkeit der Enddiagnosen veranschaulicht. Patienten mit der Enddiagnose akute Herzinsuffizienz wiesen einen medianen RDW von 14,4(13,6/14,8)% und einen medianen BNP Wert von 826(330/1847)pg/ml auf. Ein RDW oberhalb des gewählten Cut-off von >14,5% konnte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, Lungenarterienembolie (15,0%) als auch anderen Ursachen (14,6%) festgestellt werden. Die Daten werden im Anschluss als Boxplot in Abbildung 10 und Abbildung 11 als auch in Tabelle 12 dargestellt.

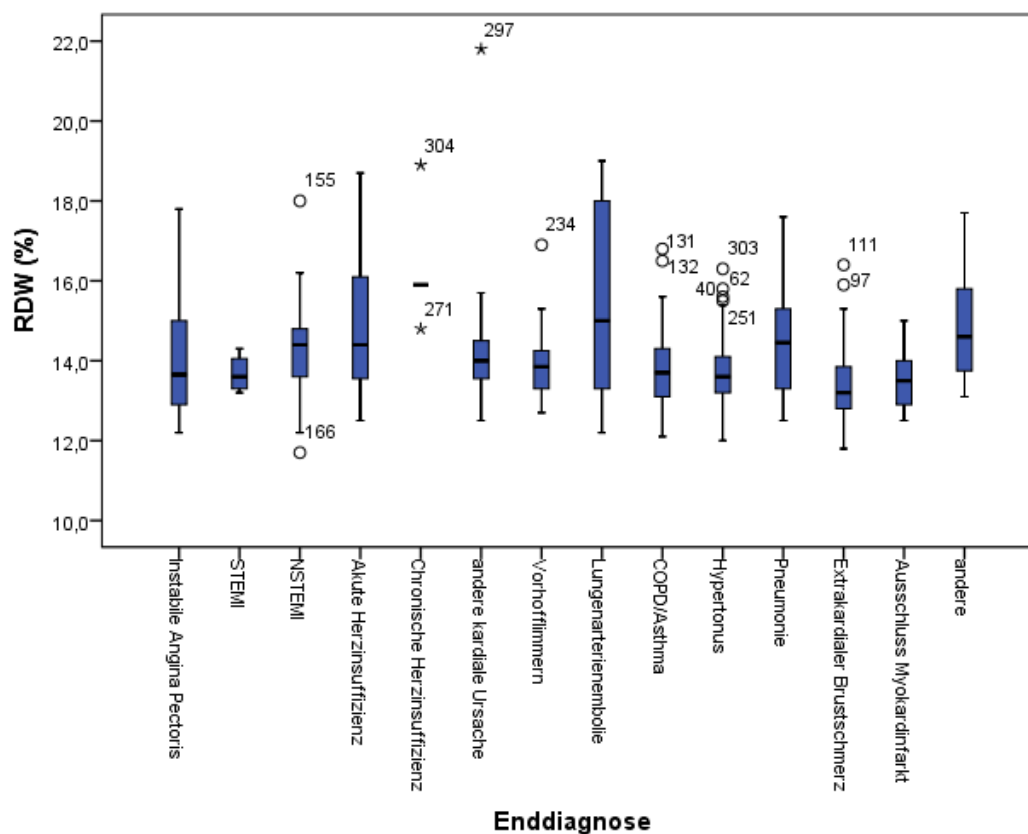


Abbildung 10 RDW (%) in Relation zur Enddiagnose

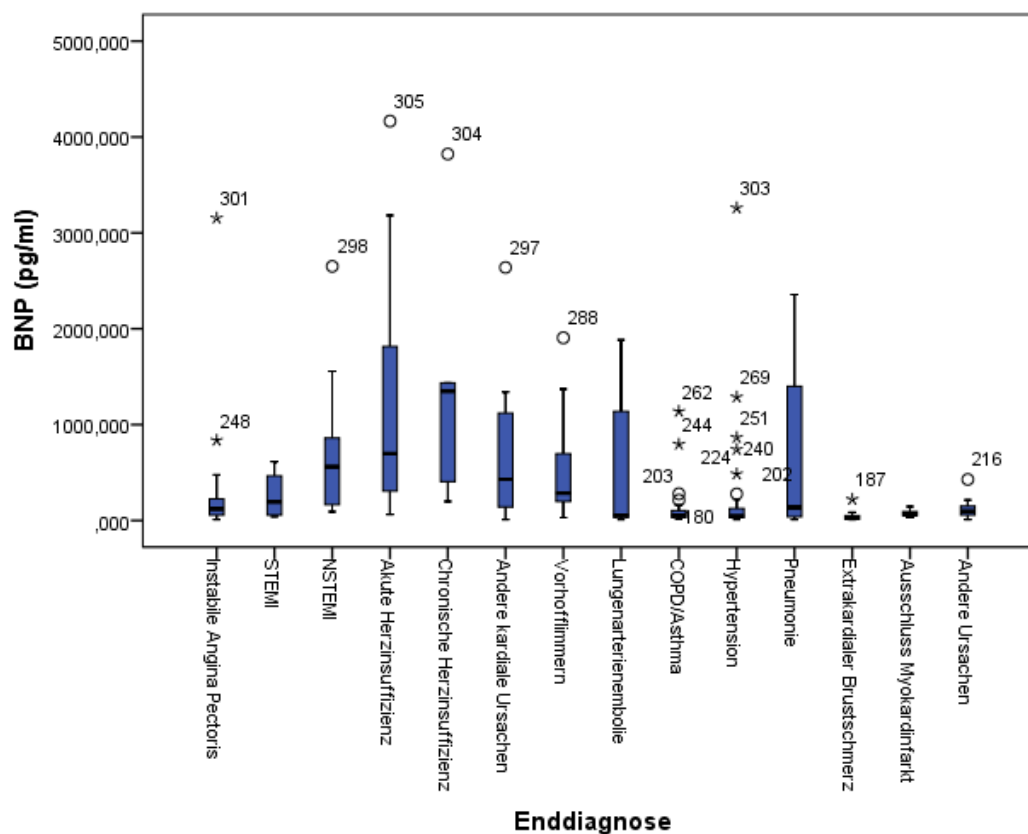


Abbildung 11 BNP (pg/ml) in Relation Enddiagnose

Enddiagnose	BNP (pg/ml)	RDW (%)
Akute Herzinsuffizienz	729,46 (304,84/1818,06)	14,4 (13,5/16,1)
Chronische Herzinsuffizienz	1349,0 (301,57/2629,05)	15,9 (15,35/17,4)
Instabile Angina Pectoris	122,17 (51,74/226,78)	13,65 (12,88/15,03)
STEMI	194,34 (50,06/539,52)	13,6 (13,25/14,18)
NSTEMI	560,54 (155,44/874,32)	14,4 (13,6/14,95)
Andere kardiale Ursachen	430,53 (80,78/1171,32)	14,0 (13,3/14,5)
Vorhofflimmern	284,94 (198,33/731,38)	13,85 (13,3/14,28)
Lungenarterienembolie	57,16 (32,45/1220,1575)	15,0 (13,28/18,23)
COPD/Asthma	52,68 (31,53/109,48)	13,7 (13,1/14,3)
Hypertonus	45,54 (29,39/173,44)	13,6 (13,1/14,15)
Pneumonie	143,72 (38,22/1450,97)	14,45 (13,3/15,3)
Ausschluss Myokardinfarkt	75,12 (50,41/134,33)	13,5 (12,8/14,2)
Andere Ursachen	96,4 (52,95/161,43)	14,6 (13,5/15,9)
Extrakardialer Brustschmerz	28,50 (13,4/52,1)	13,5 (12,8/14,2)

Tabelle 12 BNP und RDW Werte der Enddiagnosen \* Daten als Median mit 25. und 75. Perzentile

#### 4.4.2 RDW und BNP als diagnostischer Marker bei akuter Herzinsuffizienz

Die statistische Subanalyse des Patientenkollektives unterteilt nach akuter Herzinsuffizienz als alleinige Hauptdiagnose ergab keine signifikanten Werte, sodass sich die folgende Auswertung auf ein Vorliegen einer akuten Herzinsuffizienz als Diagnose im Allgemeinen „Patienten mit AHF“ als Haupt und/oder Nebendiagnose bezieht. Für diese Analyse liegen 301 RDW-Werte - insgesamt 4 fehlende Werte - als auch 305 BNP Werte - vor.

Der Median des RDW lag bei Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz - als Haupt oder Nebendiagnose - bei 14,4(13,6/16,1)%, der des BNP bei 825,77(329,5/1847,43)pg/ml.

Der Cut-Off des RDW wurde nach dem oberen Referenz Limit der Charité Universitätsmedizin Berlin bei 14,5% gesetzt. Insgesamt hatten 34,1% (n=104) der Patienten einen RDW oberhalb dieses Limits (positiver RDW $\geq$ 14,5%), 26% davon hatten eine akute Herzinsuffizienz, 78% keine akute Herzinsuffizienz (Tabelle 13 und Abbildung 12)

BNP wurde in 3 Subgruppen unterteilt - BNP 0-99pg/ml, BNP 100-499pg/ml, BNP>500pg/ml. 2 Patienten mit akuter Herzinsuffizienz wiesen einen BNP Wert <100pg/ml, 17 Patienten einen BNP Wert im Graubereich von 100-499pg/ml und 38 Patienten einen BNP >500pg/ml auf. Die detaillierte Verteilung wird in Tabelle 14 dargestellt.

Die Abbildung 13 zeigt die diagnostische Genauigkeit von RDW und BNP bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz in Form einer ROC-Kurve. AUC-Wert für RDW befindet sich bei 0,675 (95% Confidenzintervall: 0,604/0,746 p<0,001), der für BNP bei 0,864 (95% Confidenzintervall 0,821/0,908 p<0,0001).

Bei einem Cut-Off von 100pg/ml für BNP und einem Cut-Off von 14,5% für RDW hatten 17,5% der Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz negative Werte für beide Marker. Bei diesem Patientenkollektiv waren in 37% BNP Werte, in 8,8% RDW Werte positiv. Beide Marker kombiniert konnten 37% der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz identifizieren. Die Ergebnisse der diagnostischen Aussagekraft von BNP und RDW bei Patienten mit als auch ohne eine akute Herzinsuffizienz ist in Abbildung 14 dargestellt.

		<b>RDW negativ (&lt;14.5%) (n)</b>	<b>RDW positiv (≥14.5%) (n)</b>	<b>Total (n)</b>
<b>AHF</b>	<b>Nein</b>	167 (84,8%)	78 (75,0%)	245
	<b>ja</b>	30 (15,2%)	26 (25,0%)	56
<b>Total</b>		197	104	301

**Tabelle 13 RDW bei Akuter Herzinsuffizienz**

		<b>BNP 0-99pg/ml (n)</b>	<b>BNP 100-499 pg/ml (n)</b>	<b>BNP ≥500pg/ml (n)</b>	<b>Total (n)</b>
<b>AHF</b>	<b>Nein</b>	130 (98%)	75 (81%)	43 (53%)	248 (81%)
	<b>Ja</b>	2 (2%)	17 (18%)	38 (47%)	57 (19%)
<b>Total</b>		132	92	81	305

**Tabelle 14 BNP bei Akuter Herzinsuffizienz**

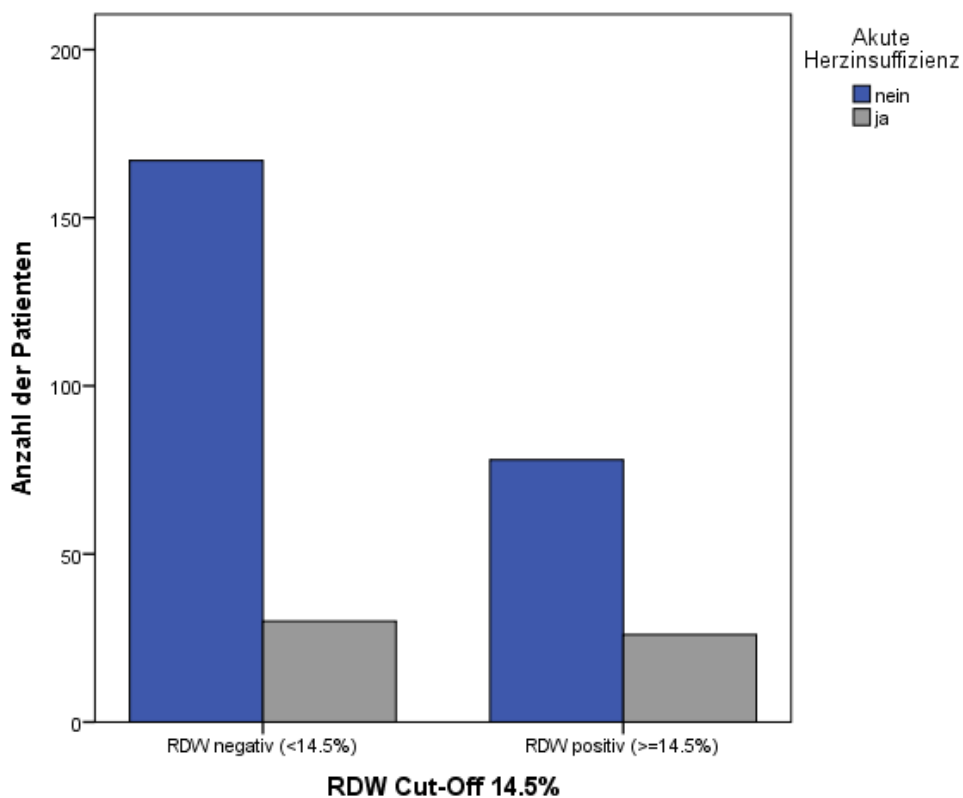


Abbildung 12 RDW bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz (Cut-Off 14,5%)

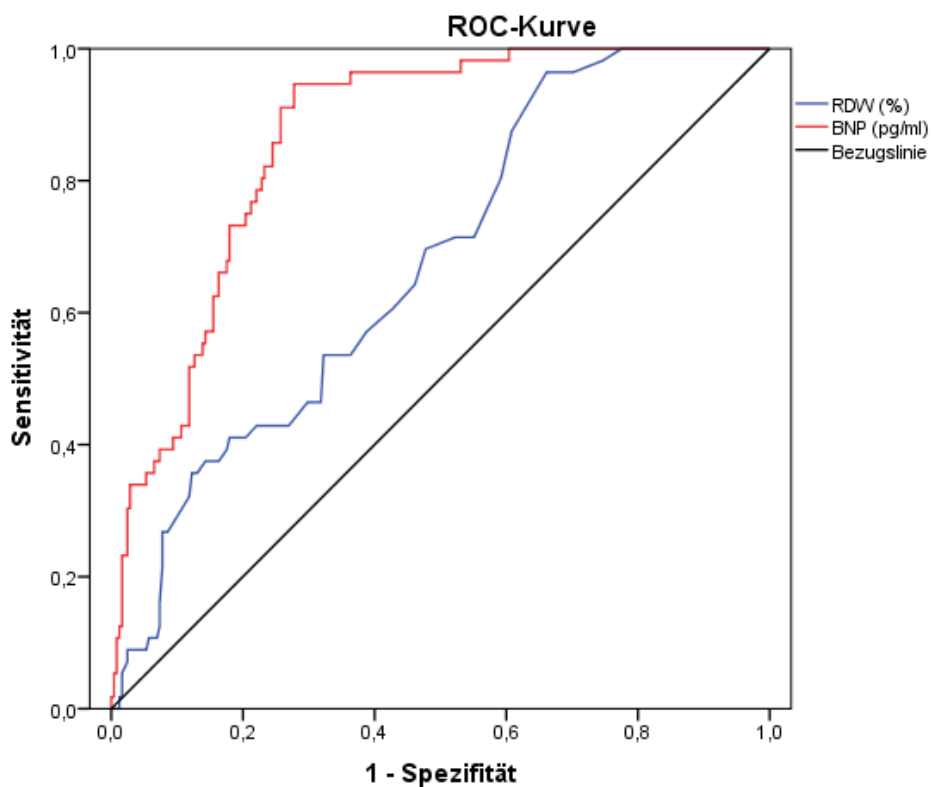
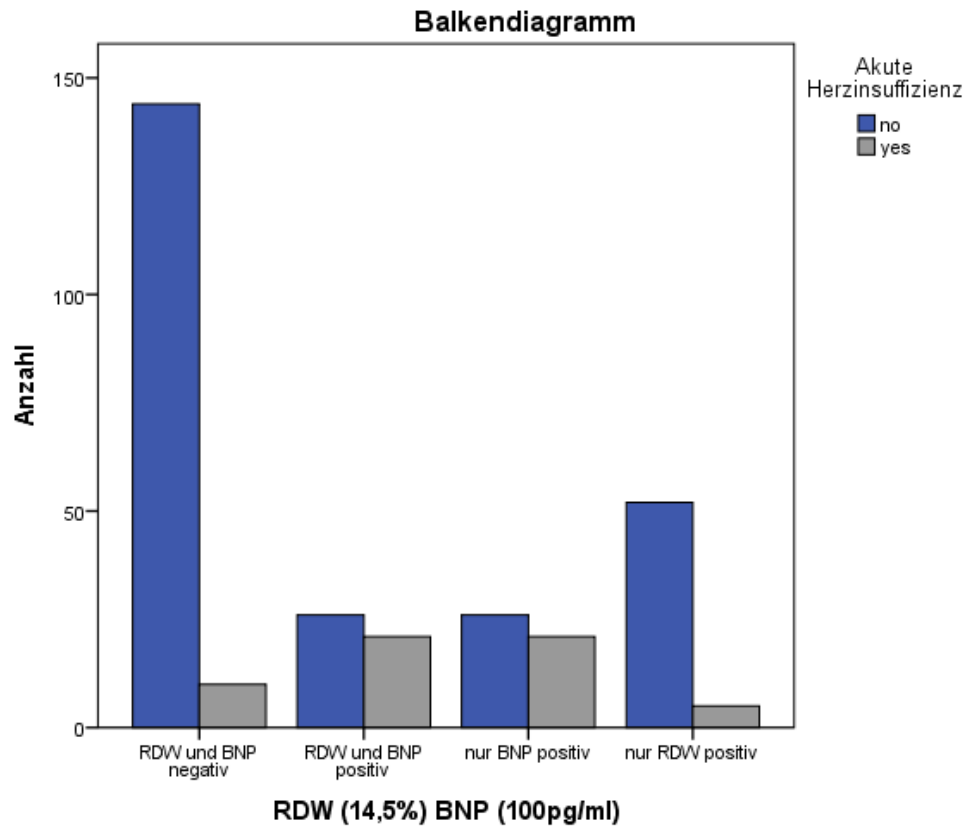


Abbildung 13 ROC-Kurve RDW und BNP bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz



**Abbildung 14 Diagnostische Aussagekraft von RDW und BNP in Kombination**



#### 4.4.3 RDW zur Optimierung der BNP Grauzone

Die Grauzone des BNP befindet sich zwischen 100-499 pg/ml. Eine Kombination von RDW>14,5% und dem BNP in dieser Grauzone zeigt einen NPW von 82%, bei einem BNP cut-off unter 100 ng/ml sogar ein NPW von 99%. Bei einem Cut-off von BNP >500 pg/ml nimmt die Aussage des negativ prädiktiven Wertes ab. Die Genauigkeit für BNP bei einem Cut-off von 100pg/ml lag bei 77,4%. Die Werte sind in Tabelle 15 dargestellt.

<b>Diagnostische Werte von RDW und BNP bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz</b>				
<b>Cut-off Wert</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>	<b>PPW</b>	<b>NPW</b>
RDW >14,5%	47%	68%	25%	85%
BNP 100pg/ml	97%	52%	32%	98%
BNP 500pg/ml	67%	83%	47%	92%
<b>Diagnostische Werte nach BNP Bereichen bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz</b>				
BNP 0-99 pg/ml	4%	49%	2%	68%
BNP 100-499 pg/ml	30%	70%	18%	81%
BNP $\geq$ 500 pg/ml	70%	83%	47%	92%
<b>Diagnostische Werte für RDW bei einem Cut-off &gt;14,5% nach BNP Bereichen bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz</b>				
BNP <100pg/ml	74%	79%	45%	93%
BNP 0-99 pg/ml	5%	75%	3%	99%
BNP 100-499 pg/ml	30%	71%	19%	96%
BNP $\geq$ 500 pg/ml	54%	42%	84%	50%

Tabelle 15 Diagnostische Werte der Biomarker BNP und RDW. PPW= positiv prädiktiver Wert, NPW= negativ prädiktiver Wert

#### 4.4.4 RDW als prognostischer Marker

##### 4.4.4.1 RDW und BNP bezogen auf die allgemeine Sterblichkeit

Innerhalb des 3- Monats Follow-Up verstarben 6% (n=19) der 305 Studienpatienten-. Von 13 Patienten liegen im Rahmen des Follow-Up keine Informationen zur Sterblichkeit vor. Der RDW lag bei den verstorbenen Patienten im Median bei 14,9(14,0/16,2)%, bei den Überlebenden bei 13,9(13,2/14,98)% (p=0,001). Einen negativen RDW Wert (<14,5%) wiesen 90,9% überlebende und 3,0% der verstorbenen Patienten auf. Einen positiven RDW Wert zeigten 85,6% der Überlebenden und 12,5% der Verstorbenen (p=0,001) (Abbildung 15).

Der BNP Wert lag bei verstorbenen Patienten im Median bei 183,8 (97,3/1554,5)pg/ml, bei überlebenden bei 138,9 (42,4/506,5)pg/ml (p=0,015). Die folgenden Boxplots sind in Abbildung 16 dargestellt.

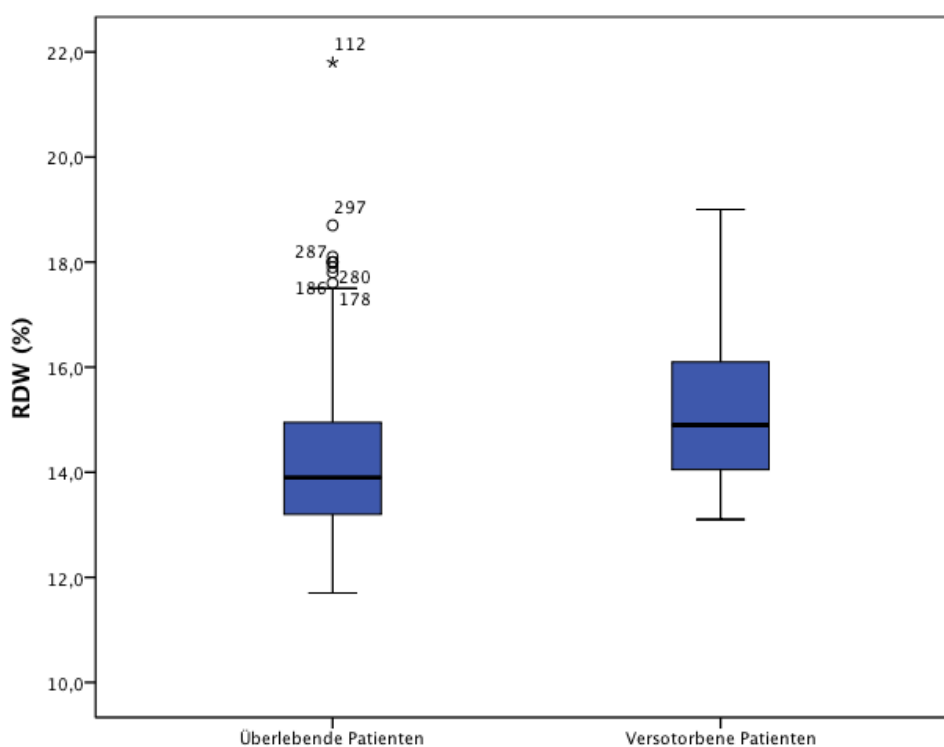
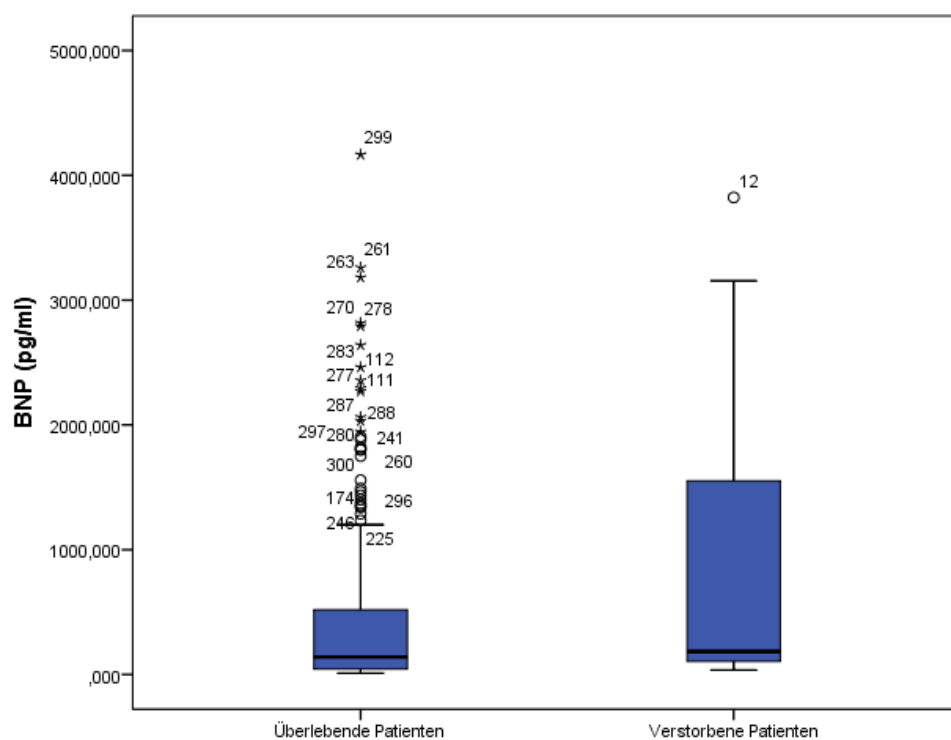


Abbildung 15 RDW bei überlebenden und verstorbenen Patienten (p=0,001)



**Abbildung 16 BNP in Relation zum Endpunkt Tod: Überlebende und Verstorbene Patienten (p=0,015)**

Die diagnostische Genauigkeit von RDW und BNP bezüglich des Endpunktes Tod ist in Abbildung 17 dargestellt. RDW weist einen AUC-Wert von 0,715 (p=0,002) und BNP einen AUC-Wert von 0,647 (p= 0,032) auf.

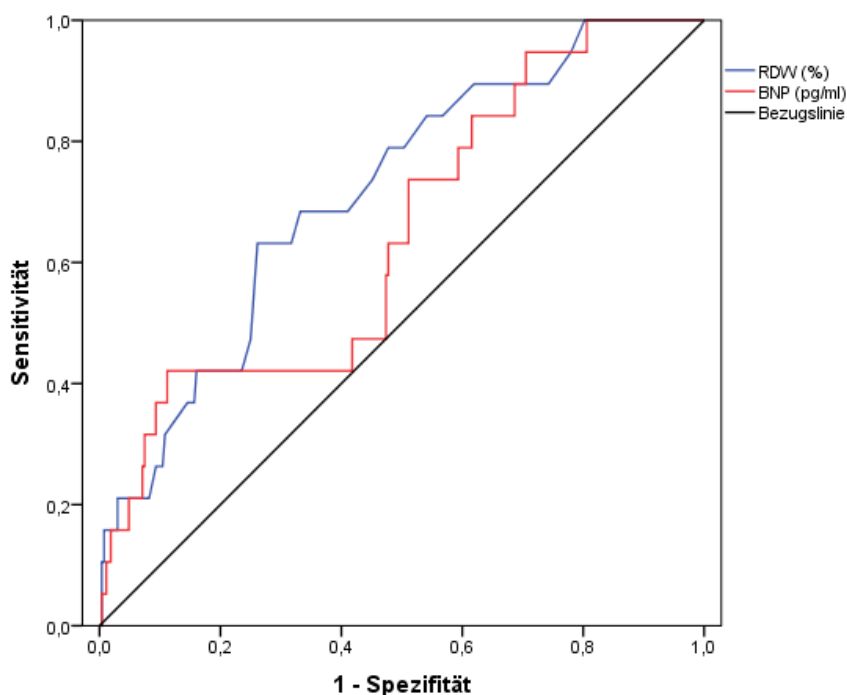


Abbildung 17 ROC-Kurve für RDW und BNP für die allgemeine Sterblichkeit

#### 4.4.4.2 RDW und Rehospitalisierung

Innerhalb des 3 Monats Follow Ups wurden 20% (n=61) der Patienten aufgrund einer Dyspnoe-Symptomatik rehospitalisiert. Der RDW Wert lag bei rehospitalisierten Patienten im Median bei 14,2% (13,35/15,85), bei nicht rehospitalisierten Patienten bei 13,9(13,2/14,9)% ( $p=0,047$ ). Einen RDW oberhalb des Cut-Off hatten 25% der rehospitalisierten Patienten, 17,8% einen negativen RDW ( $p=0,186$ ). 32,5% der rehospitalisierten Patienten hatten akute Herzinsuffizienz als Enddiagnose, davon hatten 45% Patienten einen RDW Wert oberhalb des Cut-off von 14,5%, 55% einen RDW unterhalb des Cut-Off RDW hat eine geringe Vorhersagekraft einer erneuten Rehospitalisierung der Patienten bei einem AUC Wert von 0,583 ( $p=0,047$ ) bezüglich der Rehospitalisierung der Patienten im Allgemeinen und einem AUC Wert von 0,506 ( $p=0,944$ ) für Rehospitalisierung von Patienten mit der Diagnose akuter Herzinsuffizienz. Das Balkendiagramm in Abbildung 18 stellt jeweils einen positiven und negativen RDW Wert bei rehospitalisierten und nicht rehospitalisierten Patienten dar.

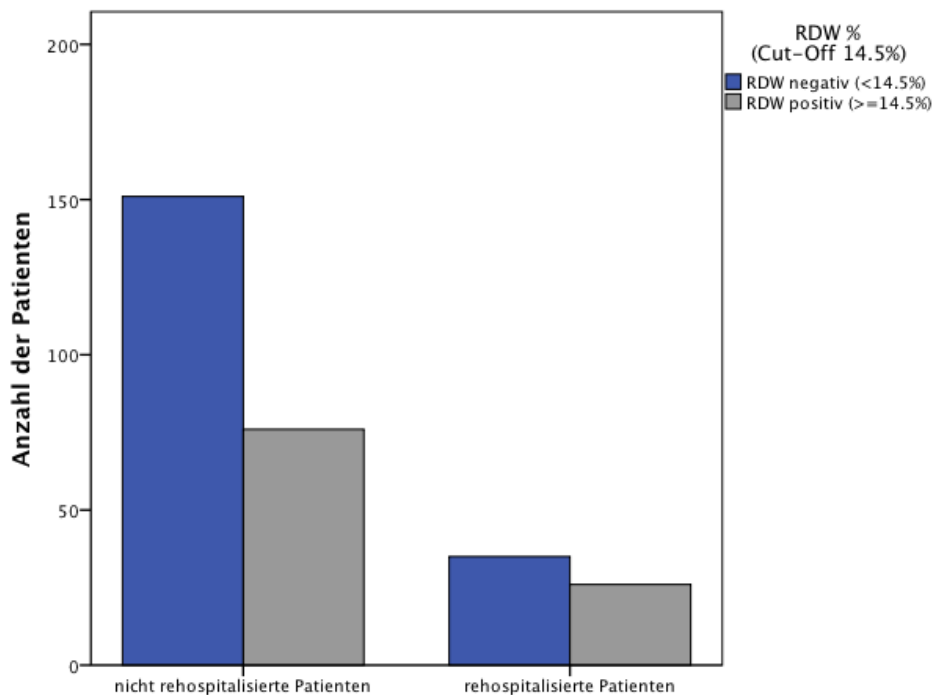


Abbildung 18 RDW bei rehospitalisierten und nicht rehospitalisierten Patienten ( $p=0,186$ )

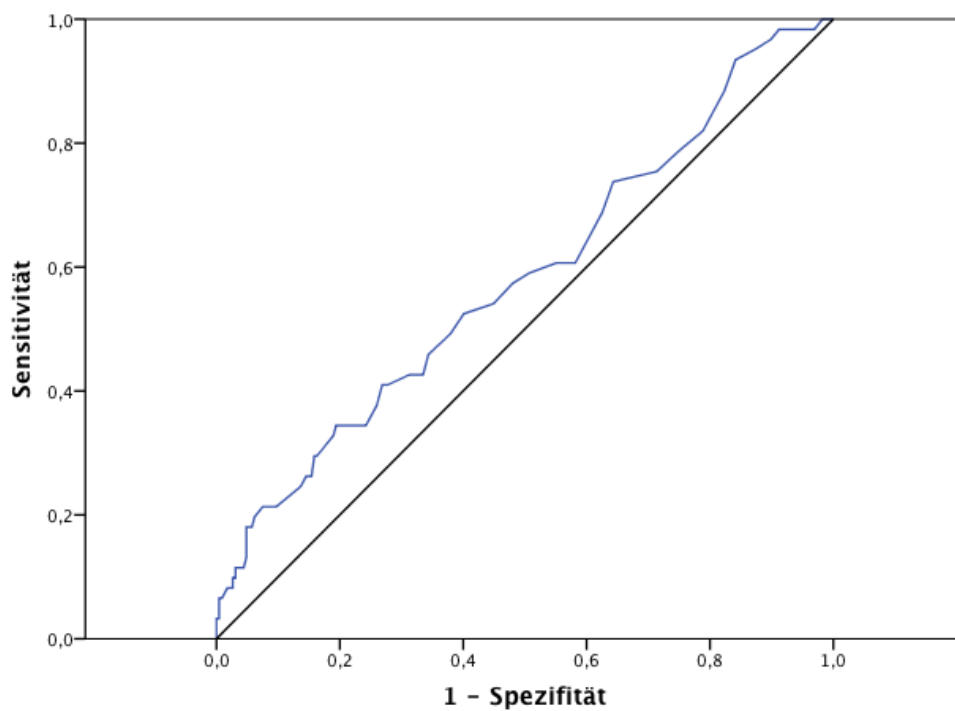


Abbildung 19 ROC-Kurve für RDW bei Rehospitalisation

---

## 5 Diskussion

### 5.1 Diskussion der Methoden

#### 5.1.1 Studiendesign

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte ausschließlich durch das Studienpersonal, welches nach einheitlichen Kriterien die Patienten in die Studie aufnahm. Der Ablauf der Studie geschah nach einem standardisierten Schema (siehe Abbildung 5). Das Studienpersonal war nicht an der direkten Patientenversorgung der zentralen Notaufnahme beteiligt. Sie hatten weder Einfluss auf den Ablauf der Diagnostik und der weiteren Behandlung, noch auf die Entscheidung bezüglich der Entlassung oder Aufnahme der Patienten.

Die Nutzung des standardisierten CRF sollte eine einheitliche Anamnese sowie Dokumentation der Patientenhistorie als auch der aktuell abgelaufenen Diagnostik gewährleisten. Die Daten wurden handschriftlich am Patientenbett notiert und anschließend im eCRF dokumentiert. Zur Dokumentation lag eine ausführliche Anleitung zum Ausfüllen des eCRFs als auch eine Legende zur Auswertung jedes Punktes des CRF zu dessen Auswertung vor. Durch dieses Vorgehen war es dem Studienteam möglich, die Daten einheitlich auszuwerten - unabhängig davon, ob der Auswertende auch derjenige war, der den Patienten in die Studie eingeschlossen hat. Die End- und Nebendiagnosen des gesamten Patientenkollektives wurden von einem unabhängigen Studienarzt retrospektiv nach Goldstandardkriterien vergeben und oblag allein diesem Facharzt, um eine höchstmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Das Studienteam hatte hier keinen Einfluss. Das Monitoring durch die zur Studie unabhängige Firma Mercura gewährleistete eine erneute Kontrolle der Auswertungen.

#### 5.1.2 Charakteristika des Studienkollektives

##### *Kardiale Funktionsstörungen mit dem Leitsymptom Dyspnoe in Notaufnahmen*

In den letzten Jahren konnte eine stetige Zunahme der Inzidenz und Prävalenz der Herzinsuffizienz beobachtet werden. Sie stellt eine der häufigsten Ursachen kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität dar.<sup>7</sup> Trotz der umfangreichen Therapiemöglichkeiten ist die Prognose für die erkrankten Patienten schlecht.<sup>9</sup> Entscheidender Grund hierfür ist unter anderem die Schwierigkeit, Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe in der Notaufnahme korrekt zwischen kardial- und pulmonal bedingter Dyspnoe zu selektieren, zeitig zu identifizieren, um letztlich eine zeitnahe, sichere und korrekte Diagnosestellung mit Einleitung einer passenden Therapie

gewährleisten zu können. Dies soll Fehldiagnosen und daraus folgende Fehlbehandlungen sowie unnötig erhöhte Kosten vermeiden.<sup>3,26</sup> Zur Zeit liegen diesbezüglich noch wenige Daten und Empfehlungen vor. Die primären Endpunkte dieser Studie sollen dazu beitragen diesen Graubereich abzudecken. In unserem Studienkollektiv wurden daher Patienten mit Dyspnoe jeglicher Ursache, (Verdachts-)Diagnosen unabhängig eingeschlossen. Dadurch soll ein repräsentatives Patientenkollektiv gewährleistet sein, um das breite Spektrum der Differentialdiagnosen der Dyspnoe widerzuspiegeln.

Kritisch anzumerken ist, dass Dyspnoe ein subjektives Symptom darstellt. Um die Subjektivität zu objektivieren mussten die Patienten mindestens einer der folgenden Fragen zustimmen, um in die Studie eingeschlossen zu werden: Haben Sie Luftnot? Fühlen Sie sich kurzatmig? Haben Sie das Gefühl nicht ausreichend Luft zu bekommen?

Eine Objektivierung und dementsprechendem Einschluss der Patienten mit Dyspnoe nach einer einheitlichen Skala, Atemfrequenz, arterieller Sauerstoffsättigung ( $\text{PaO}_2$ ), pH oder vergleichbaren Parametern ist in dieser Studie nicht erfolgt. Die Verteilung und Häufigkeiten der Symptompräsentation in unsere Ergebnisse (siehe Tabelle X) entsprechen jedoch annähernd den Symptomen und Kriterien einer Herzinsuffizienz, die in der Literatur beschrieben werden.

#### *Einschluss- und Ausschlusskriterien*

*Alter:* Die Herzinsuffizienz stellt einen der häufigsten Krankenhausaufenthalte insbesondere für Patienten > 65. Lebensjahr dar.<sup>1</sup> Der Großteil der aktuellen Studien bezieht sich auf dieses Patientenkollektiv durch Einschluss von Patienten > 65 Lebensjahr. Die Herzinsuffizienz - vorrangig die akute Herzinsuffizienz - ist eine Erkrankung, die Patienten in jedem Lebensjahr betreffen kann. Insbesondere bei Patienten, die nicht dem häufigen Risikoprofil mit Präsentation der typischen Symptome entsprechen, wird die Differentialdiagnose der Dyspnoe und damit die Möglichkeit der Diagnose der Herzinsuffizienz häufig eingeschränkt gesehen oder vernachlässigt. Das Patientenkollektiv in unserer Studie schließt aufgrund dessen Patienten im Alter > 18 Jahre ein, um eine Selektion des Patientengutes zu vermeiden und ein breites Kollektiv zu ermöglichen. Das durchschnittliche Alter von 69 Jahren bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz in unserer Studie deckt sich demnach mit den Angaben der durchschnittlichen Prävalenz in der Literatur.

*Anämie -  $\text{Hb} < 10 \text{mg/dl}$ :* einige Studien erwähnten die Möglichkeit, dass eine Anämie - vorrangig aufgrund von Erythrozytenbildungsstörungen – die Höhe des RDW-Wert beeinflussen kann. Andere Studien legten wiederum Ergebnisse vor, die die Unabhängigkeit von RDW und einer Anämie nachwiesen.<sup>67,79</sup> Um diesen möglichen Einflussfaktor auf den RDW-Wert zu minimieren, wurden Patienten mit einem  $\text{Hb} < 10 \text{mg/dl}$  nicht in die Studie eingeschlossen.

*Renale Dysfunktion:* Eine abnorme Nierenfunktion ist aufgrund einer geringeren Ausscheidung des Markers ein bekannter, den BNP Wert beeinflussender Faktor.<sup>54</sup> In einigen Studien stellte eine eingeschränkte Nierenfunktion ein Ausschlusskriterium dar.<sup>1,5,59</sup> Um eine breite, repräsentative Studienpopulation gewährleisten zu können, haben wir dies nicht als Ausschlusskriterium in unsere Studie aufgenommen.

### **5.1.3 Follow UP**

Die aktuelle Studienlage legt einige langzeitprognostische Daten zur Herzinsuffizienz vor. Hier geht hervor, dass die Mortalität der herzinsuffizienten Patienten mit dem Anstieg der NYHA Klassifikation - bei NYHA IV sogar bis auf 57% - ansteigt.<sup>7</sup> Daten bezüglich einer kurzfristigen Prognose sind jedoch begrenzt vorhanden. Vergleichbare Studien haben einen Follow Up Zeitraum von 1- 2 Jahren. Wir wählten daher in unserer Studie eine kurze Dauer des Follow Ups von 3 Monaten. Dies soll die Möglichkeit geben, eine kurzfristige Prognoseeinschätzung zu untersuchen.

### **5.1.4 Probengewinnung und Messmethodik**

Die Proben der Patienten wurden direkt nach Entnahme gekühlt und im zentralen Labor des Virchow Klinikums oder im eigenen Studienlabor der Notaufnahme des Virchow Klinikums bearbeitet und tiefgefroren. Nach maximal 2 Wochen wurden diese in einen speziellen Tiefkühler bei -80°C eingelagert. Für dieses Vorgehen existierte ein einheitlicher, schriftlich festgelegter Algorithmus, welcher Fehlschritte vermeiden sollte. Das EDTA-Plasma, aus dem der RDW Wert sowie auch BNP gemessen wird, ist sehr stabil und eine längere Transportzeit sollte die Werte nicht verändern; dennoch könnte die unterschiedlich lange Kühl- und Transportzeit zu Veränderungen der Ergebnisse geführt haben. Um dies zu verhindern wurde der Kühlschrank als auch der Tiefkühler durch ein geeichtes Thermometer kontrolliert und regelmäßig überprüft, sodass Temperaturschwankungen zeitnah registriert wurden und die Proben ggf. umgelagert werden konnten.

Der Architekt BNP Assay wurde entwickelt, um bei einem oberen 95% Konfidenzintervall eine Ungenauigkeit von insgesamt <12% zu gewährleisten. Dementsprechend verhält sich der Variationskoeffizient.



## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 Patientenkollektiv

Vergleicht man die Patientencharakteristika des Patientenkollektives mit einer akuten Herzinsuffizienz mit denen ohne eine akute Herzinsuffizienz, wird deutlich, dass die klinischen Parameter wie hoher BMI, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck als auch die Risikofaktoren wie Hypertonus, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus sowie eine KHK in der Anamnese gemäß dem in der Literatur<sup>7</sup> und den Leitlinien<sup>8</sup> beschriebenen Faktoren, die eine akute Herzinsuffizienz begünstigen, ausnahmslos erhöht sind. Deutlich zeigt sich der Unterschied in Bezug auf die NYHA Klassifikation: Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz weisen ein deutlich höheres NYHA Stadium auf als Patienten ohne eine Herzinsuffizienz. Es zeigt sich eine Progredienz des NYHA Stadiums bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz - mit dem größten Kollektiv im NYHA Stadium IV. Die Studie von Kemp et al<sup>7</sup> spricht in diesem Zusammenhang nicht nur von einer Assoziation zwischen akuter Herzinsuffizienz und erhöhter NYHA Klassifikation, sondern auch von einem deutlich erhöhten Risiko der Sterblichkeit. Das Patientenkollektiv unserer Studie scheint repräsentativ und somit gut vergleichbar mit der aktuellen Literatur zu sein.

### 5.2.2 Leitsymptom Dyspnoe

Das Leitsymptom Dyspnoe ist eines der häufigsten Symptome, die Patienten in einer Notaufnahme präsentieren.<sup>2</sup> Dyspnoe stellt ein primär rein subjektives Symptom dar. Patienten mit beispielsweise einer chronischen Dyspnoe, können an eine deutlich geringere Sauerstoffsättigung adaptiert sein und im Rahmen dessen eine leichte Dyspnoe erst ab einer Sauerstoffsättigung beschreiben, bei der Patienten, die nicht unter chronischer Dyspnoe leiden schon über stärkste Dyspnoe klagen. Bisher gibt es keinen klinischen Test dieses Symptom einheitlich und objektiv zu klassifizieren, so dass jeder Mediziner vor der Herausforderung steht, dieses Symptom sehr differenziert und individuell zu betrachten. Lediglich Werte wie die Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz oder pCO<sub>2</sub> können als Hilfsmittel der Interpretation und Objektivierung der Dyspnoe hinzugezogen werden. Differentialdiagnostisch muss der behandelnde Arzt vor allem an eine kardial als auch pulmonal bedingte Dyspnoe denken. Die richtige und zeitnahe Diagnosestellung ist für die Therapie von besonderer Bedeutung. Das Einleiten einer nicht adäquaten Therapie vermag für die Patienten mit einer möglichen fehlerhaften Therapie und jeweiligen unnötigen Konsequenzen und Nebenwirkungen, Verlängerung der Therapiedauer als auch mit erhöhten Kosten verbunden sein. Dies kann für den

Patienten unter Umständen lebensgefährlich sein. Diagnostische Hilfsmittel, die die Unterscheidung der beiden Diagnosen sicher und schnell gewährleisten, wären vom enormen Vorteil.

Die Ergebnisse unserer Studie weisen die zwei häufigsten Diagnosen auf, die beide durch das Symptom Dyspnoe charakterisiert sind: Herzinsuffizienz (15,7% akute Herzinsuffizienz, 1,6% chronische Herzinsuffizienz) und COPD/Asthma (13,8%). Beide Diagnosen sind bei Patienten zu finden, die sich mit ähnlichen Initialsymptomen und klinischen Untersuchungsergebnissen präsentieren, jedoch von unterschiedlichen Therapien profitieren. Diese Ergebnisse sind sowohl mit denen der CHARITEM<sup>2</sup> Studie, die die Diagnose der Herzinsuffizienz bei 16,1%, die der COPD bei 16,5% der Patienten mit Dyspnoe stellte, als auch der Studie von *Mueller et al*<sup>1</sup> bei jeweils einem unserer Studie sehr ähnlichem Patientenkollektiv zu vergleichen. Demnach kann von einem repräsentativen Studienkollektiv dieser Studie ausgegangen werden.

Die 3-Monats-Mortalitätsrate der Patienten lag in unserer Studie, ähnlich wie bei den beiden schon erläuterten Studien, bei 6,6% (CHARITEM<sup>2</sup> in-hospital-mortality 9,4%, *Müller et al*<sup>1</sup> 30-Tages Mortalität 11,6%). Vergleicht man diese Zahlen mit denen von weiteren in der Notaufnahme häufig präsentierenden Leitsymptomen wie Brustschmerz (0,9%)<sup>2</sup> oder Abdominalschmerz (5,1%)<sup>2</sup> wird deutlich, dass Patienten mit dem Leitsymptom Dyspnoe im Vergleich zu anderen Leitsymptomen ein deutlich höher gefährdetes Patientenkollektiv darstellen. Die im Vergleich niedrige Mortalitätsrate bei Patienten mit Brustschmerz liegt möglicherweise an den mittlerweile in vielen Kliniken verwendeten Leitlinienbasierten Algorithmen. Diese stellen die in einem genauen Zeitrahmen vorgegebene Reihenfolge an notwendiger Diagnostik dar. Solche einheitlichen Flussschemata existieren vor allem im Rahmen von Chest Pain und Stroke Units für die jeweiligen Symptome. Algorithmen für das Symptom Dyspnoe sind bisher noch nicht in standardisierter klinischer Anwendung. Die behandelnden Ärzte sind auf eindeutige Symptompräsentation und diagnostische Ergebnisse angewiesen. Sowohl die hohe Mortalitätsrate als auch die hohe Anzahl an Fehldiagnosen bei häufig unspezifischer Aussagekraft von Anamnese und klinischer Untersuchung, die bei Präsentation von akuter Dyspnoe gestellt werden, lässt den Bedarf eines diagnostisch wegweisenden Hilfsmittels - zum Beispiel in Form eines Algorithmus mit Einbezug der gängigen und neuen Biomarker - nochmals deutlich erkennen.

### 5.2.3 Die Biomarker RDW und BNP in Relation zur Enddiagnose

Bisher liegen keine Studien zur Messung des RDW in Kombination des BNP bei Patienten, die sich mit dem Leitsymptom akuter Dyspnoe in einer Notaufnahme vorstellen, vor. Eine Erhöhung des RDW im Zusammenhang mit diversen unterschiedlichen Erkrankungen, wie zum Beispiel kardiovaskulären- und pulmonalen Erkrankungen, Anämien als auch entzündlichen Prozessen, konnte bereits nachgewiesen werden.<sup>59-72</sup> Auch unsere Studie weist eine heterogene Diagnosegruppen bei Patienten mit erhöhten RDW Werten auf: die Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz (RDW 15,9(15,35/17,4)%) zeigen gefolgt von Patienten mit Lungenembolie (RDW 15,0 (13,28/18,23)%) den höchsten Medianen RDW.

Zorlu et al<sup>87</sup> konnte nachweisen, dass eine Erhöhung des RDW >14,6% in Verbindung mit schlechten hämodynamischen Parametern zur Risikostratifizierung von Patienten mit akuter Lungenembolie genutzt werden kann. Allerdings wurden hier verschiedenste Parameter wie Alter, Vorhandensein von Schocksymptomatik, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und Kreatininspiegel in die Beurteilung einbezogen. Die für die Lungenarterienembolie typische D-Dimer Erhöhung wurde hier nicht beachtet, welches in der Regel eine Differenzierung zwischen akuter Herzinsuffizienz und akuter Lungenembolie bei gleichem Leitsymptom deutlich vereinfachen würde und so eine Differenzierung ebenfalls erlaubte. Dennoch ist die Messung des RDW im Routineblut in der Regel deutlich schneller und kostengünstiger verfügbar, welches einen eindeutigen Vorteil böte, da ein positiver D-Dimer noch nicht sicher eine Diagnose der Lungenarterienembolie stellen kann. Da beide Diagnosen mit dem gleichen Leitsymptom - der Dyspnoe - einhergehen, wird die Notwendigkeit vor allem bei fehlenden Risikofaktoren oder eindeutigen klinischen Untersuchungsergebnissen erneut deutlich.

Ein möglicher Ansatz wäre neben der Messung der D-Dimer die Betrachtung der (unterschiedlichen) Spanne des Median des RDW: Bei Betrachtung der Werte in unserer Studie wird die große Spanne des RDW zwischen der 25. und 75. Perzentile mit einer Differenz von 4,95% bei Diagnose der Lungenarterienembolie deutlich. Diese Werte liegen bei Patienten mit akuter als auch chronischer Herzinsuffizienz mit einer Differenz von 2,6% und 2,05% deutlich näher am Median. Die unterschiedliche Pathophysiologie und einem dementsprechenden Einfluss auf die Erythrozyten, den MCV und damit der Errechnung des RDW könnte Ursache hierfür sein. Möglicherweise könnten stabilere RDW Werte - also mit einem geringeren 25/75. Perzentilenabstand - mit der Herzinsuffizienz und der dazugehörigen Pathologie - in Zusammenhang gebracht werden als auch einen Hinweis auf die mögliche Progredienz einer Erkrankung geben. Dieser Ansatz erfordert noch weitere detaillierte Untersuchungen.

Um die Enddiagnose der akuten Herzinsuffizienz zu unterstützen, ist der Biomarker BNP in der klinischen Routine der Goldstandard.<sup>8,34</sup> Auch unsere Studie wies bei den Enddiagnosen akute und chronische Herzinsuffizienz die höchsten BNP Werte von 729,46pg/ml bei akuter Herzinsuffizienz und 1349,0pg/ml bei chronischer Herzinsuffizienz auf. Sehr deutlich zeigte sich die Differenz bei Unterteilung in die beiden Subgruppen „akute Herzinsuffizienz“ mit einem Medianen BNP von 825,77pg/ml und in die Subgruppe „keine akute Herzinsuffizienz“ mit einem Median von 93,0pg/ml. Die Ergebnisse sind annähernd identisch mit denen von Schneider et al, Maisel et al und der BACH Studie.<sup>4,5,88</sup> BNP ist vor allem bei Erkrankungen, die eine Belastung des Herzens und eine Minderung der kardialen Leistung zur Folge hat deutlich erhöht. Eine Erklärung hierfür bietet der pathophysiologische Mechanismus der BNP Ausschüttung, der eine Dehnung der Vorhöfe aufgrund eines erhöhten kardialen Füllungsdruckes zugrunde liegt. Morrison et al<sup>53</sup> wies einen signifikanten Unterschied des BNP bei akuter Herzinsuffizienz und COPD/Asthma nach, sodass diese Ergebnisse ebenfalls die Wertigkeit des BNP bei kardial bedingter Dyspnoe unterstützen. Dies kann bei Berücksichtigung ebenfalls zur Diagnose von Patienten mit Dyspnoe wegweisend sein. Beide Marker scheinen eine gute Vergleichbarkeit zu gewährleisten, eine Kombination aus beiden Markern könnte im Vergleich zur Einzelbetrachtung unter Berücksichtigung der klinischen Anamnese eine gezielte Diagnostik ermöglichen.

## **5.2.4 Diagnose der akuten Herzinsuffizienz**

### **5.2.4.1 Klinische Untersuchung und klinische Parameter**

Die Heterogenität der klinischen Symptome, die eine akute Herzinsuffizienz charakterisieren, spiegeln sich in den schon dargestellten Framingham Kriterien (Tabelle 1) wieder. Die aus dem Jahr 1971 stammende Studie<sup>19</sup> forderte zur Diagnosestellung der Herzinsuffizienz das Vorliegen mindestens eines Haupt- und zweier Nebenkriterien. Die Häufigkeitsverteilung der klinischen Symptome unserer Studie stimmen mit denen der Framingham Kriterien überein. Alle Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz gaben an, unter Belastungsdyspnoe und 61,4% unter Ruhedyspnoe zu leiden. Eine Mehrfachnennung war möglich, sodass Patienten die unter einer Ruhedyspnoe litten, nicht mehr zu denen der Belastungsdyspnoe gezählt wurden, da das den Patienten am stärksten beeinträchtigende Symptom gewählt wurde. Hier kann davon ausgegangen werden, dass die Anzahl der Patienten mit Belastungsdyspnoe deutlich höher ausgefallen wäre, wäre es eine Einzelnennung gewesen. Im Vergleich zu den Studien von Maisel et al<sup>4,5</sup> fiel die Häufigkeitsverteilung von Rasselgeräuschen, Halsvenenstauung und peripheren Ödemen deutlich geringer aus. Möglicherweise spielt hier die medizinisch-praktische

Arbeitserfahrung des Studienpersonals, die die Untersuchungen in den jeweiligen verschiedenen Studien durchführten, eine Rolle. Des Weiteren können auch der Stress und die Lautstärke, die in einer Notaufnahme herrschen, unterschiedlichen Einfluss auf den jeweiligen Untersucher haben. Diese Faktoren wären optimierbar.

Zur weiteren Diagnostik und Diagnosesicherung einer akuten Herzinsuffizienz gehört neben dem Röntgen Thorax - der in unserer Studie bei weniger als der Hälfte der Patienten erfolgte, ein 12-Kanal-EKG. Dies kann in der Regel immer noch keine eindeutige Diagnose der akuten Herzinsuffizienz gewährleisten, schließt jedoch einige wichtige Differentialdiagnosen schnell und sicher aus. Limitierend ist zu erwähnen, dass das Ableiten eines EKGs bei jedem Patienten bei Eintreffen in der Notaufnahme der Charité zum Routineprogramm gehört und daher nicht zwingend auf Grund der Verdachtsdiagnose einer kardial bedingten Dyspnoe in Form einer Herzinsuffizienz oder zur Bestätigung der Differentialdiagnosen angefertigt wurde.

Die Echokardiographie stellt den diagnostischen Goldstandard für die akute Herzinsuffizienz dar. Wie schon erläutert, ist die Durchführung aus genannten Gründen in einer Notaufnahme häufig nicht möglich, obwohl diese eine schnelle und bei routinierten Untersucher eine sichere Diagnosestellung ermöglicht: eine akute Herzinsuffizienz geht mit einer deutlichen Einschränkung der LVEF einher. Hintergrund ist die systolische Funktionsstörung mit verminderter Auswurfleistung, die in der Literatur nach Angaben bei rund 70% der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz im Vordergrund steht.<sup>7</sup> Nach den Ergebnissen unserer Studie liegt die mediane LVEF bei Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz bei 35 vs. 55% im Vergleich zu Patienten ohne eine akute Herzinsuffizienz. Nach den Einteilungsempfehlungen der American Society of Echocardiography (ASE)<sup>89</sup> hätten demnach alle Patienten unserer Studie mit akuter Herzinsuffizienz eine mittelgradige bis hochgradig eingeschränkte systolische, linksventrikuläre Pumpfunktion. Diese geht des Weiteren auch mit einer Erhöhung der natriuretischen Peptide<sup>1</sup> als auch erhöhten RDW-Werten<sup>70</sup> einher und korreliert nach Mueller et al<sup>1</sup> ebenfalls mit einer negativen Prognose für den Patienten.

Letztlich ergänzt die Messung der Biomarker laut Leitlinien das Spektrum der Diagnostik und das klinische Bild des Patienten.

#### **5.2.4.2 Biomarker bei akuter Herzinsuffizienz**

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen und Ursachen für einen Krankenhausaufenthalt bei Menschen > 65. Lebensjahr, welches unter anderem einen großen Teil der enormen Kosten dieser Erkrankung bedingt.<sup>1,3</sup> Im Laufe des letzten Jahrzehnts hat sich die Rate der Krankenseinweisungen dieser Patienten um 159% erhöht.<sup>1</sup> Eine schnelle

und zeitnahe Diagnose hilft den Patienten nicht nur zu einer schnellen Genesung, sondern auch Nebenwirkungen und Progredienz der Erkrankung zu verringern, sowie unnötig aufkommende Kosten einzusparen. Biomarker haben in den vergangenen Jahren einen besonderen Stellenwert in der Diagnostik kardialer Erkrankungen gewonnen. Die natriuretischen Peptide sind seit 2001 in den ESC Leitlinien zur Diagnose der Herzinsuffizienz enthalten.<sup>8</sup> Sowohl BNP als auch NTproBNP sind in diesem Zusammenhang detailliert untersucht worden und werden in vielen Kliniken in den klinischen Alltag voll integriert. Die mögliche diagnostische und prognostische Aussagekraft unterschiedlichster Biomarker wird in diversen Studien untersucht. Bezüglich MRproADM und MRproANP existieren bereits Empfehlungen, Biomarker in den klinischen Alltag einzubinden. Das Vorhandensein erhöhter RDW-Werte bei Herzinsuffizienz konnte durch einige Studien ebenfalls nachgewiesen werden. Auch unsere Studie unterstützt diese Untersuchungen und weist bei Patienten mit der Diagnose akute Herzinsuffizienz signifikant erhöhte BNP Werte 825,77 pg/ml als auch RDW Werte 14,4% (Tabelle 11) auf. Die Möglichkeit, diese beiden Biomarker zur Diagnostik und Prognostik der akuten Herzinsuffizienz zu nutzen wurde durch unsere Studie näher betrachtet.

#### **5.2.4.3 RDW und BNP als diagnostischer Marker der akuten Herzinsuffizienz**

Der Cut-off des RDW wurde nach dem oberen Referenzlimit der Charité Universitätsmedizin bei 14,5% gewählt. Der Cut-off des BNP liegt bei 100pg/ml<sup>4,8</sup> und trägt zur Diagnostik als auch zu leitliniengerechter Einteilung der Herzinsuffizienz bei. Des Weiteren wurden zur detaillierten Betrachtung des Patientenkollektives Subgruppen gebildet, um die Vergleichbarkeit in der sogenannten BNP Grauzone zwischen 100-499pg/ml nachhaltiger betrachten zu können. Maisel et al<sup>5</sup> wies eine diagnostische Genauigkeit von BNP von 83,4% bei einem Cut of von 100pg/ml und sogar eine diagnostische Genauigkeit von 96% bei <50pg/ml für Patienten mit akuter Herzinsuffizienz nach. Diese diagnostische Genauigkeit des BNP zeigte sich auch in unserer Studie mit 77,4% für BNP. Die Sensitivität des BNP bei einem Cut-off von 100pg/dl lag ebenfalls bei 97%, welches die hohe sensitive Aussagekraft des BNP bei Herzinsuffizienz in den Leitlinien und aktuellen Studien unterstützt.

Eine hervorragende diagnostische Aussagekraft für RDW in Verbindung mit Troponin I mit einer Sensitivität von 99% bei kardiovaskulären Erkrankungen konnte durch Lippi et al<sup>77</sup> nachgewiesen werden. Hinsichtlich der Diagnose der akuten Herzinsuffizienz existieren bisher nur Untersuchungen mit dem natriuretischen Peptid NTproBNP. Kimmenade et al<sup>59</sup> wies als bisher Einziger auf die mögliche diagnostische Aussagekraft von RDW in Kombination mit NTproBNP der akuten Herzinsuffizienz hin.

Wir konnten in unserer Studie nachweisen, dass sowohl BNP als auch RDW bei Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz signifikant erhöht (BNP 825,77pg/ml, RDW 14,4%) und ein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne eine akute Herzinsuffizienz besteht (RDW  $p < 0,0001$ , BNP  $p < 0,0001$ ). Beide Marker ergänzen sich mit ihrer jeweiligen diagnostischen Stärke: BNP zeigte bei einem Cut-off von 100pg/ml eine besonders gute Sensitivität, wobei RDW sich durch eine akzeptable Spezifität auszeichnet. Sie vermögen demnach ein unterschiedliches Patientenkollektiv zu differenzieren.

Betrachtet man die ROC Kurve mit den Werten der Area under the Curve für RDW (AUC=0,675) und BNP (AUC= 0,864) wird deutlich, dass RDW hinsichtlich der Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz dem BNP als gleichwertig anzusehen ist. Aufgrund der schnellen als auch kostengünstigen und einfachen Verfügbarkeit des RDW sowie der guten diagnostischen Aussagekraft ist es naheliegend, RDW in die Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz einzubeziehen.

#### *RDW und BNP in Kombination bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz*

Kombiniert man beide Biomarker bei einem cut-off von 100pg/ml für BNP und 14,5% für RDW miteinander, konnten 37% der Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz detektiert werden. 17% der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und 10% ohne die Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz wiesen negative Biomarker auf. Bei einer Sensitivität von 74%, einer Spezifität von 79% und einem negativ prädiktiven Wert von 93% können beide Marker in Kombination betrachtet deutlich bessere Ergebnisse darstellen als in einzelner Betrachtung der Biomarker. Demnach kann bei Patienten, die sich mit Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellen und sowohl ein negatives BNP als auch einen negativen RDW haben, die Diagnose der akuten Herzinsuffizienz bei fehlender eindeutiger klinischer Symptomatik in den Hintergrund rücken und der diagnostische Schwerpunkt auf weitere Differentialdiagnosen fokussiert werden. Dennoch ist zu beachten, dass auch bei unerschwelliger Biomarkerkonzentration eine Herzinsuffizienz vorliegen kann. Eine fehlende Hypertonie, eine weniger stark eingeschränkte linksventrikuläre Funktion sowie die Gabe von Medikamenten in therapeutischer Konzentration können eine Herzinsuffizienz bei negativen Marker maskieren. Die unzureichende Sensitivität bei hoher Prävalenz der Erkrankung zeigt auch, dass die Biomarker nicht als Screeningtest für Patienten in einer Notaufnahme ohne Berücksichtigung der klinischen Symptome zu nutzen sind.

#### *RDW zur Optimierung der BNP Grauzone*

Die diagnostische Grauzone des BNP befindet sich zwischen 100-499pg/ml. BNP-Werte die sich in diesem Bereich befinden, müssen durch weitere diagnostische Maßnahmen ergänzt werden,



um eine sichere Diagnostik gewährleisten zu können. Dies bedeutet zum Beispiel, dass die Durchführung einer Echokardiographie zum einen zeitnah verfügbar, als auch durchgeführt durch einen geeigneten Untersucher oder weitere zeitaufwändige (apparative) Untersuchungen gewährleistet sein müsste.<sup>48</sup> Demnach wäre ein Biomarker, der die diagnostische Aussagekräftigkeit von BNP in der Grauzone unterstützt, hilfreich. Die schon dargestellte ergänzende Fähigkeit von RDW und BNP durch die einerseits gute Sensitivität des BNP und die gute Spezifität des RDW wurde bereits deutlich. Die Kombination beider Biomarker legt in unserer Studie annähernd identische diagnostische Werte im Vergleich zu BNP als alleinigen Biomarker zur Beurteilung der akuten Herzinsuffizienz dar. Vor allem fallen die deutlich besseren Ergebnisse in der Grauzone im Vergleich zum cut-off bei <100pg/ml auf. Der negativ prädiktive Wert von BNP und RDW in Kombination mit 96% hebt sich deutlich von dem bei alleiniger Betrachtung des BNP ab. Demnach ist eine Betrachtung des RDW zusammen mit dem BNP - vor allem eben in dessen diagnostischer Grauzone - bei der Diagnose der akuten Herzinsuffizienz sinnvoll und hilft, vor allem durch den guten negativ prädiktiven Wert, eine diagnostische Hilfestellung zu geben.

Von einem neuen, noch nicht ausreichend untersuchten Biomarker mit dem RDW darf nicht erwartet werden, dass in jedem Fall eine Diagnose gestellt werden kann, sondern die Interpretation der Laborwerte unter Berücksichtigung der vorhandenen klinischen Informationen insbesondere bei Vorhandensein von Einflussfaktoren auf die Biomarker vorgenommen werden muss. Die gute Verfügbarkeit durch die Messung im Routineblut als auch die geringen Kosten der RDW Messung stellen dennoch einen klaren Vorteil des RDW als diagnostisches Mittel der akuten Herzinsuffizienz dar und sollte in den klinischen Alltag Anwendung finden.

### **5.3 RDW als prognostischer Marker bei akuter Herzinsuffizienz**

#### *RDW und BNP in Bezug zum Endpunkt allgemeine Sterblichkeit*

Den wichtigsten diagnostischen als auch prognostischen Biomarker für die akute Herzinsuffizienz stellt das natriuretische Peptid BNP dar.<sup>48,50,51,90,91</sup> Auch RDW besitzt nach einigen aktuellen Studien eine prognostische Aussagekraft. Sowohl Patel et al<sup>68</sup> als auch Hunziker et al<sup>92</sup> wiesen bei Zunahme des RDW um 1% einer Steigerung des allgemeinen Mortalitätsrisikos um 14% bzw. um 24% nach. Die prognostische Fähigkeit des RDW bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz wurde erstmalig in der Candensartan in Heartfailure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Study (CHARM Studie)<sup>81</sup> dargelegt. Weitere Untersuchungen zeigten, dass erhöhte RDW Werte bei Aufnahme und Entlassung unabhängig vom Anämiestatus mit einem schlechteren Langzeitergebnis und Outcome



verbunden waren. Pasqual-Figal<sup>79</sup> zeigte, dass die Messung des RDW nicht nur eine bessere prognostische Aussagekraft als die NYHA Klassifikation geben kann, sondern dass ein RDW-Anstieg bei herzinsuffizienten Patienten auch früher als eine Anämie messbar ist und damit eine zeitnähere Identifizierung von Hochrisikopatienten bieten kann. Letztlich konnte durch Kombination mit NTproBNP eine steigende prognostische Aussagekraft bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz dargelegt werden.<sup>59,70,79</sup>

Auch unsere Studie untermauert die aktuelle Studienlage bezüglich der prognostischen Aussagekraft von RDW und liefert neue Ergebnisse in Verbindung mit dem natriuretischen Peptid BNP in einem akuten Setting der Herzinsuffizienz. Die Ergebnisse repräsentieren das gesamte, unselektierte Spektrum der Patienten mit akuter Luftnot in der Notaufnahme. Nur 3% der verstorbenen Patienten wiesen einen negativen RDW-Wert auf - hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Bei einem Median des RDW von 14,9% konnten insgesamt 68,4% der verstorbenen Patienten durch einen positiven RDW-Wert identifiziert werden. Demnach kann nach unseren Ergebnissen ein RDW Wert oberhalb des Cut-off von 14,5% bei Patienten mit akuter Dyspnoe ein erhöhtes Mortalitätsrisiko vorhersagen. Die Studie von Kimmenade et al<sup>59</sup> zeigte ähnliche Ergebnisse - 31% der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz verstarben innerhalb des 1 Jahres Follow-up. All diese Patienten wiesen ebenfalls signifikant höhere RDW-Werte auf ( $p < 0,001$ ). Die diagnostische Genauigkeit unserer Studie mit einem AUC-Wert von 0,710 ( $p = 0,002$ ) des RDW untermauert dieses Ergebnis (Abbildung 17). Zu diesem Ergebnis kommt auch Hong et al<sup>93</sup> mit seiner aktuellen Studie an einem sehr ähnlichen Patientenkollektiv. Bei einem AUC von 0,746 für RDW mit einer Sensitivität von 66,3% und einer Spezifität von 70,2% untermauern diese beiden Studien die Hypothese, RDW als prognostischen Faktor in die Beurteilung von Dyspnoe Patienten einzuschließen. Sicherlich sollte die klinische Untersuchung sowie die Anamnese den Biomarker bei einem Wert oberhalb des Cut-off ergänzen, da die diagnostische Genauigkeit zwar signifikant ist und einen guten AUC Wert liefert, jedoch insgesamt 31,6% der verstorbenen Patienten nicht identifiziert werden konnten. Wird bei einem Patienten jedoch ein negativer RDW Wert gemessen, kann mit größerer Sicherheit die Annahme des Überlebens der nächsten 3 Monate angenommen werden. Unsere Studie stellt ein für die Bevölkerung repräsentatives Patientengut dar - es liegt keine Selektion nach Enddiagnose, Alter oder Risikofaktoren vor, welches die Aussagekraft der Werte für den klinischen Alltag nochmals untermauert.

Unterteilt man die verstorbenen Patienten in unserer Studie nach Vorliegen einer akuten Herzinsuffizienz, zeigten sich jedoch keine signifikante Werte für RDW ( $p = 0,643$ ). Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Aussagekraft von RDW gemäß dieser Enddiagnosen zu evaluieren. Möglicherweise würde hier eine Klärung der

pathophysiologischen Mechanismen als auch die Selektion des Patientengutes zu weiterem Aufschluss führen.

Zusammenfassend können erhöhte RDW Werte bei erstmaliger Präsentation in der Notaufnahme Informationen für die Risikostratifizierung bei Patienten mit kritischem Gesundheitszustand darstellen, gleichsam auch als Entscheidungshilfe bezüglich einer Hospitalisation bei Patienten mit Luftnot unklarer Genese dienen.

#### *RDW und BNP in Bezug zum Endpunkt Rehospitalisierung*

Ein weiterer Endpunkt der Studie stellte die Rehospitalisierung innerhalb des 3-Monats-Follow-Up dar. Insgesamt wurden 61 Patienten (21%) in unserer Studie rehospitalisiert. Diese zeigten bei Einschluss in die Studie einen medianen RDW von 14,2% im Vergleich zu 13,9% bei nicht rehospitalisierten Patienten. Beide Marker waren weniger prädiktiv bei AUC-Werten von 0,584 für RDW und 0,506 für BNP (Abbildung 19).

Diese Differenz kann unterschiedliche Gründe haben: zum Einen wurden die Biomarker bei Eintreffen in der Notaufnahme gemessen. Es gibt keine erneute Verlaufsmessung, sodass über den Schweregrad der akuten Herzinsuffizienz keine Aussage gemacht werden kann. Die Patienten, die letztlich die Diagnose akute Herzinsuffizienz erhielten, litten bei Studieneinschluss unter einer akuten Exazerbation. Die mit einer akuten Herzinsuffizienz einhergehende Veränderung der Hämodynamik wird möglicherweise zu diesem Zeitpunkt auf dem Höhepunkt gewesen sein, welches die hohen RDW und BNP Werte bei der Aufnahme der Patienten erklären könnte. Dass RDW sich im Verlaufe der Zeit dynamisch verändert ist durch einige Studien bereits nachgewiesen worden. Bei unserer Messung der Biomarker zum Zeitpunkt der Aufnahme kann keinerlei Aussage über den dynamischen Verlauf und ggf. einen vorhandenen Peak des RDW gegeben werden.

Die Auswertung unserer Studie erfolgte im 3 Monats Follow-Up. Was die Ursache für die erneute Rehospitalisation war, ist unbekannt. Lediglich vorhandene Dyspnoe oder eine ähnliche Symptomatik wie bei Studieneinschluss war ein Kriterium für eine Rehospitalisierung. Die Patienten wurden persönlich befragt, sodass hier teilweise eine subjektive Einschätzung des Leitsymptoms angenommen werden kann. Gaben sie Dyspnoe als nicht führendes Symptom an, wurde dieser Patient als nicht rehospitalisiert angesehen, obgleich eine Rehospitalisierung aufgrund einer erneuten Herzinsuffizienz durch ein anderes Leitsymptom stattfand. Auch ob sich die Patienten in engmaschiger Betreuung durch den Hausarzt oder einen Spezialisten befanden, ist unklar. Wäre dies der Fall, würde die stetige medizinische Betreuung und in der Regel zu Beginn einer Erkrankung und nach Krankenhausaufenthalt die noch hohe Compliance des Patienten, die geringe Rehospitalisationsrate ansatzweise erklären können. Des Weiteren bezieht

sich die aktuelle Studienlage erhöhter RDW Werte in Bezug auf Rehospitalisation auf chronische Patientenkollektive. Die pathophysiologischen und hämodynamischen Veränderungen bei chronischen Erkrankungen stellen nochmals ein anderes, in der Regel deutlich pathogeneres Maß dar und gehen folglich mit anderen Veränderungen von Biomarkern einher, als in akuten Settings. Weiterhin repräsentiert dieses Studienkollektiv eine breite heterogene Population über 18 Jahren, unabhängig der schon bestehenden Vorerkrankungen. Möglicherweise ist diese unselektierte Population mit 305 Patienten noch zu gering, um signifikante Ergebnisse darzulegen.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass RDW weniger zur prognostischen Aussage bezüglich einer möglichen Rehospitalisierung herangezogen werden kann.

#### *RDW als Surrogat-Marker von mehreren pathophysiologischen Theorien bei Herzinsuffizienz*

Bisher konnte die Pathophysiologie, die einer Erhöhung des RDW bei akuter Herzinsuffizienz zu Grunde liegt, nicht ausreichend erklärt werden.<sup>75,81,94</sup> In der aktuellen Literatur werden bislang unterschiedlichste Mechanismen diskutiert und dargestellt, die einen Anstieg und somit die diagnostische und prognostische Fähigkeit des RDW bei akuter Herzinsuffizienz zu erklären versuchen. Zunächst ist bekannt, dass eine anhaltende Entzündung im Körper ein genereller pathophysiologischer Befund bei der Herzinsuffizienz ist und mit einer schlechten Prognose als auch erhöhten RDW Werten einhergeht.<sup>62,63,77,78</sup> Weiterhin wurde eine Erhöhung des RDW mit erhöhtem oxidativen Stress und einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz nachgewiesen. Da oxidativer Stress mit dem Überleben der roten Blutzellen assoziiert ist, könnte dies den Zusammenhang zu erhöhten RDW Werten darstellen.<sup>59,95,96</sup> Zudem ist ein hoher RDW mit höherem Erythropoetin sowie niedrigem Serum Eisen verbunden. Dies bedeutet, dass die Fähigkeit zur Mobilisierung und Nutzung des Eisenspeichers wertgemindert sein könnte. Schließlich weist auch die gleichzeitige Erhöhung von Troponin T und RDW bei Myokardinfarkt daraufhin, dass RDW ein Marker des myokardialen Zelluntergangs ist.<sup>77</sup> All diese Mechanismen sowie die Ergebnisse dieser Studie können gemeinsam erklären, warum RDW ein unabhängiger prädiktiver diagnostischer und prognostischer Marker bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz sein kann und möglicherweise ein neuer Surrogatmarker für die multiplen pathophysiologischen Prozesse bei akuter Herzinsuffizienz darstellt.

## 5.4 Limitationen der Studie

Die Studie weist Limitationen auf: die Blutentnahme des Studienblutes erfolgte nach Eintreffen des Patienten in der Notaufnahme, es erfolgte keine Differenzierung und Subklassifizierung zwischen dem Zeitpunkt des Auftretens der Dyspnoe und dem Zeitpunkt des Einschusses in die Studie. Dementsprechend wurde keine Differenzierung zwischen schon seit Tagen bestehender oder akut aufgetretener Dyspnoe vorgenommen. Ein möglicher zeitlicher dynamischer Verlauf ist hier nicht berücksichtigt worden.

Des Weiteren erfolgte die Messung und Auswertung der Studie unabhängig der medikamentösen Therapie. Eine schon bestehende Therapie als auch eine möglicherweise schon eingeleitete Therapie durch den Notarzt wurde in die Analyse nicht einbezogen. Als Beispiel sei zum Einen eine Statintherapie in der Hausmedikation, die Einfluss auf die Inflammation im Organismus nimmt<sup>92</sup>, also auch eine Volumen- oder Sauerstofftherapie, die Einfluss auf die Vorhofdehnung und damit BNP Freisetzung als auch auf die Epo-Stimulation und dadurch auf die Erythrozytenbereitstellung hat, als Einflussfaktor zu nennen. Möglicherweise stellt dies einen Störfaktor im Vergleich akuter vs. chronischer pathophysiologischer Veränderungen bei dieser Situation dar.

Des Weiteren wurden die Ergebnisse nicht an schon in der Krankengeschichte bekannte und den RDW Wert beeinflussende Krankheiten angepasst sondern analysiert ein unselektiertes Patientenkollektiv.

Letztlich ist zu erwähnen, dass keine Anpassung der Ergebnisse an das Alter der Patienten vorgenommen wurde. Aufgrund der großen Altersspanne der eingeschlossenen Patienten kann hier möglicherweise ein weiterer Störfaktor vorliegen. Wie aber durch aktuelle Studien bekannt ist, ist dies in der Regel nur geringfügig und daher nicht als signifikanter Störfaktor zu werten.<sup>54</sup>

Die Messung der Biomarker fand in unserer Studie nur bei Aufnahme statt. Einige Studien wiesen den additiven prognostischen Wert durch wiederholte Messungen des RDW und der natriuretischen Peptide und die damit verbundene Veränderung über die Zeit im Vergleich zu Einzelmessungen nach. Dadurch konnten die hämodynamischen Veränderungen im Laufe der Zeit miterfasst werden.<sup>91,97-99</sup>

Ebenso fand eine Messung und gegebenenfalls Anpassung an hämatologische Parameter wie Serum-Ferritin Level, Eisensubstitution oder inflammatorische Parameter nicht statt, sodass man den Ursprung einer RDW Erhöhung möglicherweise unterscheiden könnte. Jedoch erfolgte ein Ausschluss von anämischen Patienten, was diese Limitation verringert.

## 6 Zusammenfassung

Akute Dyspnoe stellt eines der häufigsten Symptome in einer Notaufnahme dar,<sup>2</sup> wobei die akute Herzinsuffizienz zu diesem Leitsymptom als häufigste Diagnose in einer Notaufnahme gestellt wird. Die akute Herzinsuffizienz geht mit einer steigenden Morbidität und Letalität als auch einer hohen Hospitalisierungsrate einher. Die Genauigkeit der Diagnose Herzinsuffizienz mittels klinischer Untersuchung und Standardtest ist häufig inadäquat und bei unklaren Befunden unzureichend. Eine zeitnahe Risikostratifizierung könnte zu einem besseren Outcome der Patienten als auch Kosteneffizienz führen.

Der Red Cell Distribution Width ist prozentuales Maß für die Variabilität der zirkulierenden Erythrozytengröße im Blut und wird routinemäßig und kostengünstig mit dem Blutbild gemessen. Normwerte liegen zwischen 13,5-16%. Hohe Werte spiegeln eine größere Heterogenität der Erythrozytenpopulation dar. Sowohl bei kardiovaskulären- und pulmonalen Erkrankungen, bei Anämien als auch bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen konnten bisher erhöhte RDW Werte nachgewiesen werden. Insbesondere Daten in Kombination mit dem natriuretischen Peptid BNP, welches den stärksten diagnostischen und prognostischen Biomarker bei akuter Herzinsuffizienz darstellt, sind noch nicht ausreichend vorhanden.

Ziel dieser Studie war es, die prognostische und diagnostische Aussagekraft des RDW ergänzend zu BNP bei Patienten mit akuter Dyspnoe in einer Notaufnahme zu evaluieren als auch die diagnostische Wertigkeit des RDW in der Grauzone von BNP zwischen 100-499pg/ml zu untersuchen.

305 Patienten, die sich mit dem Leitsymptom akute Dyspnoe in der Notaufnahme vorstellten wurden eingeschlossen. Von diesen hatten 15,7% der Patienten die akute Herzinsuffizienz als zugrundeliegende Diagnose, 13,8% eine COPD oder ein Asthma. 7% des gesamten Patientenkollektives und 26% der Patienten mit einer akuten Herzinsuffizienz verstarben innerhalb des 3 Monats Follow-Up. Eine Rehospitalisierung Aufgrund von Dyspnoe erfolgte bei 21% der Patienten und bei 31% der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz.

Die häufigste Diagnose der Patienten mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme der Charité Universitätsmedizin Berlin ist die akute Herzinsuffizienz. Hier zeigen sich signifikant erhöhte BNP als auch RDW Werte. RDW ist dem BNP als diagnostisch gleichwertig anzusehen. Beide Biomarker kombiniert können bei der Diagnose der Herzinsuffizienz ein nützliches Hilfsmittel darstellen, da sie unterschiedliche Patienten mit akuter Herzinsuffizienz identifizieren. Dies

bezieht sich vor allem auf die diagnostische Grauzone des BNP zwischen 100-499pg/ml, in welcher die Betrachtung des RDW diagnostisch ein förderliches Hilfsmittel darstellt.

Zusätzlich kann RDW als prognostischer Marker bei Patienten mit akuter Dyspnoe verwendet werden. Erhöhte RDW Werte weisen auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko hin. Ein geringerer Nutzen ist bezüglich der prognostischen Aussagekraft bei herzinsuffizienten Patienten als auch in Bezug auf eine erneute Rehospitalisation nachweisbar.

RDW wird routinemäßig mit dem Blutbild gemessen und stellt einen kostengünstigen, stabilen Biomarker dar, der ohne Umstände verfügbar ist. Er kann mühelos in die tägliche klinische Routine integriert werden, um das frühzeitige Risikomanagement von Patienten zu optimieren und dadurch Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, u. a. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(7):647–654.
2. Mockel M, Searle J, Muller R, u. a. Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charité Emergency Medicine Study (CHARITEM). *European journal of emergency medicine: official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22387754>
3. Carpenter CR, Keim SM, Worster A, Rosen P. Brain Natriuretic Peptide in the Evaluation of Emergency Department Dyspnea: Is There a Role? *The Journal of Emergency Medicine*. 2012;42(2):197–205.
4. Maisel A, Mueller C, Nowak R, u. a. Mid-Region Pro-Hormone Markers for Diagnosis and Prognosis in Acute Dyspnea: Results From the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(19):2062–2076.
5. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, u. a. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2002;347(3):161–167.
6. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med*. 2003;348:2007–18.
7. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovascular Pathology*. (0). Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054880711001529>.
8. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, u. a. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal*. 2008;29(19):2388 – 2442.
9. Al-Mohammad A, Mant J. Republished technology and guidelines: The diagnosis and management of chronic heart failure: review following the publication of the NICE guidelines. *Postgraduate Medical Journal*. 2011;87(1034):841 –846.
10. Möckel M. *Harrisons Kardiologie*. 1. Aufl. ABW Wissenschaftsverlag; 2011.
11. O A. Statistisches Bundesamt - Todesursachen. 2000. Available at: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Aktuell,templateId=renderPrint.psml>.
12. Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, u. a. *Harrison's Principles of Internal Medicine (Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th Revised edition (REV). 2 Volume Set + DVD. McGraw-Hill Professional; 2008.
13. Palazzuoli A, Nuti R. Heart failure: pathophysiology and clinical picture. *Contrib Nephrol*. 2010;164:1–10.
14. Katz AM. Ernest Henry Starling, His Predecessors, and the “Law of the Heart”. *Circulation*. 2002;106(23):2986 –2992.
15. Stevens MC, Gaddum NR, Percy M, u. a. Frank-starling control of a left ventricular assist device. In: *2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society,EMBC*. IEEE; 2011:1335–1338.

16. Lee CS, Tkacs NC. Current concepts of neurohormonal activation in heart failure: mediators and mechanisms. *AACN Adv Crit Care*. 2008;19(4):364–385; quiz 386–387.
17. Bricca G, Lantelme P. Natriuretic peptides: Ready for prime-time in hypertension? *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2011;104(6–7):403–409.
18. Cheng S, Vasan RS. Advances in the Epidemiology of Heart Failure and Left Ventricular Remodeling. *Circulation*. 2011;124(20):e516–e519.
19. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N. Engl. J. Med.* 1971;285(26):1441–1446.
20. McDonagh TA, Gardner RS, Clark AL, Dargie H. *Oxford Textbook of Heart Failure*. 1. Aufl. Oxford University Press; 2011.
21. Roşca M, Lancellotti P, Popescu BA, Piérard LA. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart*. 2011;97(23):1982–1989.
22. Erbel R, Neumann T, Zeidan Z, Bartel T, Buck T. [Echocardiography diagnosis of diastolic heart failure]. *Herz*. 2002;27(2):99–106.
23. Kücherer. Echokardiographische Methoden im Notfall – was hilft wirklich? 2012. Available at <http://www.schattauer.de/de/magazine/uebersicht/zeitschriften-a-z/die-medizinische-welt/inhalt/archiv/issue/1118/manuscript/13708/show.html>.
24. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, u. a. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42(4):728–735.
25. Ray P, Delerme S, Jourdain P, Chenevier-Gobeaux C. Differential diagnosis of acute dyspnea: the value of B natriuretic peptides in the emergency department. *QJM*. 2008;101(11):831–843.
26. Ray P, Birolleau S, Lefort Y, u. a. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care*. 2006;10(3):R82.
27. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, u. a. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: Results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail*. 2005;7(4):537–541.
28. Trinquart L, Ray P, Riou B, Teixeira A. Natriuretic peptide testing in EDs for managing acute dyspnea: a meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2011;29(7):757–767.
29. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *The American Journal of Medicine*. 2004;116(10):693–706.
30. Wilson Tang W h., Francis GS, Morrow DA, u. a. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Utilization of Cardiac Biomarker Testing in Heart Failure. *Circulation*. 2007;116(5):e99–e109.



31. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, u. a. Effects of Initiating Carvedilol in Patients With Severe Chronic Heart Failure. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2003;289(6):712–718.
32. O A. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet*. 1999;353(9146):9–13.
33. Park KI, Kim KY. Clinical Evaluation of Red Cell Volume Distribution Width (RDW). *Yonsei Medical Journal*. 1987:282–290.
34. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, u. a. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;j-jacc.
35. Cleland JGF, Daubert J-C, Erdmann E, u. a. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N. Engl. J. Med*. 2005;352(15):1539–1549.
36. Kim H-N, Januzzi JL. Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015–2019.
37. Vasan RS. Biomarkers of Cardiovascular Disease: Molecular Basis and Practical Considerations. *Circulation*. 2006;113(19):2335–2362.
38. Voors AA, von Haehling S, Anker SD, u. a. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur. Heart J*. 2009;30(10):1187–1194.
39. von Haehling S, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, u. a. Copeptin as a prognostic factor for major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *International journal of cardiology*. 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22284271>.
40. Maisel A, Xue Y, Shah K, u. a. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail*. 2011;4(5):613–620.
41. Potocki M, Breidthardt T, Mueller A, u. a. Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea. *Crit Care*. 2010;14(6):R213.
42. Maisel A, Neath S-X, Landsberg J, u. a. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(3):278–286.
43. Michels PJ. Natriuretische Peptide: Physiologische, pathophysiologische und klinische Aspekte. *ains · Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*. 2001;36(7):406–416.
44. von Haehling S, Jankowska EA, Morgenthaler NG, u. a. Comparison of Midregional Pro-Atrial Natriuretic Peptide With N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Predicting Survival in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(20):1973–1980.
45. Potocki M, Breidthardt T, Reichlin T, u. a. Comparison of midregional pro - atrial natriuretic peptide with N - terminal pro - B - type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure. *Journal of Internal Medicine*. 2010;267(1):119–129.

46. Gopal D, Iqbal M, Maisel A. Updating the Role of Natriuretic Peptide Levels in Cardiovascular Disease. *Postgraduate Medicine*. 2011;123(6):102–113.
47. Luchner A, Holmer S, Schunkert H, Riegger GA. Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN*-. 2003;100(50):2577–2583.
48. Palazzuoli A. Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure. *Vascular Health and Risk Management*. 2010:411.
49. Palazzuoli A, Maisel A, Caputo M, u. a. B-type natriuretic peptide levels predict extent and severity of coronary disease in non-ST elevation coronary syndromes and normal left ventricular systolic function. *Regulatory Peptides*. 2011;167(1):129–133.
50. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, u. a. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med*. 2001;345(14):1014–1021.
51. Amodio G, Antonelli G, Di Serio F. Cardiac biomarkers in acute coronary syndromes: a review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2010;8(3):388–393.
52. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2001;22(17):1527–1560.
53. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, u. a. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(2):202–209.
54. Januzzi Jr JL, Camargo CA, Anwaruddin S, u. a. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(8):948–954.
55. Harrison A, Morrison LK, Krishnaswamy P, u. a. B-type natriuretic peptide predicts future cardiac events in patients presenting to the emergency department with dyspnea. *Annals of Emergency Medicine*. 2002;39(2):131–138.
56. Balion C, Santaguida PL, Hill S, u. a. Testing for BNP and NT-proBNP in the diagnosis and prognosis of heart failure. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2006;(142):1–147.
57. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit. Care Med*. 2003;31(11):2611–2618.
58. Krauser DG, Lloyd-Jones DM, Chae CU, u. a. Effect of body mass index on natriuretic peptide levels in patients with acute congestive heart failure: a ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) substudy. *Am. Heart J*. 2005;149(4):744–750.
59. van Kimmenade RRJ, Mohammed AA, Uthamalingam S, u. a. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(2):129.
60. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, u. a. Elevated Plasma Levels of B-Type Natriuretic Peptide but Not C-Reactive Protein Are Associated With Higher Red Cell Distribution Width in Patients With Coronary Artery Disease. *International Heart Journal*. 2009;50(3):301–312.

61. Waters HM, Seal LH. A systematic approach to the assessment of erythropoiesis. *Clinical & Laboratory Haematology*. 2001;23(5):271–283.
62. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, u. a. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(26):1959–1965.
63. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, u. a. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2003;290(22):2945.
64. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(10):1011–1023.
65. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005;20(2):83–90.
66. Felker GM, Allen LA, Shaw AM, u. a. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction:: Results of the New York heart failure registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(8):1432–1438.
67. Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, Pradhan J, Afonso L. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events. *Am. J. Cardiol*. 2010;106(7):988–993.
68. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, u. a. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2010;65(3):258.
69. O A. Anämien - Rationelle Basisabklärung. available at [http://www.rosenfluh.ch/images/stories/publikationen/amthema/2008-01/08\\_anaemie.neu.pdf](http://www.rosenfluh.ch/images/stories/publikationen/amthema/2008-01/08_anaemie.neu.pdf).
70. Al-Najjar Y, Goode KM, Zhang J, Cleland JGF, Clark AL. Red cell distribution width: an inexpensive and powerful prognostic marker in heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(12):1155–1162.
71. Sategna Guidetti C, Scaglione N, Martini S. Red cell distribution width as a marker of coeliac disease: a prospective study. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14(2):177.
72. Spell DW, Jones Jr. DV, Harper WF, David Bessman J. The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. *Cancer Detection and Prevention*. 2004;28(1):37–42.
73. Wen Y. High red blood cell distribution width is closely associated with risk of carotid artery atherosclerosis in patients with hypertension. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15(3):37–40.
74. Dabbah S, Hammerman H, Markiewicz W, Aronson D. Relation between red cell distribution width and clinical outcomes after acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*. 2010;105(3):312–317.
75. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, u. a. Relation Between Red Blood Cell Distribution Width and Cardiovascular Event Rate in People With Coronary Disease. *Circulation*. 2008;117(2):163–168.
76. Cavusoglu E. Reply to Yaman et al.'s Red cell distribution width and coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2010;145(2):354–355.

77. Lippi G, Filippozzi L, Montagnana M, u. a. Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width on admission in patients with acute coronary syndromes. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009;47(3):353–357.
78. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, u. a. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *Journal of cardiac failure.* 2010;16(3):230–238.
79. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, u. a. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *European journal of heart failure.* 2009;11(9):840.
80. Hampole CV, Mehrotra AK, Thenappan T, Gomberg-Maitland M, Shah SJ. Usefulness of red cell distribution width as a prognostic marker in pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2009;104(6):868–872.
81. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, u. a. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50(1):40–47.
82. Guideline ICHHT. Guideline for good clinical practice. *European Union, Japan and USA.* 1996.
83. Slavicek G, Forsdahl G. Ethics and regulatory aspects in medical research. *International Journal of Stomatology & Occlusion Medicine.* 2009;2(1):45–49.
84. Peters FT, des AK Qualitätssicherung R, Mußhoff F, Kraemer T, des AK Qualitätssicherung M. Anhang B. available at [http://gtfch.org/cms/images/stories/media/tk/tk76\\_3/richtlinieanhangb2009-06-01.pdf](http://gtfch.org/cms/images/stories/media/tk/tk76_3/richtlinieanhangb2009-06-01.pdf).
85. Dörner K. *Klinische Chemie und Hämatologie.* Georg Thieme Verlag; 2006.
86. Raem A, Rauch P. *Immunoassays.* 1. Aufl. Spektrum Akademischer Verlag; 2006.
87. Zorlu A, Bektasoglu G, Kukul Guven FM, u. a. Usefulness of Admission Red Cell Distribution Width as a Predictor of Early Mortality in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *The American Journal of Cardiology.* 2012;109(1):128–134.
88. Schneider H-G, Lam L, Lokuge A, u. a. B-type natriuretic peptide testing, clinical outcomes, and health services use in emergency department patients with dyspnea: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2009;150(6):365–371.
89. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, u. a. 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. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2005;18(12):1440–1463.
90. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ.* 2005;330(7492):625.

91. Masson S, Latini R, Anand IS, u. a. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008;52(12):997–1003.
92. Hunziker S, Stevens J, Howell MD. Red Cell Distribution Width and Mortality in Newly Hospitalized Patients. *The American Journal of Medicine.* 2012;125(3):283–291.
93. Hong N, Oh J, Kang S-M, u. a. Red blood cell distribution width predicts early mortality in patients with acute dyspnea. *Clinica Chimica Acta.* 2012;413(11–12):992–997.
94. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. *Archives of internal medicine.* 2009;169(6):588.
95. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, u. a. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: the Women’s Health and Aging Study I. *Clin Nutr.* 2010;29(5):600–604.
96. Friedman JS, Lopez MF, Fleming MD, u. a. SOD2-deficiency anemia: protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness. *Blood.* 2004;104(8):2565–2573.
97. Nishiyama K, Tsutamoto T, Yamaji M, u. a. Biological variation of brain natriuretic peptide and cardiac events in stable outpatients with nonischemic chronic heart failure. *Circ. J.* 2011;75(2):341–347.
98. Oh J, Kang S-M, Hong N, u. a. Relation between red cell distribution width with echocardiographic parameters in patients with acute heart failure. *J. Card. Fail.* 2009;15(6):517–522.
99. Anand IS, Fisher LD, Chiang Y-T, u. a. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine Over Time and Mortality and Morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation.* 2003;107(9):1278–1283.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
AF	Atrial Fibrillation
AHA	American Heart Association
AHF	Akute Herzinsuffizienz
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AT1-Blocker	Angiotensin-1-Rezeptorblocker
AUC	Area under the curve
β-Blocker	Betarezeptorblocker
BACH	Biomarkers in acute Heart Failure
BASEL Studie	The B-Type Natriuretic Peptide of Acute Shortness of Breath Evaluation
BIC-2	Biomarkers in Cardiology-2
BNP	Brain natriuretisches Peptid
BNP-Studie	Breathing Not Properly Studie
CARE Studie	The Clinical Altace Real World Efficacy
CHARITEM	Charité Emergency Medicine Study
CHARM-Studie	Candensartan in Heart Failure: Assessement of Reduction in Mortality and Morbidity
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
CI	Confizendintervall
CIBIS II	The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II.
CMIA	Chemiluminescent Microparticle Immunoassay
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
CONSENSUS	Cooperative North Skandinavian Enalapril Survival Study
COPD	Chronisch obstructive Lungenerkrankung
COPERNICUS	Carvedilol Prospective Cumulative Survival Study
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
DUKE Database	Duke Database for kardiovaskular Disease

---

DT	Dezelerationszeit
EF	Ejektionsfraktion
eCRF	Elektronic Case Report Form
eGFR	Erechnete Glomeruläre Filtrationsrate
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EPO	Erythropoietin
ESC	European Society of Cardiology
et al.	et alii/aliae
FU	Follow-Up
GDF-15	Growth Differentiation Faktor-15
GRK-2	G protein-coupled receptor kinase 2
HB	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
hsCRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IAP	instabile Angina Pectoris
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICH-GCP-Kriterien	International Conference on Harmonisation Guildline for Good Clinical Practice Kriterien
IQR	Interquartile range
KHK	Koronare Herzerkrankung
LOD	Limit of Detection (untere Nachweisgrenze)
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejaktionsfraktion
MCH	mean corpuscular hemoglobin
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	mean corpuscular volume
MERIT-HF	Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial
MPO	Myeloperoxidase
MRproADM	Midregional proadrenomedullin
MRproANP	Midregional pro atriales natriuretisches Peptid
NHANES	The National Health and Nutrition Examination Survey
NP	Natriuretisches Peptid
NPV	negative predictive value
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt

---

NT-proBNP	Aminoterminal pro B-Typ natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
OCC	other Cardiac Condition
PaO <sub>2</sub>	Sauerstoff Partialdruck
PCI	Perkutane Koronarintervention
PCT	Procalcitonin
PPV	positive predictive Value
PMT	Photomultiplier
PPT	Plasma Preparation Tube
PRIDE-Studie	ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department
proBNP	pro Brain natriuretisches Peptid
PST	Plasma separator tubes
PW-Doppler	Pulsed-Wave-Doppler
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RDW	Red cell distribution width
RLE	Relative Lichteinheit
ROC	Receiver Operating Characteristic curve
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SPSS IBM	Statistical Package for Social Science Version
SST	Serum Separator Tube
STAMINA-HFP	Study of Anemia in Heart Failure Population
STEMI	ST-Hebungs-Infarkt
TDI	Tissue-Doppler-Imaging
TNF $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
U/min	Umdrehungen pro Minute
ValHeFT	Valsartan Heart Failure Trial
Vs.	Versus
z. B.	zum Beispiel



## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ätiologie der Herzinsuffizienz mit und ohne Einschränkung der Ejektionsfraktion.	10
Tabelle 2 NYHA Stadien nach Einteilung der New York Heart Association <sup>7</sup>	11
Tabelle 3 ABCD-Stadien der Herzinsuffizienz nach Einteilung American Heart Association	11
Tabelle 4 Kriterien für die Diagnose der Herzinsuffizienz nach der Framingham Studie.	13
Tabelle 5 Einschluss- und Ausschlusskriterien der BIC2-Studie	30
Tabelle 6 Patientencharakteristika	40
Tabelle 7 Hauptdiagnosen und Nebendiagnosen des gesamten Patientenkollektives.	41
Tabelle 8 Hausmedikation der Patienten bei Aufnahme	42
Tabelle 9 Befunde der klinischen Untersuchung	43
Tabelle 10 Befunde der apparativen Untersuchungen	43
Tabelle 11 RDW und BNP Werte bei Patienten mit und ohne eine akute Herzinsuffizienz	44
Tabelle 12 BNP und RDW Werte der Enddiagnosen	46
Tabelle 13 RDW bei Akuter Herzinsuffizienz	47
Tabelle 14 BNP bei Akuter Herzinsuffizienz	47
Tabelle 15 Diagnostische Werte der Biomarker BNP und RDW	50

### 8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Aufspaltung des Vorläuferproteins proBNP in die Peptide NTproBNP und BNP	19
Abbildung 2 Diagnostik der Herzinsuffizienz, modifiziert nach Palazzuoli	22
Abbildung 3 Berechnung des Red Cell Distribution Width (RDW)	23
Abbildung 4 Algorithmus zur Basisabklärung von Anämien nach Salvatore Spada	24
Abbildung 5 Schematischer Ablauf der BIC2-Studie	31
Abbildung 6 Prinzip der Impedanzmessung modifiziert nach Dörner	35
Abbildung 7 Skizze des schematischer Ablaufes des Assays	37
Abbildung 8 Skizze des Aufbaus der optische der Messung	37
Abbildung 9 Erklärung der Boxplot Darstellung	38
Abbildung 10 RDW (%) in Relation zur Enddiagnose	45
Abbildung 11 BNP (pg/ml) in Relation Enddiagnose	45
Abbildung 12 RDW bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz (Cut-Off 14,5%)	48
Abbildung 13 ROC-Kurve RDW und BNP bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz	48
Abbildung 14 Diagnostische Aussagekraft von RDW und BNP in Kombination	49
Abbildung 15 RDW bei überlebenden und verstorbenen Patienten (p=0,001)	51
Abbildung 16 BNP in Relation zum Endpunkt Tod: Überlebende und Verstorbene Patienten	52
Abbildung 17 ROC-Kurve für RDW und BNP für die allgemeine Sterblichkeit	53
Abbildung 18 RDW bei rehospitalisierten und nicht rehospitalisierten Patienten (p=0,186)	54
Abbildung 19 ROC-Kurve für RDW bei Rehospitalisation	54

## **8.4 Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Martin Möckel für die freundliche Überlassung des Themas, die hilfreichen Gespräche und die wohlwollende Unterstützung über den gesamten Zeitraum der Arbeit. Seine Ideen und kritischen Anmerkungen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Ganz besonders danke ich Herrn Dr. med. Jörn Ole Vollert, der mir bei der Erstellung der Arbeit jederzeit kompetent und hilfreich zur Seite stand. Es ist seiner intensiven Betreuung, seiner Kritik und Hilfestellung als auch seinen stetigen Bemühungen und Motivation zu verdanken, dass ich diese Arbeit vorlegen kann.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Anna Slagmann als auch Frau Dr. med. Julia Searle für die freundliche Unterstützung und die statistische Auswertung. Ebenfalls geht mein spezieller Dank für die Auswertung der Proben und für die unkomplizierte und kompetente Zusammenarbeit an Herrn Fabian Holert. Ferner danke ich den Teams der Rettungsstelle Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Klinik und Campus Charité Mitte für die Zusammenarbeit bei der Rekrutierung der Patienten.

Für die wertvolle und fruchtbare Zusammenarbeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Arbeit möchte ich mich bei meiner Arbeitsgruppe, speziell Frau Janina Stiefel, Frau Anne Brüning, Herrn Benjamin Karow und Herrn Toni Johannes Lauterbach bedanken.

Für die große Unterstützung, stetige Ermutigung und Aufmunterung während der gesamten Zeit danke ich besonders meiner Familie. Ihnen widme ich diese Arbeit.

## 8.5 Eidesstattliche Erklärung

### Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Andrea Christina Pinkowski, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „RDW in Ergänzung zu BNP als Biomarker der Herzinsuffizienz zur Diagnose und Prognose bei Patienten mit akuter Luftnot in einer internistischen Notaufnahme“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Küsnacht ,den 20.04.2013

Andrea Pinkowski