

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**The influence of confounders in the analysis of mid-  
regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with  
chronic heart failure**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jennifer Kube

aus Berlin

Datum der Promotion: 10.03.2017

## Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	2
Abstrakt.....	3
Abstract.....	4
Eidesstattliche Versicherung.....	5
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation.....	6
Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge <sup>SM</sup> ).....	7
Druckexemplar der Publikation.....	8
Lebenslauf.....	17
Publikationsliste.....	21
Danksagung.....	22

## Abstrakt

Einleitung: Natriuretische Peptide spielen eine wichtige Rolle bei der Diagnose und Risikostratifizierung von Patienten mit akuter und chronischer Herzinsuffizienz. Mehrere Studien haben gezeigt, dass diese Peptide dem Einfluss verschiedener Störfaktoren unterliegen. Für das N-terminale pro-B-Typ natriuretische Peptid (NT-proBNP) wurden einige dieser Einflussfaktoren, wie Alter, Geschlecht, New York Heart Association (NYHA) Klasse und Body-Mass-Index (BMI) im Laufe der Jahre ermittelt. Das Ziel dieser Studie war es Störfaktoren bei der Analyse für das mid-regionale pro-atriale natriuretische Peptid (MR-proANP) zu ermitteln.

Methodik und Ergebnisse: Wir untersuchten 684 Patienten (94% männlich, Alter [Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung]  $61,2 \pm 11,2$  Jahre, linksventrikuläre Ejektionsfraktion [LVEF]  $<45\%$ , NYHA-Klasse (I / II / III / IV:  $8,4 / 45,8 / 39,5 / 6,3\%$ ), ischämische Ätiologie  $71\%$ , Body-Mass-Index [BMI]  $26,5 \pm 4,3$   $\text{kg/m}^2$ , MR-proANP  $296,0 \pm 281,0$   $\text{pmol/l}$ , NT-proBNP  $2792,0 \pm 5328,6$   $\text{pg/ml}$ , Kreatinin-Wert  $110,2 \pm 38,0$   $\mu\text{mol/l}$  und Hämoglobin  $13,9 \pm 1,5$   $\text{g/dl}$ ) mit klinisch stabiler chronischer Herzinsuffizienz. Die MR-proANP-Werte stiegen mit zunehmender NYHA-Klasse an ( $p < 0,0001$ ), eine Zunahme der BMI Kategorie war mit einem Abfall der MR-proANP-Werte verbunden ( $p < 0,0001$ ). Nach multivariater Adjustierung zeigte sich, dass die Serumwerte von MR-proANP assoziiert sind mit Kreatinin, BMI, ischämischer Ätiologie, LVEF und NYHA-Klasse. Für NT-proBNP galt dies für BMI, Kreatinin, Hämoglobin, LVEF und NYHA-Klasse.

Schlussfolgerung: Die Einflussfaktoren auf MR-proANP und NT-proBNP sind fast identisch. Hinsichtlich des Einflusses des Hämoglobin-Wertes bzw. einer Anämie sind weitere Studien erforderlich.

## Abstract

**Background:** The role of natriuretic peptides in the diagnosis and risk stratification of patients presenting with acute or chronic heart failure is well established. Several studies showed that these peptides are impacted by various factors. For N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) some of these factors such as age, sex, New York Heart Association (NYHA) class and body mass index (BMI) have been determined over the years. We sought to establish confounders of assessing serum mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) in patients with heart failure and whether there is an overlap with those influencing NT-proBNP values.

**Methods and Results:** We examined data of 684 patients (94% male, age [mean  $\pm$  standard deviation] 61.2  $\pm$  11.2 years, left ventricular ejection fraction [LVEF] <45%, NYHA class (I/II/III/IV: 8.4 / 45.8 / 39.5 / 6.3%), ischaemic aetiology 71%, body mass index [BMI] 26.5 $\pm$ 4.3 kg/m<sup>2</sup>, MR-proANP 296.0 $\pm$ 281.0 pmol/l, NT-proBNP 2792.0 $\pm$ 5328.6 pg/ml, creatinine level 110.2 $\pm$ 38.0  $\mu$ mol/l and haemoglobin 13.9 $\pm$ 1.5 g/dl) with chronic heart failure, being stable on medication and clinically. The MR-proANP values increased with rising NYHA class ( $p < 0.0001$ ) and decreased with rising BMI category ( $p < 0.0001$ ). We found that an independent relationship exists between MR-proANP and BMI, serum creatinine, ischaemic aetiology, LVEF and NYHA class. At the same time, we were able to show an independent association between NT-proBNP and BMI, creatinine, haemoglobin, LVEF and NYHA class.

**Conclusion:** The factors influencing MR-proANP and NT-proBNP are almost identical. To determine the effects of haemoglobin and anaemia on natriuretic peptide levels requires further studies.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jennifer Kube, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „The influence of confounders in the analysis of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure“ 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.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

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

Datum 21.07.2016

---

Unterschrift

## **Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation**

Jennifer Kube, Nicole Ebner, Ewa A. Jankowska, Piotr Rozentryt, Mariantonietta Cicoira, Gerasimos S. Filippatos, Piotr Ponikowski, Wolfram Doehner, Stefan D. Anker, Stephan von Haehling; The influence of confounders in the analysis of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. International Journal of Cardiology, 2016

Beitrag im Einzelnen:

Erstellen der Datenbank anhand vorhandener Daten aus mehreren Studienzentren, Analyse und Interpretation der Daten einschließlich kompletter statistischer Evaluation, Schreiben des ersten Entwurfs der Publikation.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---

# Auszug aus der Journal Summary List (ISI Web of Knowledge<sup>SM</sup>)

ISI Web of Knowledge

Journal Citation Reports®

WELCOME HELP

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List [Journal Title Changes](#)

Journals from: subject categories **CARDIAC & CARDIOVASCULAR SYSTEMS** [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by: **Impact Factor** [SORT AGAIN](#)

Journals 1 - 20 (of 124) [|<<](#) [<](#) [1](#) [2](#) [3](#) [4](#) [5](#) [6](#) [7](#) [>](#) [>>](#) [|](#) **Page 1 of 7**

[VIEW FULL](#) [VIEW PRINTED LIST](#) *Ranking is based on your journal and sort selections.*

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data						Eigenfactor® Metrics	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
<input type="checkbox"/>	1	<a href="#">JAM COLL CARDIOL</a>	0735-1097	84932	17.759	15.776	4.255	381	7.1	0.21556	6.455
<input type="checkbox"/>	2	<a href="#">CIRCULATION</a>	0009-7322	155582	17.047	16.202	4.329	371	>10.0	0.27021	6.828
<input type="checkbox"/>	3	<a href="#">EUR HEART J</a>	0195-668X	43381	15.064	15.736	5.760	287	5.3	0.12981	5.899
<input type="checkbox"/>	4	<a href="#">CIRC RES</a>	0009-7330	47491	11.551	11.218	4.119	235	8.9	0.08543	4.188
<input type="checkbox"/>	5	<a href="#">NAT REV CARDIOL</a>	1759-5002	3360	10.533	10.560	4.127	55	3.7	0.01769	4.392
<input type="checkbox"/>	6	<a href="#">JACC-CARDIOVASC IMAG</a>	1936-878X	5248	7.815	7.359	2.458	96	4.1	0.02365	2.997
<input type="checkbox"/>	7	<a href="#">JACC-CARDIOVASC INTE</a>	1936-8798	6159	7.630	7.261	2.349	169	3.6	0.03036	3.075
<input type="checkbox"/>	8	<a href="#">J HEART LUNG TRANSPL</a>	1053-2498	8788	7.509	5.627	1.028	181	5.6	0.02555	2.104
<input type="checkbox"/>	9	<a href="#">JACC-HEART FAIL</a>	2213-1779	1101	7.218	7.226	2.365	85	1.8	0.00556	2.960
<input type="checkbox"/>	10	<a href="#">CIRC-HEART FAIL</a>	1941-3289	4568	6.833	7.119	1.426	115	3.6	0.02312	2.924
<input type="checkbox"/>	11	<a href="#">BASIC RES CARDIOL</a>	0300-8428	3851	6.008	5.389	0.968	62	5.5	0.01056	1.835
<input type="checkbox"/>	12	<a href="#">J CARDIOVASC MAGN R</a>	1097-6647	3592	5.752	5.437	0.518	114	4.0	0.01202	1.767
<input type="checkbox"/>	13	<a href="#">CIRC-CARDIOVASC IMAG</a>	1941-9651	3562	5.744	6.344	1.325	80	3.7	0.01867	2.686
<input type="checkbox"/>	14	<a href="#">CIRC-CARDIOVASC INTE</a>	1941-7640	3183	5.706	6.567	1.797	79	3.7	0.01747	2.906
<input type="checkbox"/>	15	<a href="#">HEART</a>	1355-6037	15254	5.693	4.929	1.376	229	7.2	0.03761	1.958
<input type="checkbox"/>	16	<a href="#">CARDIOVASC RES</a>	0008-6363	21734	5.465	5.815	1.276	174	8.4	0.03464	1.857
<input type="checkbox"/>	17	<a href="#">EUR J HEART FAIL</a>	1388-9842	7971	5.135	5.775	2.310	126	5.0	0.02249	1.892
<input type="checkbox"/>	18	<a href="#">JAM HEART ASSOC</a>	2047-9980	3580	5.117	5.225	0.710	373	2.2	0.02001	2.097
<input type="checkbox"/>	19	<a href="#">J MOL CELL CARDIOL</a>	0022-2828	12870	4.874	4.843	1.367	267	6.5	0.02803	1.595
<input type="checkbox"/>	20	<a href="#">INT J CARDIOL</a>	0167-5273	20926	4.638	4.468	1.644	700	3.0	0.05732	1.267

[VIEW FULL](#) [VIEW PRINTED LIST](#)

http://admin-apps.webofknowledge.com/JCR/JCR

Rang 20 von 124 (16,53%)

## **Druckexemplar der Publikation**

### **The influence of confounders in the analysis of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure**

Kube J, Ebner N, Jankowska E A, Rozentryt P, Cicoira M, Filippatos G S, Ponikowski P, Doehner W, Anker S D, von Haehling S.

International Journal of Cardiology 219 (2016) 84–91.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.05.006>

Impact Factor: 4.638

















## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.







## Publikationsliste

### Fachzeitschriften:

1. **Kube J**, Ebner N, Jankowska E A, Rozentryt P, Cicoira M, Filippatos G S, Ponikowski P, Doehner W, Anker S D, von Haehling S; The influence of confounders in the analysis of mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure, *International Journal of Cardiology* 219 (2016) 84–91.

Impact Factor: 4.638

2. Ebner N, Jankowska E A, Ponikowski P, Lainscak M, Elsner S, Sliziuk V, Steinbeck L, **Kube J**, Bekfani T, Scherbakov N, Valentova M, Sandek A, Doehner W, Springer J, Anker S D, von Haehling S; The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure, *International Journal of Cardiology* 205 (2016) 6–12.

Impact Factor: 4.638

## **Danksagung**

Mein Dank richtet sich all jene Personen, die mich bei der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Dr. med. Stephan von Haehling, für die Überlassung dieses interessanten Themas, für die engagierte Betreuung und die jederzeit gewährte Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. med. Stefan Anker danke ich für die Möglichkeit in seiner Abteilung wissenschaftlich arbeiten zu können.

Ich danke allen Kollegen der Arbeitsgruppe Angewandte Kachexieforschung für die sehr gute und konstruktive Zusammenarbeit.

Insbesondere möchte ich mich bei Frau Nicole Ebner bedanken, ohne deren Rat und hilfreiche Unterstützung diese Arbeit niemals so weit gekommen wäre.

Besonders herzlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mich stets unterstützt, motiviert und gefördert hat.