

Aus der medizinischen Klinik für Kardiologie, Campus Virchow Klinikum,
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Evaluation von GDF-15 als Marker zur Diagnostik,
Risikostratifizierung und prognostischen Einschätzung von
Patienten mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme unter
besonderer Berücksichtigung der Herzinsuffizienz**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anne Elisabeth Maria Brüning

aus Berlin

Datum der Promotion: 22. Juni 2014

Inhaltsverzeichnis

ABSTRACT (ENGLISCH)	4
ABSTRACT (DEUTSCH)	5
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	8
1.1 DAS LEITSYMPTOM DYSPOE	9
1.2 HERZINSUFFIZIENZ	11
1.2.1 <i>Definition und Epidemiologie</i>	11
1.2.2 <i>Pathophysiologie der Herzinsuffizienz</i>	13
1.2.3 <i>Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz</i>	14
1.3 BIOMARKER IM RAHMEN DER HERZINSUFFIZIENZ	18
1.3.1 <i>Einteilung und Begriffsdefinitionen</i>	18
1.3.2 <i>Natriuretische Peptide</i>	19
1.3.3 <i>Neuere Biomarker</i>	20
1.4 GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15	21
1.4.1 <i>Pathophysiologie</i>	21
1.4.2 <i>GDF-15 bei kardiovaskulären Erkrankungen und dem akuten Koronarsyndrom</i>	23
1.4.3 <i>GDF-15 als Marker zur Herzinsuffizienz</i>	24
1.5 ZIEL DER ARBEIT	26
2 STUDIENPOPULATION, MATERIAL UND METHODEN	28
2.1 STUDIENDESIGN.....	28
2.2 STUDIENKOLLEKTIV.....	28
2.3 STUDIENABLAUF.....	29
2.3.1 <i>Patienteneinschluss, Basisdaten und Zusatzuntersuchungen</i>	29
2.3.2 <i>Follow-Up</i>	29
2.3.3 <i>Dokumentation und Monitoring</i>	29
2.4 BESTIMMUNG DER BIOMARKER	30
2.4.1 <i>Materialgewinnung</i>	30
2.4.2 <i>Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay</i>	30
2.4.3 <i>GDF-15 Bestimmung</i>	30
2.4.3.1 <i>Assay Komponenten</i>	30
2.4.3.2 <i>Ablauf der Reaktion</i>	31
2.4.3.3 <i>Bestimmung von GDF-15 und Cut-Off Werte</i>	33
2.4.4 <i>BNP Bestimmung</i>	33
2.5 STATISTISCHE ANALYSE	33

3	ERGEBNISSE	35
3.1	PATIENTENPOPULATION UND BASISDATEN.....	35
3.1.1	<i>Patientencharakteristika.....</i>	35
3.1.2	<i>Klinische Untersuchung</i>	38
3.2	BIOMARKER	40
3.2.1	<i>Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz.....</i>	40
3.2.1.1	GDF-15 und BNP in Relation zur Hauptdiagnose	40
3.2.1.2	GDF-15 als diagnostischer Marker bei akuter Herzinsuffizienz	42
3.2.1.3	GDF-15 zur Optimierung der BNP Grauzone	43
3.2.2	<i>Risikostratifizierung und Prognose der akuten Herzinsuffizienz.....</i>	44
3.2.2.1	GDF-15 in Relation zu Risikoprofilen	44
3.2.2.2	Endpunkt Tod	47
3.2.2.3	GDF-15 in Relation zum Endpunkt Rehospitalisierung	51
4	DISKUSSION	54
4.1	DISKUSSION DER METHODEN	57
4.1.1	<i>Studiendesign.....</i>	57
4.1.2	<i>Subgruppenanalyse</i>	57
4.1.3	<i>Follow-Up</i>	57
4.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	58
4.2.1	<i>Charakteristika der Studienpopulation.....</i>	58
4.2.2	<i>GDF-15 zur Differentialdiagnostik der Dyspnoe.....</i>	59
4.2.3	<i>Diagnostische Evaluation von GDF-15 in Bezug zu BNP</i>	60
4.2.4	<i>GDF-15 zu Risikoprofilen von Patienten mit akuter Dyspnoe</i>	62
4.2.5	<i>GDF-15 zur Prognostik von Patienten mit akuter Dyspnoe</i>	63
4.2.5.1	Rehospitalisierung.....	63
4.2.5.2	Mortalität.....	63
5	ZUSAMMENFASSUNG	66
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	67
7	ANHANG.....	73
7.1	TABELLENVERZEICHNIS	73
7.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	74
7.3	LEBENS LAUF	75
7.4	EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	77
7.5	DANKSAGUNG	78

Abstract (englisch)

“Evaluation of GDF-15 in diagnosis, risk-stratification und prognosis of patients presenting with dyspnea in the emergency department with particular consideration of heart failure.”

Growth-differentiation-factor 15 (GDF-15) is a member of the transforming growth factor- β cytokine superfamily and is induced in the myocardium after ischemia and reperfusion. There are hints for a correlation between cardiovascular dysfunction and disease and GDF-15. It is a potential marker of risk-stratification in patients with acute coronary syndrome and chronic heart failure. There are still unmet needs especially for a symptom-oriented early evaluation of emergency patients. Our investigation was to prove the mentioned findings in an unselected cohort with patients being suspected of acute heart failure. GDF-15 was analyzed alone and in comparison by the natriuretic peptide BNP.

The Biomarkers in Cardiology 2 (BIC2) study included 305 consecutive emergency room patients with dyspnea as their cardinal symptom. Blood samples were obtained on admission and a telephone follow-up was made three months after recruitment with assessing death or rehospitalisation for cardiac reasons. Serum GDF-15 levels were analyzed by the ARCHITECT GDF-15 research chemiluminescence immunoassay (Abbott Laboratories).

GDF-15 is a rather unspecific cytokine and reflects diverse pathophysiological processes. It is therefore not appropriate for the diagnosis of heart failure. We could demonstrate a correlation between high values of GDF-15 and heart failure. In our study, there is no benefit from GDF-15 for the diagnosis of heart failure. Nevertheless, there is a possible gain for low and intermediate cut-off levels of BNP. GDF-15 shows a good correlation for clinical risk-markers and could be a reasonable biomarker in addition to clinical risk-stratification in the emergency department. A cut-off of $>1800\text{ng/l}$ seems eligible. Interestingly, there is no correlation for the endpoint rehospitalisation, but a strong correlation for mortality.

Abstract (deutsch)

„Evaluation von GDF-15 als Marker zur Diagnostik, Risikostratifizierung und prognostischen Einschätzung von Patienten mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme unter besonderer Berücksichtigung der Herzinsuffizienz.“

Growth-Differentiation-Faktor 15 (GDF-15) ist als Zytokin Teil der Transforming Growth Factor β (TGF- β) Superfamilie und wird im Myokard nach Ischämie oder Reperfusion induziert. Studien zeigen eine Korrelation des Biomarkers zu kardiovaskulärer Dysfunktion und Erkrankung. GDF-15 erweist sich dabei als vielversprechender Biomarker in Bezug zur Risikostratifizierung von Patienten mit akutem Koronarsyndrom und chronischer Herzinsuffizienz. Die Möglichkeiten einer symptomorientierten frühen Evaluation von Patienten in Notaufnahmen sind auch heute noch begrenzt. Eine gute Einteilung von Akutpatienten wäre dabei wünschenswert, um ein adäquates Patientenmanagement in Notaufnahmen gewährleisten zu können. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Aussagekraft des Biomarkers GDF-15 in einer nicht selektionierten Kohorte von Patienten mit akuter Dyspnoe zu evaluieren.

In die Biomarkers in Cardiology 2 (BIC-2) Studie wurden 305 konsekutive Notaufnahmepatienten mit akuter Dyspnoe als Leitsymptom eingeschlossen. Bei Aufnahme wurden klinische Daten erfasst und Blutproben gewonnen. Drei Monate nach Aufnahme in die Studie erfolgte ein telefonisches Follow-Up mit Dokumentation der Variablen Tod und Rehospitalisierung kardialer Ursache. Die Messung von GDF-15 im Serum erfolgte mit dem Prototyp ARCHITECT chemilumineszenz Immunoassay der Firma Abbott.

GDF-15 ist ein eher unspezifisches Zytokin, das diverse pathophysiologische Mechanismen reflektiert. Es ist somit primär für die Diagnostik einer Herzinsuffizienz nicht geeignet. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine enge Korrelation zwischen hohen GDF-15 Werten und der Diagnose einer Herzinsuffizienz. Für die Diagnostik einer akuten Herzinsuffizienz erscheint GDF-15 nicht geeignet. Nichtsdestotrotz zeigt der Biomarker einen potentiellen Nutzen in niedrigen bis intermediären BNP-Bereichen zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz. Darüberhinaus zeigt GDF-15 eine gute Korrelation zu klinischen Risikoparametern. Ein Cut-off Wert von $>1800\text{ng/l}$ scheint dabei geeignet zu sein. Hinsichtlich der Prognose zeigt GDF-15 interessanterweise keine Korrelation zum Endpunkt Rehospitalisierung, jedoch eine starke Korrelation zum Endpunkt Tod.

Abkürzungsverzeichnis

(hs) CRP	(hochsensitives) C Reaktives Protein
(hs) TnI	(hochsensitives) Troponin I
ACE	Angiotension Converting Enzyme
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
AHA	American Heart Association
AHF	Acute Heart Failure
AI	Aortenklappeninsuffizienz
ANP	Atrial natriuretic Peptide
ARB	Angiotensin Rezeptor Blocker
AS	Aortenklappenstenose
ASSENT	Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Study
AUC	Area Under the Curve
BASEL	B-Type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation
BIC	Biomarkers in Cardiology
BMI	Body Mass Index
BNP	Brain natriuretic Peptide
BTR	Bridge to Recovery
BTT	Bridge to Transplantation
CHARITEM	Charité Emergency Medicine Study
CHF	Chronic Heart Failure
CMIA	Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
eCRF	electronic Case Report Form
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogramm
FRISC	Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease Study
FU	Follow-Up
GDF-15	Growth Differentiation Factor 15
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GUSTO	Global Utilization of Strategies to Open Occluded Arteries Study

Abkürzungsverzeichnis

HFr(n)EF	Heart Failure with reduced (normal) Ejection Fraction
HI	Herzinsuffizienz
HZV	Herzzeitvolumen
ICON	International Collaborative of NT-proBNP Study
IPAH	Idiopathische Pulmonalerterielle Hypertonie
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoproteins
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVDD	Linksventrikuläre Diastolische Dysfunktion
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Mitralklappeninsuffizienz
MS	Mitralklappenstenose
NP	Natriuretische Peptide
NPW	Negativ prädiktiver Wert
NSTE-ACS	Non ST Elevation- Acute Coronary Syndrome
NSTEMI	Non-ST- Myocardial Infarction
NYHA	New York Heart Association
OPTIMIZE-HF	Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure
OR	Odds Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
PE	Pulmonale Embolie
PIVUS	Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study
PPW	Positiv prädiktiver Wert
PRIDE	ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department
REDHOT	Rapid Emergency Department Heart failure Outpatient Trial
RLE	Relative Lichteinheiten
ROC	Receiver Operating Characteristic
RV	Rechter Ventrikel
sST2	soluble Suppression of Tumorigenicity 2
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction
TGF- β	Transforming Growth Factor β
TI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
VSMC	Vascular Smooth Muscle Cell

1 Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen derzeit weltweit die häufigste Todesursache dar, wobei sie in hoch industrialisierten Ländern 40% und in wirtschaftlich schwächeren Ländern rund 28% der Todesfälle ausmachen.[1] Neben einem akuten Ereignis mit Todesfolge aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung ist die Entwicklung einer Herzinsuffizienz aufgrund von kardiovaskulären Vorerkrankungen oder anderen Schädigungen des Herzens eine der Hauptursachen für Krankenhausaufenthalte. [2] Sowohl Morbidität wie auch Letalität sind hoch. In Deutschland beträgt die Lebenszeitprävalenz einer Herzinsuffizienz ab dem 65. Lebensjahr laut dem statistischen Bundesamt allein 13,6%. Die Erkrankung stellt zudem in Deutschland die dritthäufigste Todesursache dar.[3] Ischämische Herzerkrankungen sind dabei die Hauptursache für eine Herzinsuffizienz. So entwickeln allein 36% der Patienten 7-8 Jahre nach einem Myokardinfarkt eine Herzinsuffizienz. [4] Eine frühzeitige Diagnose und prognostische Beurteilung der Patienten kann den Krankheitsverlauf verbessern und die Sterblichkeitsrate senken.[5-7]

Leitsymptome sind gerade in Akutsituationen richtungsweisend und wesentlich für die weitere Diagnostik und Behandlung der Patienten. Zu den Leitsymptomen der Herzinsuffizienz zählt dabei in erster Linie die Luftnot (Dyspnoe). Das Symptom an sich ist unspezifisch und kann unter anderem auch Ausdruck respiratorischer Erkrankungen sein, ist jedoch mit einer schlechten Prognose assoziiert.[8] Gerade bei älteren Patienten ist die differentialdiagnostische Evaluation aufgrund von Komorbiditäten oft schwierig, insbesondere wenn die klinische Untersuchung und Anamnese keine eindeutige Verdachtsdiagnose zulässt. [9, 10] In der initialen Notaufnahmesituation, in der Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen ein häufig gesehenes Patientenkollektiv sind, wäre neben der diagnostischen Abklärung eine verbesserte Risikostratifizierung und damit die Einschätzung des kurzfristigen Risikos und der Dringlichkeit weiterführender Maßnahmen wie auch eine verbesserte Prognostik des längerfristigen Krankheitsverlaufes der Patienten wünschenswert, um ein adäquates Patientenmanagement gewährleisten zu können. Insbesondere im Hinblick darauf, dass nicht nur die Behandlung vermeidbarer Ursachen, sondern auch eine frühzeitige medikamentöse Behandlung, die dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenwirkt, unerlässlich sind, um einem Herzversagen präventiv entgegenzuwirken.[1]

Sowohl die differentialdiagnostische Abklärung als auch die Entscheidung über die weitere Behandlung, stationäre Aufnahme oder Entlassung der Patienten, stellen selbst für erfahrene Ärzte in Notaufnahmen eine große Herausforderung dar. Biomarker wie die natriuretischen

Peptide konnten sich in den letzten Jahren sowohl im Rahmen der Diagnostik, als auch zur Risikostratifizierung und Prognose der Herzinsuffizienz zwar als sinnvolle Hilfsmittel erweisen. [9] Nichtsdestotrotz haben bei den natriuretischen Peptiden annähernd 20% der Patienten mit Dyspnoe Werte, die über einem Cut-off Wert zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz liegen, jedoch zu niedrig sind, um diese definitiv zu identifizieren. [11] Einflüsse wie Alter und renale Dysfunktion müssen bei der Interpretation mit in Betracht gezogen werden. [12] Es gibt folglich Limitationen, die die Anwendbarkeit der natriuretischen Peptide einschränken. Zahlreiche neuere Biomarker werden erforscht und insbesondere Multimarkerstrategien, wie zum Beispiel die Kombination mit natriuretischen Peptiden, scheinen häufig erfolgsversprechend. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sowie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom konnte Growth Differentiation Factor (GDF)-15 zusätzliche Information zu Prognose und Risikostratifizierung liefern. [13] Die diagnostische Anwendbarkeit von GDF-15 in unselektionierten Kollektiven mit kardialen Leitsymptomen ist fraglich und wurde bisher in nur wenigen Studien untersucht. [14, 15] GDF-15 scheint indes sowohl bei Patienten mit Herzinsuffizienz als auch mit akutem Myokardinfarkt eine gute Einschätzung des längerfristigen Krankheitsverlaufs sowie der Letalität gewährleisten zu können. [16-18] Weiterhin hilft der Marker, Hochrisikopatienten mit zugrunde liegender kardiovaskulärer Erkrankung zu identifizieren, auch unabhängig von klinischen Risikofaktoren und etablierten Biomarkern. [19, 20] Unklar ist bislang, ob sich der Nutzen in einer unselektionierten Kohorte von Patienten mit akuter Dyspnoe bestätigt - insbesondere mit Hinblick auf Entwicklung und Fortschreiten einer Herzinsuffizienz.

1.1 Das Leitsymptom Dyspnoe

Die *American Thoracic Society* definiert Dyspnoe als eine subjektive Wahrnehmung von Atembeschwerden, die qualitativ unterschiedliche Empfindungen variabler Intensität umfassen. Die Dyspnoe ist Folge von multiplen Interaktionen von physiologischen, psychologischen, sozialen und umweltbedingten Faktoren, die potentiell noch zusätzliche sekundäre physiologische Reaktionen wie auch Verhaltensänderungen hervorzurufen vermögen. [21] Die Wahrnehmung der Dyspnoe entsteht dabei aus einem Zusammenwirken zwischen den efferenten, motorischen Nervenfasern zur Atemmuskulatur und den afferenten, sensorischen Nervenfasern, die die Information von den Rezeptoren des Körpers weiterleiten. Die integrative Aufarbeitung erfolgt schließlich im Gehirn. [22]

Die Ursachen für Dyspnoe bei Herzinsuffizienz sind multifaktoriell. Ein erhöhter pulmonaler Kapillardruck ist dabei vorwiegend Ursache für eine pulmonale Stauung und damit eine Luftnotsymptomatik. Aber auch begleitende muskuloskeletale und extrakardiale Veränderungen wie eine Anämie tragen zur Herzinsuffizienzsymptomatik bei.[1, 5] Die Dyspnoe kann in Anfangsstadien zunächst nur bei Belastung auftreten, später auch in Ruhe.[1] Dies ist jedoch nicht nur für die Herzinsuffizienz kennzeichnend, sondern auch für chronisch obstruktive pulmonale Erkrankungen. Dementgegen sprechen eine Lageabhängigkeit (Orthopnoe) und ein anfallsartig nächtliches Auftreten der Symptomatik eher für eine Herzinsuffizienz.[23] Die Orthopnoe resultiert dabei aus einer Umverteilung der Flüssigkeit von der Peripherie zur zentralen Blutzirkulation im Liegen. Die paroxysmal nächtliche Dyspnoe manifestiert sich auch mit Husten oder Stridor und ist am ehesten einem erhöhten pulmonalarteriellen Druck mit Kompression der Atemwege, einhergehend mit interstitiellen Ödemen, die zu einem erhöhten Atemwegswiderstand führen, geschuldet.[1]

Differentialdiagnostisch kann zwischen Dyspnoe respiratorischer und kardiovaskulärer Genese unterschieden werden. Bei Störungen des Atemsystems gibt es drei grundsätzliche Mechanismen: Störungen des Atemzentrums, der Atempumpe mit ihren knöchernen und muskulären Anteilen sowie des Gasaustausches. Bei kardiovaskulären Ursachen kann zwischen Ursachen einer erniedrigten, normalen und erhöhten Auswurfraction unterschieden werden. Eine Übersicht dazu zeigt Abbildung 1.[24] Diese Einteilung umfasst also auch Erkrankungen, die nicht ausschließlich kardialer oder pulmonaler Genese sind. Erwähnenswert sind diesbezüglich muskuloskeletale (z.B. Kyphoskoliose), extrathorakale (z.B. Anämie), metabolische (z.B. Hyperthyreose) und psychogene (z.B. Hyperventilation) Erkrankungen. [23, 24]

Eine retrospektive Studie mit 34333 nichtchirurgischen, erwachsenen Patienten zu Leitsymptomen in Notaufnahmen, die CHARITEM-Studie, konnte zeigen, dass über einen Zeitraum von einem Jahr allein 7,4% aller Patienten über Luftnot als führendes Leitsymptom klagten. Nach Brustschmerzen und abdominellen Schmerzen liegt die Luftnot damit an dritter Stelle der am häufigsten genannten Leitsymptome. Bei den stationär aufgenommenen Dyspnoepatienten waren chronisch obstruktive Erkrankungen (16,5%) und die Herzinsuffizienz (16,1%) die Hauptdiagnosen, gefolgt von Pneumonien (5,5%), dem akuten Myokardinfarkt (5,3%) und Vorhofflimmern bzw. -flattern (4,9%). Insgesamt waren pulmonale und kardiale Erkrankungen die Hauptdifferentialdiagnosen. Patienten mit Dyspnoe hatten dabei unter den Symptomgruppen die höchste stationäre Sterblichkeitsrate und benötigten am häufigsten eine

intensivmedizinische Behandlung.[8] Dies zeigt, dass das Leitsymptom Luftnot nicht nur häufig, sondern auch mit einer schlechten Prognose assoziiert ist.

Abb. 1: Differentialdiagnostischer Algorithmus der Pathophysiologie der Dyspnoe

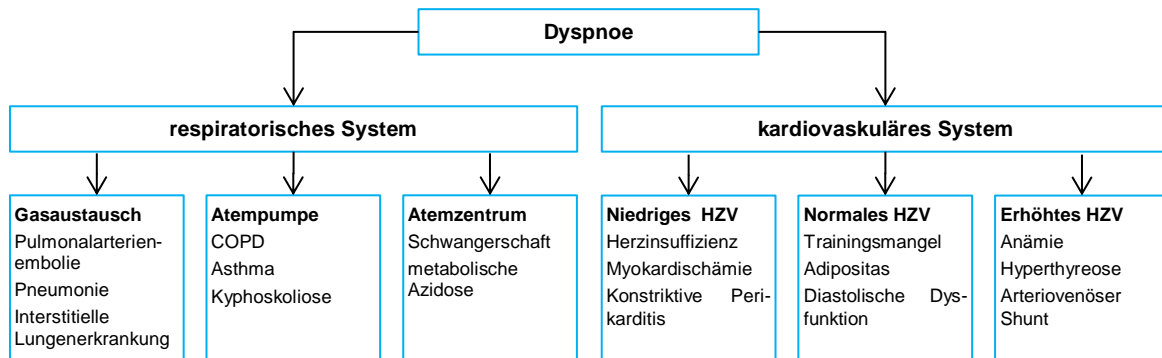


Abb. 1: Pathophysiologie der Dyspnoe. Bei Dyspnoe unklarer Ursache ist es sinnvoll, die differentialdiagnostische Analyse mit einer Zuordnung in übergeordnete pathophysiologische Kategorien zu beginnen, welche die häufigsten Erkrankungen umfassen. COPD= chronic obstructive pulmonary disease, HZV= Herzzeitvolumen (Modifiziert nach Harrison's principles of internal medicine, 2008 [24])

1.2 Herzinsuffizienz

1.2.1 Definition und Epidemiologie

In unserer zunehmend alternden Gesellschaft ist die Herzinsuffizienz ein immer größer werdendes Problem. Für die Patienten bedeutet dies oft beachtliche Einschränkungen hinsichtlich Lebensqualität und –dauer. Aber auch die Anforderungen an das medizinische Personal und nicht zuletzt die kostspieligen Konsequenzen im Gesundheitssystem sind nicht unwesentlich.[2]

Als Herzinsuffizienz wird das Unvermögen des Herzens bezeichnet, den Körper und seine Organe mit ausreichend Blut zu versorgen, um den Bedürfnissen zu entsprechen und funktionelle Parameter aufrecht zu erhalten.[25] Die europäischen Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz definieren die Erkrankung dabei als ein klinisches Syndrom, bei dem typische Symptome und klinische Zeichen bestehen, die aus Einschränkungen der Funktion und Struktur des Herzens resultieren. Die Luftnot in Ruhe oder bei Belastung gilt dabei als Leitsymptom, aber auch Müdigkeit, feuchte Rasselgeräusche und periphere Ödeme sind Ausdruck dieser Erkrankung. [5]

Es werden zusätzliche Einteilungen benutzt, um das Krankheitsbild hinsichtlich Verlauf und Ätiologie näher zu beschreiben. Am geläufigsten sind dabei die Begriffe der akuten und

chronischen sowie der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz, es existieren jedoch zahlreiche weitere Einteilungen. Das Krankheitsbild per se verläuft zumeist chronisch. Kommt es dabei zu einem raschen Auftreten oder einer Verschlechterung der klinischen Zeichen und Symptome bei einer entweder zuvor bestehenden oder neu aufgetretenen Erkrankung, spricht man von einer akuten Herzinsuffizienz. Klinisch manifestiert sich der Zustand unter anderem als pulmonales Ödem oder akute Dekompensation der chronischen Form bis hin zum kardiogenen Schock. Nur etwa die Hälfte der Patienten hat eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), was allgemein auch als systolische Funktionsstörung bezeichnet wird. Im Gegensatz dazu spricht man bei erhaltener LVEF von diastolischer Funktionsstörung, wenn der Herzinsuffizienz vorwiegend Relaxationsstörungen in der Diastole zugrunde liegen. Da die Begriffe systolisch und diastolisch pathophysiologisch nicht strikt voneinander zu trennen sind und häufig auch Mischformen vorliegen können, unterscheiden viele Autoren bevorzugt zwischen Herzinsuffizienz mit erhaltener oder eingeschränkter LVEF.[2, 4, 5] Die ventrikuläre Dysfunktion resultiert in entwickelten Ländern ganz überwiegend aus einer ischämischen Herzerkrankung, gefolgt von arterieller Hypertension und anderen nicht-ischämischen Ursachen wie beispielsweise Fettleibigkeit, Vitien, Diabetes mellitus, Rauchen und genetischen Variablen. Extrakardiale Ursachen, wie eine renale Dysfunktion und obstruktive pulmonale Erkrankungen, sind ebenfalls Risikofaktoren.[4]

Epidemiologische Daten zur Herzinsuffizienz variieren teilweise wesentlich, da viele Studien hinsichtlich der Methodik und Auswahl der Bevölkerungsgruppen sowie der Bemessung und Diagnostik der Erkrankung nicht einheitlich sind.[4] Großangelegte Studien wie die Framingham-Herz-Studie aus den USA [26], die Rotterdam- Studie [27] aus den Niederlanden und die Hillingdon-Herzinsuffizienz Studie [28] aus Großbritannien konnten einige Erkenntnisse liefern. Die Gesamtprävalenz der Herzinsuffizienz in der westlichen Welt wird dabei auf 1-2% geschätzt, die Inzidenz erreicht 5-10 pro 1000 Einwohner pro Jahr.[4] Menschen über 65 Jahre sind mit 6-10% wesentlich häufiger betroffen. 30-40% der Patienten sterben bereits ein Jahr nach der Diagnose, nach fünf Jahren sind es bereits 60-70%. Der Anteil der Gesamtkosten im Gesundheitswesen wird auf 2% geschätzt. [2] Laut Angaben des statistischen Bundesamtes starben in Deutschland im Jahr 2010 allein 48.306 Menschen an Herzinsuffizienz. Eine Analyse der Daten des statistischen Bundesamtes ergab, dass die Herzinsuffizienz im Jahr 2006 zum häufigsten Grund für Krankenhausaufenthalte in Deutschland wurde. Von 1998 bis 2007 war die Erkrankung nach der ischämischen Herzerkrankung sowie dem akuten Myokardinfarkt die dritthäufigste Todesursache. Letztendlich führte die Diagnose Herzinsuffizienz 2006 im deutschen Gesundheitssystem zu Kosten von rund 2,9 Milliarden Euro.[3]

1.2.2 Pathophysiologie der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine chronisch fortschreitende Erkrankung, die sich als Antwort auf ein vorausgehendes Indexereignis entwickelt. Dies kann plötzlich, zum Beispiel als Folge eines Myokardinfarktes, oder, bei chronischer Druck- und Volumenüberlastung, allmählich entstehen. Darüber hinaus gibt es auch erbliche Kardiomyopathien. Nahezu jede Form der Herzerkrankung kann zu einer Herzinsuffizienz führen - sie ist kausal divers und multifaktoriell. Es kommt zu einer Abnahme des Pumpvermögens, wobei der Patient im Anfangsstadium noch nicht symptomatisch sein muss. Mit der Zeit entstehen Sekundärschäden, die zunächst noch kompensiert werden können. Ist dies nicht mehr der Fall, wird der Patient symptomatisch. Morbidität wie auch Mortalität steigen an. Das Fortschreiten der adaptiven Veränderungen im Myokard wird dabei auch als linksventrikuläres Remodeling bezeichnet.[29]

Die Herzleistung wird bestimmt durch die Herzfrequenz und das Schlagvolumen. Letzteres korreliert direkt mit der diastolischen Faserlänge, die auch die Vorlast bestimmt, und umgekehrt mit dem arteriellen Widerstand, welcher wiederum die Nachlast bestimmt. Ausmaß und Geschwindigkeit der Muskelverkürzung bei gegebener Vor- und Nachlast bestimmen wiederum die Muskelkontraktilität. Ist die Myokardkontraktilität eingeschränkt und der Ventrikel bereits dilatiert, steigt die Nachlast und begrenzt das Herzzeitvolumen. Ein Anstieg der Nachlast kann durch neuronale und humorale Stimuli entstehen, die als Folge eines verringerten Herzzeitvolumens auftreten. Die erhöhte Nachlast kann das Herzzeitvolumen weiter vermindern, dadurch das ventrikuläre Volumen einschränken und einen Circulus vitiosus einleiten.[1] Entsprechend der in den 90er Jahren etablierten neurohormonalen Hypothese sind die Entwicklung und das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz Folgen einer Aktivierung von endogenen Neurohormonen und Zytokinen, die, wenn zeitweise auch unterstützend, auf lange Sicht einen direkten Endorganschaden am Herzen oder Kreislaufsystem bewirken.[29] Dabei ist der Begriff „neurohumoral“ nicht wörtlich zu nehmen, denn viele dieser Hormone - wie zum Beispiel Noradrenalin und Angiotensin II - werden teilweise auch direkt im Myokard synthetisiert.[30] Den Kern der Kompensationsmechanismen bilden das adrenerge System und der Salz- und Wasserhaushalt. Zudem wird eine Reihe vasodilatierender Moleküle - darunter natriuretische Peptide, Prostaglandine und Stickoxide - ausgeschüttet, die der Vasokonstriktion durch die erwähnten Kompensationsmechanismen entgegenwirken.[30] Nimmt die Auswurfraction des Herzens ab, so führt die Reduktion des effektiven Blutvolumens zu einer Stimulation des sympathischen Nerven- und des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems. Der renale Blutfluss sinkt, sodass die Niere durch Zurückhalten von Salz und Wasser versucht, eine

adäquate Perfusion wiederherzustellen. Beim Patienten macht sich dies durch Stauungszeichen wie Ödeme bemerkbar.[29]

Vieles weist jedoch darauf hin, dass die neurohumorale Hypothese nicht vollständig das Fortschreiten der Erkrankung zu erklären vermag. Mann und Bristow [30] beschreiben als Erweiterung das biomechanische Modell, welches besagt, dass ab einem bestimmten Punkt die Progression der Erkrankung unabhängig ist vom neurohumoralen Status des Patienten. Entwicklung und Fortschreiten der Herzinsuffizienz sind vielmehr Resultat schädigender Änderungen der kardialen Funktion und des kardialen Remodelings, auch wenn diese wiederum Folge einer anhaltenden neurohumoralen Aktivierung sind. Der Prozess des linksventrikulären Remodelings betrifft dabei die Integrität der kardialen Myozyten, die Struktur des Myokards sowie die Geometrie der linken Herzkammer. Es kommt zu einer erhöhten Wandspannung, das Herz wird größer und zu einem eher kugelförmigen Gebilde. Dies birgt eine neue Belastung für das Herz. Der Ventrikel entgegnet der erhöhten Nachlast mit Dilatation und schafft damit zugleich eine Verbesserung der Herzarbeit wie auch eine Verschlechterung der Sauerstoffausbeute.[30] Konzentrische wie auch exzentrische Veränderungen der Geometrie des Herzmuskels infolge des Remodelings führen zu einer erhöhten linksventrikulären Masse.[31] Darüber hinaus kann eine hohe enddiastolische Wandspannung auch zu einer episodischen Hypoperfusion des Endokards führen und die linksventrikuläre Funktion weiter verschlechtern. Die beschriebenen mechanischen Veränderungen, die durch das linksventrikuläre Remodeling hervorgerufen werden, sind mögliche Ursachen einer sinkenden kardialen Auswurfraction, einer linksventrikulären Dilatation und einer steigenden hämodynamischen Überlastung. Ebenfalls ist zu erwarten, dass die genannten Veränderungen das kardiovaskuläre System weniger ansprechbar für normale homöostatische Kontrollmechanismen machen und Kompensationsmechanismen weniger Wirkung zeigen.[30]

1.2.3 Diagnostik und Therapie der Herzinsuffizienz

Die Diagnose einer Herzinsuffizienz beruht auf der Anamnese, der körperlichen Untersuchung auf Symptome und klinische Zeichen, laborchemischen Untersuchungen und weiterführenden bildgebenden Verfahren. Ältere, adipöse oder unter chronischen Lungenerkrankungen leidende Patienten können dabei schwer zu identifizieren sein. [5] Eine frühzeitige Diagnose gilt jedoch als essentiell für den Verlauf Erkrankung. [32]

Luftnot, Müdigkeit und Erschöpfung sind charakteristische Leitsymptome und häufig der Grund, weshalb sich ein Patient in die ärztliche Behandlung begibt. Eine gründliche körperliche

Untersuchung ist wesentlich, um die Ursachenfindung zu bahnen und den Schweregrad der Erkrankung einschätzen zu können. Die Allgemeinerscheinung des Patienten kann bereits auf eine Tachypnoe, Orthopnoe, Zyanose oder eventuell schon Anzeichen einer kardialen Kachexie hinweisen. Zeichen der Wasserretention mit Knöchelödemen, Jugularvenenstauung und Rasselgeräuschen über den basalen Abschnitten der Lunge sind typisch. Die Auskultation des Herzens mit eventuellen Arrhythmien oder vitientypischen Geräuschen kann zusätzlich Hinweise auf Ursachen oder Folgeerscheinungen der Erkrankung geben.[5, 33] Als klinisches Maß für die körperliche Leistungsfähigkeit der Patienten gilt die Klassifikation der New York Heart Association (NYHA).(Tab.1) [5] Eine weitere Klassifikation, die der American Heart Association, beschreibt vier Stadien der Herzinsuffizienz unter Einbeziehung der strukturellen Veränderungen.(Tab.1) [34]

AHA Klassifikation		NYHA Klassifikation	
<i>Stadium der Herzinsuffizienz basierend auf Struktur und Schädigung der Herzmuskulatur</i>		<i>Schweregrad der Herzinsuffizienz basierend auf Symptomen und physischer Aktivität</i>	
A	Hohes Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Keine strukturellen Veränderungen oder Symptome.	I	Keine Einschränkung der körperlichen Aktivität. Bei normaler Belastung keine Müdigkeit, Palpitationen oder Dyspnoe.
B	Strukturelle Herzerkrankung mit starker Assoziation zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Keine Zeichen oder Symptome.	II	Leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität. Normale Belastung ruft Müdigkeit, Palpitationen oder Dyspnoe hervor. Keine Symptomatik in Ruhe.
C	Symptomatische Herzinsuffizienz mit zugrunde liegender struktureller Herzerkrankung.	III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. Leichte Belastung ruft Müdigkeit, Palpitationen oder Dyspnoe hervor. Keine Symptomatik in Ruhe.
D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und deutliche Symptomatik einer Herzinsuffizienz trotz maximaler medikamentöser Therapie	IV	Jegliche körperliche Belastung ruft Beschwerden hervor. Symptome auch in Ruhe. Die Beschwerden steigen bei zunehmender Belastung

Tabelle 1: Zur Einteilung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz werden die zwei Klassifikationen der American Heart Association (AHA) und der New York Heart Association (NYHA) angewandt (modifiziert nach den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz,2008, [5] sowie nach den Leitlinien des American College of Cardiology/ American Heart Association zur Diagnose und Management der chronischen Herzinsuffizienz, 2005, [34]).

Nichtsdestotrotz ist die Diagnose einer Herzinsuffizienz, deren Symptome weitgefasst sein können und bei der Komorbiditäten häufig vorhanden sind, im Allgemeinen erschwert. In Notaufnahmen können Fehldiagnosen eine erhöhte Morbidität wie auch Mortalität zur Folge haben. [7]

Da die einzelnen Symptome bzw. Zeichen mehr oder weniger unspezifisch sind, müssen differentialdiagnostisch auch nichtkardial bedingte Ursachen der Luftnot (z. B. pulmonale Erkrankungen), der Flüssigkeitsretention (z. B. durch Nierenversagen) oder des Lungenödems (z. B. akut respiratorisches Atemnotsyndrom) mit in Betracht gezogen werden müssen.[1] Der klinische Verdacht sollte daher im Folgenden durch weiterführende Untersuchungen bestätigt

werden. Elektrokardiographisch lassen sich Herzrhythmus, Zeichen der Ischämie oder ventrikulären Hypertrophie erfassen.[5] Pulmonale Stauung, Ergüsse, Kardiomegalie sowie eigene Lungenerkrankungen oder Infektionen lassen sich mit dem Röntgen-Thorax darstellen. [5, 33] Das Routinelabor identifiziert wichtige Begleiterkrankungen und ist Grundlage zur Einstellung einer medikamentösen Therapie. [5] Eine besondere Stellung in der Diagnostik nimmt die Echokardiographie ein. Sie ermittelt Größe und Funktion der Ventrikel, Klappenabnormalitäten und Wandbewegungsstörungen. Wesentlich ist die Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF), die bei Werten größer 50% als normal gilt und ein Maß für die systolische Funktion des Herzens ist. Zum Abschätzen der diastolischen Funktion werden Relaxations- oder Füllungsstörungen bestimmt und als Maß das E/A-Verhältnis angegeben. Eine beeinträchtigte myokardiale Relaxation mit einer Abnahme der transmitralen E-Füllungsgeschwindigkeit und einer kompensatorischen Zunahme der durch die atriale Kontraktion hervorgerufenen A-Geschwindigkeit resultiert in einer Abnahme des E/A-Verhältnisses und zeigt ein frühes Stadium der diastolischen Dysfunktion an. Ist der linksatriale Druck erhöht, kann dies wiederum zu einem erhöhten E/A-Verhältnis führen und eine restriktive Füllungsstörung anzeigen. Bei Patienten mit beeinträchtigter Relaxation und restriktiver Füllungsstörung kann es dann zu sogenannten pseudonormalisierten Füllungswerten kommen.[5, 33]

Die Bestimmung von spezifischen Biomarkern gehört ebenfalls mit zum diagnostischen Algorithmus. Dabei sind die natriuretischen Peptide ein etabliertes Hilfsmittel zum Ausschluss oder zur wahrscheinlichen Diagnose einer Herzinsuffizienz. In der Akutsituation erleichtern sie dabei die differentialätiologische Abklärung der Dyspnoe, auch wenn die Interpretation in bestimmten Wertebereichen eingeschränkt ist.[35] Bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt wird zum Ausschluss kardiales Troponin I oder T bestimmt. [5]

Die Hospitalisierung aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz identifiziert bereits Patientenkollektive mit schlechter Prognose. Eine frühzeitige Identifikation und Behandlung der Dekompensation könnte nachfolgenden Krankenhausaufenthalten vorbeugen und das Outcome dieser Patienten verbessern. [29] Notaufnahmen spielen dabei eine wesentliche Rolle beim Management der akuten Herzinsuffizienz, da allein bei 80% dieser Patienten die stationäre Aufnahme über die Notaufnahme erfolgt.[30] Starke klinische und laborchemische Prädiktoren einer schlechten Prognose sind dabei hohes Alter, ein reanimiertes plötzliches Herzversagen, ein NYHA- Stadium III-IV, eine niedrige LVEF, ein restriktiver Mitralfluss sowie laborchemische Indikatoren wie ein niedriges Serum-Natrium oder hohe Kreatinin- bzw. Bilirubinwerte.[30]

Bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz stehen zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen wie eine Gewichtsnormalisierung, eine Kontrolle der Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr, die Reduktion von Risikofaktoren, eine Begrenzung des Alkoholkonsums und Nikotinkarenz sowie moderates körperliches Ausdauertraining zur Verfügung.[33] Ziel der Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz ist die Senkung der Sterblichkeit sowie der Hospitalisierungsrate, eine Hemmung der Progression, eine Besserung der Beschwerden und die Behandlung möglicherweise vorliegender Komorbiditäten. Die Behandlung kausaler Erkrankungen ist wesentlich, um der Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz präventiv entgegenzuwirken.[33]

Die kausale Therapie beinhaltet die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie die eines Diabetes mellitus, einer arteriellen Hypertonie oder einer Fettstoffwechselstörung. In bestimmten Fällen kommen auch weiterführende Therapien in Frage. Patienten mit koronarer Gefäßerkrankung profitieren von einer Koronarangiographie mit nachfolgender Revaskularisationstherapie (PCI oder einer Bypasschirurgie). Herzklappenoperationen sind bei Patienten mit Vitien indiziert. Schrittmacher oder kardiale Rechronisationstherapien sowie implantierbare Defibrillatoren kommen bei Patienten mit Arrhythmien zum Einsatz. An letzter Stelle steht die Herztransplantation. [5, 33]

Die medikamentöse Therapie umfasst Angiotensin- Converting- Enzyme- Inhibitoren (ACE-Hemmer), Betablocker, Angiotensin- Rezeptor- Blocker (ARB), Aldosteronantagonisten, Herzglykoside und Diuretika.[5] Die neurohormonale Blockade dient dabei zur Vorbeugung eines Fortschreitens der Erkrankung, während Diuretika zur Kontrolle von Symptomen und Zeichen der Stauung eingesetzt werden.[29]

ACE-Hemmer sowie Betablocker sind bei allen Patienten mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz und einer LVEF $\leq 40\%$ indiziert.[5] Studien konnten zeigen, dass durch Gabe von ACE-Hemmern die Mortalität und die Hospitalisierungsrate reduziert sowie die Symptome verbessert werden können.[36, 37] Die Gabe von Betablockern verbessert die linksventrikuläre Funktion und Symptomatik, reduziert Hospitalisierungen sowie die Letalität.[5] Aldosteron-Antagonisten sollten bei einer LVEF $\leq 35\%$ und persistierender Symptomatik (NYHA II- IV) trotz Behandlung mit ACE-Hemmern und Betablockern erwogen werden. Bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern können alternativ Angiotensin Rezeptor- Blocker eingesetzt werden. Bei Patienten, die trotz optimaler Therapie mit ACE-Hemmern und Betablockern noch symptomatisch sind, sollte eine zusätzliche Gabe von ARB in Betracht gezogen werden. Herzglykoside können bei Vorhofflimmern und einer LVEF $\leq 40\%$ zur Kontrolle der Herzfrequenz angewandt werden. Sind Stauungszeichen oder deren Symptome vorhanden, sind

Diuretika indiziert. Schleifendiuretika sind dabei potente Mittel bei moderater bis schwerer Flüssigkeitsretention. Bei therapieresistenten Ödemen kann die Kombination mit einem Thiazid erwogen werden. [5]

1.3 Biomarker im Rahmen der Herzinsuffizienz

1.3.1 Einteilung und Begriffsdefinitionen

Biomarker sind Charakteristika, die objektiv zu messen sind und als Indikatoren normaler biologischer wie auch pathologischer Prozesse oder als pharmakologische Antwort auf eine therapeutische Intervention evaluiert werden. [38]

Eine sinnvolle Einteilung der Herzinsuffizienzbiomarker ist sowohl nach ihrer Pathophysiologie als auch nach ihrer Funktion möglich. Der klinische Nutzen kann hierbei in der Erhebung von Risikofaktoren, Screening, Diagnostik, Staging, Risikostratifizierung und Prognose sowie in der Therapiekontrolle und -überwachung liegen.[39] Die Herzinsuffizienz ist eine Erkrankung, die sich in den meisten Fällen nicht nur auf das Herz beschränkt und deren pathophysiologische Mechanismen weitreichend sind, sodass auch die Biomarker unterschiedlichsten Ursprungs sein können. Beschrieben sind Biomarker infolge von Kardiomyozytenstress, -dehnung oder -verletzung, nach oxidativem Stress, als Entzündungsparameter sowie Umbauparameter der Extrazellulärmatrix. Neurohormone und eine extrakardiale Beteiligung wie Anämie oder Nierenschwäche spielen ebenfalls eine nennenswerte Rolle.[40]

Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ist die Risikostratifizierung von großer Bedeutung, da sie fundierte Entscheidungen über therapeutische und palliative Maßnahmen ermöglicht.[17] Sie spiegelt das Risiko in einem kürzeren Zeitrahmen wider und kann in Akutsituationen, also beispielsweise bei Entscheidungen für oder gegen eine frühzeitige, eine aggressive oder zurückhaltende Therapie, eine ambulante oder stationäre Weiterbehandlung bzw. einen elektiven Eingriff, helfen. Die Prognose hingegen beschreibt den längerfristigen Krankheitsverlauf und gibt Auskunft über die zu erwartende Mortalität und Morbidität des Patienten.

Neben den klinischen Prädiktoren stehen dabei gerade auch Biomarker wie die natriuretischen Peptide im Fokus des Interesses. Ihr Nutzen könnte zudem durch Multimarkerstrategien, bei denen die Marker Einblick in jeweils verschiedene pathologische Prozesse ermöglichen, noch gestärkt werden.[6]

1.3.2 Natriuretische Peptide

Zu den natriuretischen Peptiden gehören das A-Typ (atriale) natriuretische Peptid (ANP), das B-Typ (Brain) natriuretische Peptid (BNP) sowie das C-Typ natriuretische Peptid. Gemeinsam sind ihnen eine 17-Aminosäure-Ringstruktur und die Eigenschaft, bei Volumenüberlastung protektiv auf das kardiovaskuläre System zu wirken. Von diagnostischer Bedeutung sind ANP und BNP. Sie werden vorwiegend vom Herzen freigesetzt und wirken als zirkulierende Hormone in verschiedenen Geweben. Die Synthese des ANP ist dabei hauptsächlich atrialen, die des BNP ventrikulären Ursprungs. [41]

ANP und das BNP-Prohormon werden infolge hämodynamischen Stresses ausgeschüttet, wenn also der Herzventrikel bzw. –vorhof dilatiert, hypertrophiert oder eine erhöhte Wanddehnung besteht.[41, 42] Daraufhin werden die Prohormone in das biologisch aktive ANP bzw. BNP und die inaktiven N- terminalen Fragmente NT-pro ANP bzw. NT-pro BNP gespalten.[43] Sowohl ANP als auch BNP bewirken eine arterielle Vasodilatation, Diurese sowie Natriurese und reduzieren die Aktivität des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems. Die Peptide reflektieren damit einen dekompensierten Zustand des kardiovaskulären Systems. [42, 44] Ein wesentlicher Unterschied von BNP zu NTpro-BNP liegt in deutlich längeren Halbwertszeit von NTpro-BNP.[11] ANP zeigt bei der Messung eine analytische Instabilität, sodass hier das midregionale Epitop pro-ANP (MR-proANP) als stabiler Surrogat Marker dient [40, 44].

ANP wie auch BNP und Nt-proBNP sind inzwischen Teil des diagnostischen Algorithmus in Leitlinien zur Herzinsuffizienz.[5] Durch einen hohen negativ prädiktiven Wert eignen sich die Peptide gerade zum Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz. Für NTpro-BNP konnte dies in der PRIDE- Studie (*ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department*) [45], für BNP in der BASEL-Studie (*B-Type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation*) [46] und einer weiteren großangelegten Multicenterstudie [47] dargestellt werden. Eine Metaanalyse zeigt, dass die B-Typ natriuretischen Peptide sowohl zur Diagnose einer klinischen Herzinsuffizienz als auch zum Screening einer linksventrikulären systolischen Dysfunktion geeignet sind.[48] Neben der Diagnostik haben sich natriuretische Peptide auch in der Risikostratifizierung als hilfreich erwiesen. Eine Metaanalyse von 40 langzeit-prospektiven Studien zeigt, dass ansteigende BNP- und NTpro-BNP-Werte stark assoziiert sind mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. [49] Der Nutzen hinsichtlich der initialen Risikoidentifizierung und Prognose bei Notaufnahmepatienten konnte in der REDHOT Studie (*Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial*) [50] und in der ADHERE Studie (*Acute Decompensated Heart Failure National Registry*) [51] demonstriert werden. Ob die

Marker zusätzlich noch ein sinnvolles Hilfsmittel zur Überwachung und Durchführung der Herzinsuffizienztherapie darstellen, wird kontrovers diskutiert. [52]

MR-proANP ist bei der Diagnose der akuten Herzinsuffizienz bei Patienten mit Dyspnoe gleichwertig zu BNP und könnte möglicherweise einen zusätzlichen klinischen Nutzen haben, wenn die Interpretation von BNP erschwert ist. [53]

Es muss beachtet werden, dass die natriuretischen Peptide renal ausgeschieden werden und somit abhängig sind von der Nierenfunktion. Auch Alter und Gewicht spielen eine Rolle, sodass die Interpretation dieser Laborparameter immer im klinischen Kontext erfolgen sollte.[42] Im Rahmen der Diagnostik gibt es cut-off Werte, die eine Herzinsuffizienz mit größter Wahrscheinlichkeit ausschließen bzw. diagnostizieren können. Innerhalb dieser cut-off Werte existiert jedoch eine Grauzone, die keine zuverlässige Diagnose zulässt.[9] Dies zeigt, dass die natriuretischen Peptide Limitationen haben.

1.3.3 Neuere Biomarker

Neben den natriuretischen Peptiden gibt es eine Reihe weiterer neuer Biomarker in der Erforschung. Angesichts der pathophysiologischen Reichweite der Erkrankung erscheint dabei eventuell auch eine Multimarkerstrategie sinnvoll.[42] Erwähnenswert sind die hochsensitiven Troponine, sST2 (soluble *Suppression of Tumorigenicity 2*), MR-proADM, Copeptin und renale Biomarker, deren genaue Evaluation und Nutzen vor allem auch im Vergleich mit den natriuretischen Peptiden allerdings noch nicht vollständig geklärt ist.[40] Eine Substudie der *Valsartan Heart Failure Trial* mit 1734 ausgewählten Patienten einer Studienpopulation mit symptomatischer Herzinsuffizienz konnte zeigen, dass Growth Differentiation Factor- 15 (GDF-15) sich als unabhängig assoziiert mit der Mortalität erweist - sogar nach Abgleich weiterer klinisch-prognostischer Variablen wie BNP, dem hoch-sensitiven CRP und dem hochsensitiven Troponin T. Dies weist darauf hin, dass GDF-15 eine übergeordnete prognostische Information mit sich bringen könnte. Zusätzlich waren Veränderungen der GDF-15 Werte über 12 Monate unabhängig assoziiert mit dem Risiko eines ersten morbiden Ereignisses und der Mortalität. [54]. Die Stellung des Markers im Rahmen der Diagnostik ist weitgehend unerforscht. Bei Patientenkollektiven mit Dyspnoe oder elektiver Koronarangiographie wird jedoch ein potentieller Nutzen beschrieben.[14, 55] GDF-15 stellt damit im Rahmen der Risikostratifizierung und Prognose der Herzinsuffizienz einen vielversprechenden Marker dar, dessen diagnostische Stellung noch zu eruieren bleibt.

1.4 Growth Differentiation Factor-15

1.4.1 Pathophysiologie

Das Zytokin Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) ist Teil der Transforming Growth Factor β (TGF- β) Superfamilie und wurde zunächst als Macrophage-inhibitory cytokine-1 identifiziert.[56] Weitere Synonyme wie placental TGF- β , placental bone morphogenetic protein, nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene 1 und prostate-derived factor existieren.[57] Die TGF- β Superfamilie umfasst einige Zytokine, die im menschlichen Gewebe eine wesentliche Rolle bei der Homöostase und Adaptation durch Regulierung von Zelltod, -proliferation und -differenzierung spielen. Dabei hat TGF- β eine relevante Bedeutung im Rahmen der Tumorgenese, Angiogenese, Entwicklung, Atherosklerose und bei fibrotischen Erkrankungen.[58] GDF-15 wird als Vorläuferprotein synthetisiert, von dem durch Abspaltung des N-terminalen Endes schließlich ein etwa 25kDa großes, disulfidgebundenes dimeres Protein als aktive Form freigegeben wird.[56, 57] Die genauen Signalmechanismen von GDF-15 sind jedoch weitgehend ungeklärt. Die Zytokine der TGF- β Superfamilie vermitteln ihre Effekte über eine sehr heterogene Gruppe von verschiedenen Rezeptorsubtypen mit zudem spezifischen Eigenschaften für ihre Liganden, sodass es oft schwierig ist, die genauen Signalmechanismen endgültig zu determinieren. Xu et al. konnten eine TGF- β ähnliche Antwort über den Transkriptionsfaktor SMAD2/3 eruieren mit der Hypothese, dass dies zumindest teilweise eine kardioprotektive Wirkung von GDF-15 erklären könnte. [59] Weitere Studien weisen auf eine Beteiligung von PI(3)K-Akt-Bad- und ERK 1/2- Signaltransduktionswegen der zytoprotektiven Effekte von GDF-15 hin.[60] Abbildung 2 zeigt eine Übersicht zu Induktoren und zellulären Quellen von GDF-15 im kardiovaskulären System.

Das Herz reagiert bei akuter Drucküberlastung im Mausversuch gleichermaßen mit GDF-15 Expression, wobei der Marker möglicherweise eine Rolle bei der Langzeitadaptation oder -maladaptation des Herzens spielen könnte. GDF-15 gendefiziente Mäuse reagieren dabei mit stärkerer Hypertrophie und verschlechterter Ventrikelarbeit, suggerierend, dass GDF-15 den Beginn oder die Schwere einer Herzinsuffizienz antagonisieren könnte.[59] Kardiomyozyten exprimieren und sekretieren zudem GDF-15 als Folge von ischämischen Ereignissen oder Reperfusion[61]. Am menschlichen Herzen kann post mortem eine erhöhte GDF-15 Expression nach Myokardinfarkt nachgewiesen werden. Überdies entwickeln GDF-15 gendefiziente Mäuse nach induzierter kardialer Ischämie sowie Reperfusion größere Infarktareale als ihr Wildtyp.[61]

Abb. 2: Induktoren und zelluläre Quellen von GDF-15 im kardiovaskulären System

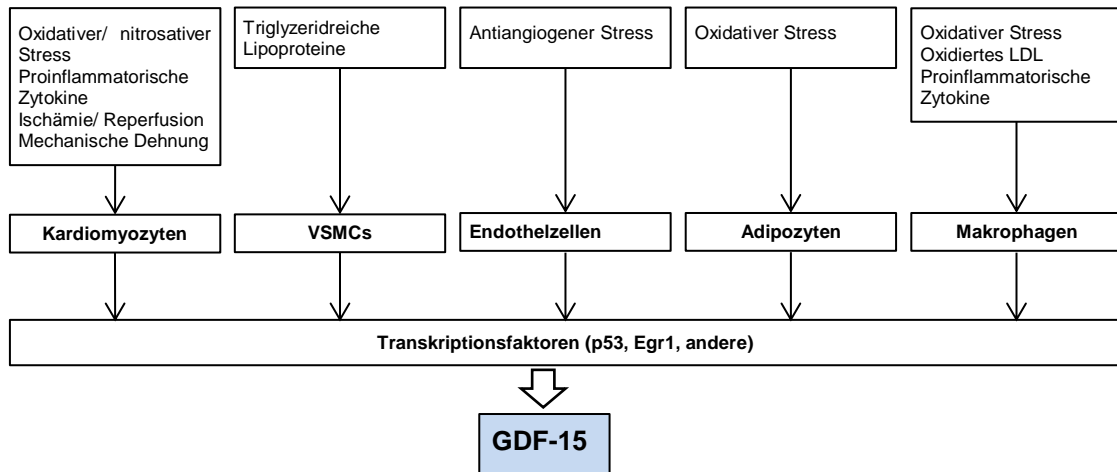


Abb.2 Induktoren und zelluläre Quellen von GDF-15 im kardiovaskulären System. VSMC = Vascular smooth muscle cell; LDL = Low Density Lipoproteins. Modifiziert nach T. Kempf und K.C. Wollert, 2009. [60]

Abb. 3: GDF-15 Werte bei kardiovaskulären Erkrankungen

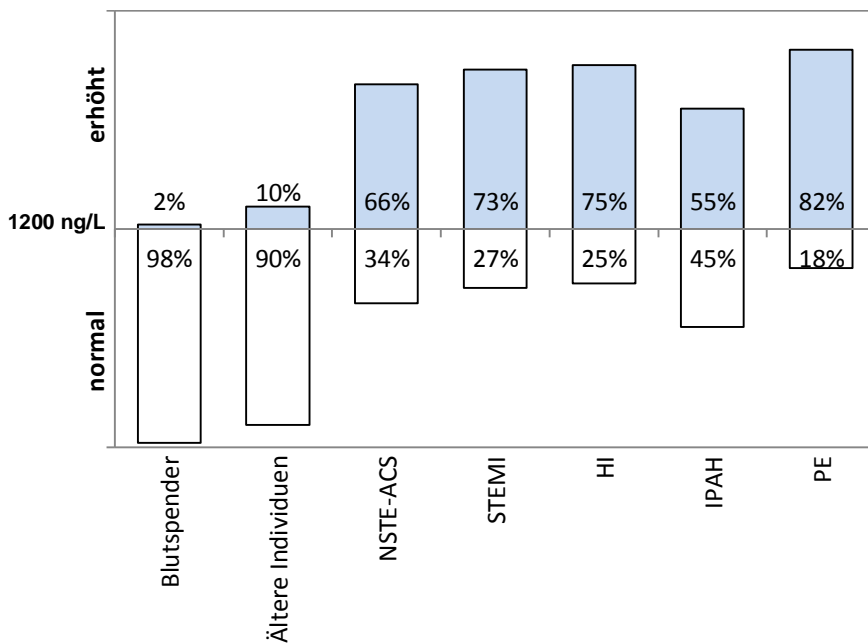


Abb.3 GDF-15 Werte bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. GDF-15 Werte bei anscheinend gesunden Blutspendern (Alter im Median 40 Jahre), älteren Individuen (Alter im Median 65 Jahre), bei Patienten mit NSTEMI (Nicht ST-Streckenhebungs Akutes Koronar-syndrom), STEMI (ST-Strecken-hebungsinfarkt), HI(chronische Herzinsuffizienz), IPAH (idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie) und PE (pulmonale Embolie). Gezeigt ist der Anteil an Patienten ober- und unterhalb des Referenzwertes von 1200ng/L in Prozent. Modifiziert nach T. Kempf und K.C. Wollert, 2009. [60]

Für kardiale Erkrankungen konnten in klinischen Studien bereits Referenzwerte etabliert werden. Die obere Grenze für gesunde, ältere Erwachsene (median 65 Jahre) liegt bei 1200ng/l. In diesem Kollektiv existiert ein zu beachtender Zusammenhang mit Alter, renaler Dysfunktion und Entzündung. [16] Abbildung 3 stellt ausgehend von diesem Referenzwert die Verteilung der GDF-15 Werte von Patienten mit unterschiedlichen kardiovaskulären Erkrankungen dar. Bei

Patienten mit akutem Koronarsyndrom sprechen Werte über 1800ng/l für eine Hochrisikogruppe.[16] Einheitliche Referenzwerte für herzinsuffiziente Patienten konnten sich noch nicht etablieren. Auf die klinische Anwendbarkeit des Markers in Bezug zu kardialen Erkrankungen soll nun im folgenden Kapitel näher eingegangen werden.

1.4.2 GDF-15 bei kardiovaskulären Erkrankungen und dem akuten Koronarsyndrom

Eine epidemiologische Studie von 70-jährigen Teilnehmern mit und ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ergab einen Zusammenhang von GDF-15 und traditionellen Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, Rauchen, BMI, Bauchumfang, Diabetes mellitus sowie laborchemischen Indikatoren wie den Triglyceriden. Nach Abgleich der traditionellen Risikofaktoren war GDF-15 unabhängig assoziiert mit der linksventrikulären Masse und konzentrischer Hypertrophie, einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion, endothelialer Dysfunktion, Plaquebelastung sowie der klinischen Manifestation einer koronaren Gefäßerkrankung und Herzinsuffizienz.[62] Der Zusammenhang von GDF-15 und kardialen Erkrankungen konnte darüber hinaus in einigen Studien durch Vergleich mit anderen Parametern wie einer reduzierten LVEF, koronarer Gefäßerkrankung, NYHA-Klassifikation und natriuretischen Peptiden bestätigt werden.[13, 17, 20, 57] Auch in Bezug zu vaskulären Erkrankungen erwies sich der Marker durch Nachweis seiner Expression in atherosklerotischen Plaques sowie in Relation zu endothelialer Dysfunktion, Plaquebelastung der A. carotis und Intima-Media-Dicke als aussagekräftig. [13, 62, 63] Demnach ist GDF-15 ein Marker sowohl kardialer als auch vaskulärer Erkrankungen.

Da GDF-15 nicht ausschließlich herzspezifisch ist, ist seine Rolle zur Diagnosefindung insbesondere in unselektionierten Patientenkollektiven fraglich. Beim akuten Koronarsyndrom bzw. der myokardialen Ischämie konnte bisher kein Nutzen belegt werden. In einer Studie mit 646 Patienten, die sich mit Brustschmerz in der Notaufnahme vorstellten, liegt die Genauigkeit von GDF-15 zur Diagnose eines akuten Myokardinfarktes deutlich unter der von hochsensitivem Troponin T und BNP. Allerdings zeigt sich, dass GDF-15 hinsichtlich der Mortalität (jeder Ursache) von diesen beiden Markern unabhängig und in der Aussagekraft überlegen ist.[15] Der Nutzen von GDF-15 zur Risikostratifizierung und Prognose koronarer Herzerkrankungen konnte in weiteren Studien belegt werden. Eggers et al. konnten zeigen, dass GDF-15 zur frühen Risikostratifizierung von Brustschmerzpatienten sinnvoll erscheint. Je höher die GDF-15 Level, desto höher das Risiko eines erneutes Infarktes oder eines Todes innerhalb eines Follow-Up von sechs Monaten in einer Studienpopulation von 479 unselektionierten Patienten mit Brustschmerz. GDF-15 erweist sich dabei neben Troponin I auch als starker Indikator des

kombinierten Endpunktes. Zusätzlich identifiziert GDF-15 Patienten, die trotz abnormer Elektrokardiographie und eines erhöhten Troponin I-Wertes ein niedriges Risiko für diese Ereignisse haben.[64] Dies bestätigend zeigte sich GDF-15 als hilfreicher Marker bei der Entscheidung für oder gegen eine invasive Therapie innerhalb der *Fast Revascularization during InStability in Coronary artery disease* (FRISC)- II Studie, einer prospektiven Multicenter Studie mit NSTEMI Patienten. In einem Kollektiv von 2097 Patienten konnten Patienten mit niedrigen GDF-15 Werten (<1200ng/l) hinsichtlich des kombinierten Endpunktes Tod oder erneuter Myokardinfarkt nicht von einer invasiven Therapie profitieren, während hohe Werte (>1800ng/l) den Nutzen der invasiven Therapie bestätigen konnten. Im mittleren Bereich erwies sich eine multivariate Risikoerhebung in Kombination mit Troponin T und Elektrokardiographie als sinnvoll.[20] Wollert et al. konnten 2007 im Rahmen einer Biomarkersubstudie der *Global Utilization of Strategies to Open Occluded Arteries* (GUSTO) IV-Studie zeigen, dass zirkulierende Level von GDF-15 bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungsinfarkt erhöht und unabhängig assoziiert sind mit der 1-Jahres Mortalität. Diesbezüglich schien eine Messung von GDF-15 innerhalb der ersten 24 Stunden am aussagekräftigsten.[16] Ähnliche Ergebnisse konnten auch in einer Substudie der *Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic* (ASSENT) Studie von 741 Patienten mit ST-Hebungsinfarkten dargestellt werden. [18] In beiden Studien enthielt GDF-15 zusätzliche prognostische Information zu den etablierten Biomarkern Troponin T und NT-pro BNP. [16, 18] Zusätzlich konnte eine Studie mit 96 Patienten mit ST-Hebungsinfarkt als kardiovaskuläres Erstereignis mit folgender perkutaner Koronarintervention (PCI) einen Zusammenhang von GDF-15 und dem linksventrikulären Remodeling nach Myokardinfarkt beschreiben. [65] Dies zeigt einen möglichen Pathomechanismus, der die Rolle von GDF-15 beim akuten Koronarsyndrom und der Herzinsuffizienz in einen Zusammenhang bringen könnte.

1.4.3 GDF-15 als Marker zur Herzinsuffizienz

Beim Krankheitsbild der Herzinsuffizienz ist die Rolle von GDF-15 zur Diagnosefindung weitgehend unklar. Studien belegen dabei vor allem einen Nutzen von GDF-15 zur Identifizierung von Patienten mit Herzinsuffizienz bei erhaltener Ejektionsfraktion.[55, 66-68] Innerhalb der DIAST-CHF Beobachtungsstudie mit ambulant (durch Hausärzte) rekrutierten Patienten, die eine bekannte chronische Herzinsuffizienz oder positive Framingham-Kriterien aufwiesen, wurde eine Subgruppe von 228 Patienten untersucht. Ein Vergleich der Patienten mit eingeschränkter LVEF und systolischer Herzinsuffizienz mit Patienten, die eine normale LVEF,

aber eine diastolische Dysfunktion haben, zeigt, dass GDF-15 in der Diagnosefindung gleichwertig zu NT-proBNP zu sein scheint. Die Kombination beider Marker erweist sich besser als die jeweilige Diagnose mit nur einem Biomarker. GDF-15 korreliert dabei mit der diastolischen Funktion in der Echokardiographie, mit der Laufstrecke und Lebensqualität.[68] Dinh et al. konnten dies in einem Kollektiv von 119 Patienten mit elektiver Koronarangiographie bestätigen. GDF-15 Werte waren dabei bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener LVEF erhöht und konnten zwischen normaler diastolischer Funktion und einer milden linksventrikulären diastolischen Dysfunktion differenzieren, auch unter Kenntnis der Koronarmorphologie und des Glukosestoffwechsels.[55] In einer unselektionierten Kohorte mit 124 Patienten, die unter Dyspnoe leiden, zeigte ein Vergleich der Gruppen von kardialer versus nicht kardialer Dyspnoe, dass GDF-15 in der Differentialdiagnose hochspezifisch (89,3%) und hochsensitiv (100%) ist. [14] Anzumerken sind bei dieser Studie jedoch die zahlreichen Ausschlusskriterien, unter anderem ein behandelter Diabetes mellitus sowie behandelte chronische respiratorische Erkrankungen, die in einem Kollektiv von herzinsuffizienten Patienten häufig sind und somit die allgemeine Anwendbarkeit der Studienergebnisse stark einschränken.

Zur Risikostratifizierung und Prognose gibt es einige Studien, die den Nutzen von GDF-15 evaluieren. In der bereits erwähnten Substudie der *Valsartan Heart Failure Trial* war das Risiko eines Eintreffens des kombinierten Endpunktes Mortalität und erstes morbides Ereignis (Tod, Reanimation, Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz oder intravenöse Therapie mit Inotropika oder Vasodilatoren ≥ 4 h ohne Hospitalisierung) umso ungünstiger, je höher die GDF-15 Werte waren. Dabei war die Aussagekraft ähnlich der von BNP. Interessanterweise fielen über einen Zeitraum von 12 Monaten die Werte von BNP unter der Einnahme von Valsartan, während die GDF-15 Werte stiegen. Dieser Anstieg war unabhängig assoziiert mit einer Verschlechterung der Nierenfunktion sowie einem Anstieg inflammatorischer und kardialer Biomarker (Harnsäure, BNP, hs-TnT). Die Autoren folgern, dass GDF-15 pathophysiologische Prozesse hinsichtlich Progression und Prognose der Herzinsuffizienz darstellt, die möglicherweise unabhängig von therapeutischen Maßnahmen wie der Einnahme von Valsartan sind.[54] Bei 158 herzinsuffizienten Patienten einer klinischen Beobachtungsstudie, die eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erhielten, zeigte sich GDF-15 als sinnvoller Parameter zur Risikostratifizierung vor Intervention. In dieser Studie waren die primären Endpunkte die kardiovaskuläre Mortalität sowie eine ungeplante Hospitalisierung infolge der Herzinsuffizienz. Als verbessertes Outcome wurde hier das 1-Jahres Überleben ohne Hospitalisierung, eine Verbesserung der NYHA-Klasse oder der Laufstrecke definiert. GDF-15

Werte über 2720ng/l waren dabei stark assoziiert mit einem höheren Risiko kardiovaskulärer Mortalität und Hospitalisierung sowie der Gesamtmortalität. Der prädiktive Wert dieser Analysen wurde durch die Kombination mit NT-pro-BNP noch verstärkt. Diese Kombination scheint also geeignet zu sein, vor Implantation eines Herzschrittmachers eine Hochrisikogruppe zu identifizieren. Die Kombination von GDF-15 und NT-proBNP könnte dabei helfen, Patienten mit Ansprechen auf die Therapie zu identifizieren.[69] In einer Kohorte jüngerer Patienten mit operierten, kongenitalen Herzfehlern eignet sich GDF-15 ebenfalls zur Risikostratifizierung einer sich entwickelnden Herzinsuffizienz dieser prädisponierten Patienten, sogar wenn sie asymptomatisch sind.[19] Kempf et al. untersuchen in einer Multicenterstudie mit 455 Patienten mit einer durchschnittlichen LVEF von 32% den primären Endpunkt Tod jeder Ursache über einen Follow-Up Zeitraum von 40 Monaten im Median. Dabei erweisen sich GDF-15 Level über 2000ng/l deutlich assoziiert mit einer erhöhten Mortalität. Zudem beinhaltet GDF-15 zusätzliche prognostische Information zu den bereits etablierten Risikomarkern der NYHA Klassifikation und LVEF und steht in Bezug zu Alter, eingeschränkter Nierenfunktion, Harnsäure, NT-proBNP und Hypertrophie. Insgesamt scheint der Marker damit verschiedene klinische sowie biochemische Indikatoren einer schlechten Prognose bei chronischer Herzinsuffizienz zu integrieren.[17] Die Framingham Herzstudie untersuchte den prognostischen Wert eines Multimarkeransatzes mit GDF-15, ST2, hsTnI, BNP und hsCRP bei 3428 ambulanten, selbständig lebenden, älteren Individuen. GDF-15 Konzentrationen zeigten sich dabei stark assoziiert mit den Risiken Tod und Herzinsuffizienz. Zum Endpunkt Tod war die Assoziation von GDF-15 im Vergleich mit den anderen Biomarkern besonders hoch, jedoch erwies sich das Multimarkermodell als noch geeigneter.[70]

Die Studien belegen hinsichtlich Prognose und Risikostratifizierung der Herzinsuffizienz einen potentiellen Nutzen von GDF-15. Ob die Kombination von GDF-15 mit den natriuretischen Peptiden diesbezüglich als Multimarkerstrategie über zusätzliche Informationen verfügt, ist bisher kontrovers diskutiert.[17, 54, 69] Der diagnostische Nutzen ist zurzeit weitgehend unklar.

1.5 Ziel der Arbeit

In Notaufnahmen zeigt sich, dass das Leitsymptom Luftnot nicht nur häufig, sondern auch mit einer schlechten Prognose assoziiert ist.[22] Gerade bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist dabei eine frühzeitige Diagnose und die Einleitung kausaler sowie weiterführender Behandlungen wesentlich, um einem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken.[5, 33] Eine gute

Einteilung dieser Akutpatienten in Notaufnahmen wäre daher wünschenswert, um ein adäquates Patientenmanagement gewährleisten zu können.

Die natriuretischen Peptide sind etablierte Biomarker zur wahrscheinlichen Diagnose oder zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz. Auch im Rahmen der Risikostratifizierung und Prognose erweisen sie sich als hilfreich. Die Interpretation der Marker bei Vorhandensein von Komorbiditäten ist jedoch erschwert. Grauzonenbereiche innerhalb der Cut-off Werte limitieren zudem die diagnostische Anwendbarkeit. [9, 11]

Das Zytokin Growth Differentiation Factor-15, ein Mitglied der TGF- β Superfamilie und ursprünglich identifiziert in aktivierten Makrophagen, ist eng mit der kardialen und vaskulären Dysfunktion sowie Erkrankung assoziiert.[13, 56] Die Rolle von GDF-15 in der Diagnostik kardialer Erkrankungen in unselektionierten Patientenpopulationen ist weitgehend ungeklärt. Beim akuten Koronarsyndrom hilft GDF-15, Hochrisikopatienten zu identifizieren, und erscheint als sinnvoller Parameter zur Prognose. [13] Bei Patienten mit Herzinsuffizienz sind zirkulierende GDF-15 Level signifikant erhöht, sowohl bei Patienten mit erhaltener als auch mit reduzierter linksventrikulärer Funktion. GDF-15 erscheint dabei als potentieller Marker zur Risikostratifizierung. Überdies liefert der Marker auch unter Berücksichtigung etablierter klinischer und laborchemischer Indikatoren weitreichende Informationen zur Prognose. Die bisherigen Studien untersuchten dabei vorwiegend ambulante oder elektive Patientenkollektive mit chronischer Herzinsuffizienz.

In dieser Arbeit soll evaluiert werden, inwiefern sich GDF-15 als Biomarker zur initialen diagnostischen Abklärung sowie Risikostratifizierung und Prognoseeinschätzung von unselektionierten Akutpatienten mit Dyspnoe in der Notaufnahme eignet. Im Hinblick auf die Anwendbarkeit des Markers bei kardiovaskulären Erkrankungen allgemein gilt es ebenfalls, die Aussagekraft des Markers in einer nicht selektionierten Kohorte zu überprüfen. Dabei soll GDF-15 isoliert sowie in Kombination mit den natriuretischen Peptiden untersucht werden.

2 Studienpopulation, Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Biomarker in Cardiology (BIC)-2 Studie ist eine prospektive klinische Studie, die an zwei Zentren der Charité Universitätsmedizin Berlin, dem Campus Charité Virchow Klinikum und Campus Charité Mitte, im Zeitraum von 02/2008 bis 08/2010 durchgeführt wurde. Ziel der Studie war es, eine Biomaterialdatenbank von Patienten einer internistischen Notaufnahme mit den kardialen Leitsymptomen Luftnot und Brustschmerz zu erstellen. Diese Ressourcen geben die Möglichkeit, gezielt neuere, für die Kardiologie relevante Biomarker zu identifizieren und zu evaluieren. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité Campus Virchowklinikum genehmigt (Antragsnummer EA2/030/07) und unterliegt den Kriterien der Deklaration nach Helsinki von 1996. Sie wurde nach der Leitlinie zur guten klinischen Praxis gemäß der Harmonisierten ICH-Leitlinie für die EU, Japan und die USA durchgeführt.

2.2 Studienkollektiv

Für die Analyse dieser Arbeit wurde das Kollektiv der Dyspnoepatienten aus der BIC-2 Studie untersucht. Insgesamt wurden 537 Patienten mit Brustschmerz (n= 232) und Luftnot (n= 305) in diese Studie eingeschlossen. Von den Dyspnoepatienten sind 62% männlich, das Alter beträgt im Median 67 Jahre. Die Patienten wurden nach Eintreffen in der Notaufnahme bei Angabe der kardialen Leitsymptome von Ärzten, Pflegepersonal oder dem Studienteam identifiziert und nach Einwilligung sowie Prüfen der Ein- und Ausschlusskriterien (Tab. 2) durch einen Studienarzt in die Studie eingeschlossen. Abbruchkriterien waren eine mangelnde Kooperation, ein Nichtgelingen der Blutentnahme oder die Rücknahme der Einwilligung durch den Patienten.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Volljährige, einwilligungsfähige Patienten Leitsymptome Akute Luftnot oder akuter Brustschmerz	Rücknahme der Einwilligung Anämie < 10g/dl Lebenserwartung voraussichtlich < 6 Monate Schockzustand oder anderes akutes Krankheitsbild Minderjährigkeit Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung

Tab. 2 Ein- und Ausschlusskriterien der BIC-2 Studie

2.3 Studienablauf

2.3.1 Patienteneinschluss, Basisdaten und Zusatzuntersuchungen

Nach schriftlicher Einwilligung und Aufklärung über die Studienbedingungen erfolgte eine körperliche Untersuchung mit Erhebung von Blutdruck, Herzfrequenz, Größe, Gewicht, Temperatur und Atemfrequenz. Diese Daten konnten ggf. auch der Patientenakte entnommen werden. Anamnestisch wurden aktuelle Beschwerden und Symptome, Risikofaktoren, Vorerkrankungen, Vorbefunde sowie die aktuelle Medikation erhoben. Familienanamnestisch wurde ein Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr als positiv gewertet. Alle Patienten erhielten ein 12-Kanal EKG sowie eine Routineblutuntersuchung.

Bei den Dyspnoepatienten wurde im Rahmen dieser Blutuntersuchung eine Rückstellprobe von ca. 35ml in Lithium Heparin Gel-, EDTA Gel-, EDTA-, Citrat-, Serum Gel- und Serumröhrchen für die Studie verwendet. Die Blutentnahme musste innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme erfolgen.

Einige Patienten erhielten in der Notaufnahme oder nach stationärer Aufnahme weitere relevante Untersuchungen. Diese Daten wurden dem elektronischen Datenerfassungssystem der Charité Universitätsmedizin Berlin bzw. den Entlassungsbriefen externer Krankenhäuser entnommen. Erfasst wurden Befunde des Röntgen-Thorax, der Elektrokardiographie und der Koronarangiographie bzw. PCI.

2.3.2 Follow-Up

Drei Monate nach Aufnahme in die Studie erfolgte ein telefonisches Follow-Up mit Dokumentation der Variablen Tod und Rehospitalisierung kardialer Ursache. Bei Patienten mit Rehospitalisierung wurden zusätzlich die Entlassungsbriefe der Krankenhausaufenthalte analysiert. 13 Patienten waren nicht erreichbar und sind somit im Follow-Up nicht erfasst.

2.3.3 Dokumentation und Monitoring

Alle Daten wurden in einer elektronischen Case report form (eCrf) zur Auswertung dokumentiert. Die Diagnosen wurden leitliniengerecht dem Goldstandard entsprechend durch einen studienunabhängigen Kardiologen gestellt. Dabei wurde jedem Patienten eine Hauptdiagnose zugeordnet.

Von 04/2010 bis X/2010 erfolgte ein externes Monitoring durch die Firma Mercura, Institut für medizinische Forschung. Bei allen 537 Patienten wurden die Basisparameter mit Einverständniserklärung, Ein- und Ausschlusskriterien, Leitsymptomzuordnung, Zeitrahmen des Follow-Up sowie die Endpunkte Rehospitalisierung und Tod hinsichtlich Vorhandensein und

Richtigkeit überprüft. Bei insgesamt 25 zufällig ausgewählten Patienten erfolgte zusätzlich die vollständige Überprüfung aller Parameter.

2.4 Bestimmung der Biomarker

2.4.1 Materialgewinnung

Wir untersuchten die Blutproben von den 305 Dyspnoepatienten der BIC-2 Studie. Die für die Analyse benötigten EDTA-Plasmaproben wurden nach der Blutentnahme im Kältegekkissen gekühlt sowie innerhalb von zwei Stunden für 10min bei 3000G zentrifugiert und in 500µl Aliquots pipettiert. Im Anschluss wurden die Proben bei -20°C tiefgekühlt. Nach maximal einer Woche erfolgte der Transport in das Zentrallabor der Charité Campus Virchow Klinikum zur Lagerung in Kryoboxen bei -80 °C.

2.4.2 Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay

Die Messung der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Biomarker BNP und GDF-15 basiert auf einem Zwei-Schritt- Immunoassay unter Verwendung der Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay (CMIA) Technologie. Bei dem Verfahren wird das im Probenmaterial enthaltene Analyt an antikörperbeschichtete Mikropartikel gebunden und im Anschluss durch einen weiteren Konjugatantikörper markiert. Durch Auslösen einer chemilumineszenten Reaktion kann das Analyt schließlich quantifiziert werden. Dabei wird durch einen chemischen Prozess elektromagnetische Strahlung im Bereich des sichtbaren Lichts emittiert. [71]

2.4.3 GDF-15 Bestimmung

Die Messung von GDF-15 erfolgte mit einem Prototyp ARCHITEKT Immunoassay der Firma Abbott (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, U.S.A.).

2.4.3.1 Assay Komponenten

Für den Prototyp ARCHITEKT Immunoassay zur Messung von GDF-15 wurden nach Empfehlung des Herstellers EDTA Plasma oder Serumproben verwendet. Weiterhin wurden folgende Reagenzien benötigt:

Mikropartikel: Anti- GDF-15 (Maus, monoklonal) beschichtete Mikropartikel in TRIS Puffer mit Proteinstabilisator (Rind). Konservierungsmittel: ProClin[®] 300

Konjugat: Anti-GDF-15 (Maus, monoklonal) Akridinium beschichtetes Konjugat in MES Puffer mit Proteinstabilisator (Rind). Konservierungsmittel: ProClin[®] 300

Pre- Triggerlösung: Pretriggerlösung enthält 1,32% Wasserstoffperoxid (pH 2,1)

Triggerlösung: Triggerlösung enthält 0,35mol/l Natriumhydroxid

Waschpuffer: Waschpuffer enthält phosphatgepufferte Kochsalzlösung mit antimikrobiellen Konservierungsmitteln.

2.4.3.2 Ablauf der Reaktion

Im ersten Schritt werden die Probe und Anti-GDF-15 Antikörper- beschichtete paramagnetische Mikropartikel vermischt. Das in der Probe vorhandene GDF-15 bindet nun an die beschichteten Mikropartikel. Nach Inkubation und Waschen wird Anti-GDF-15 Acridinium markiertes Konjugat hinzugefügt. Nach weiterer Inkubation und einem Waschgang werden Pre- Trigger- und Triggerlösungen dem Reaktionsgemisch hinzugefügt. Die Pre-Trigger Lösung dient zur Lösung des Tracers/Konjugats von den Mikropartikeln sowie zur Signalverstärkung. Die Triggerlösung erzeugt das alkalische Milieu für die Lichtreaktion. Die daraus resultierende chemilumineszente Reaktion wird in relativen Lichteinheiten (RLE) gemessen. Der schematische Ablauf ist in Abbildung 4 dargestellt. Zur optischen Messung werden die freiwerdenden Photonen bei einer Wellenlänge von 430nm gebündelt und über eine Lichtröhre zu einem Photomultiplier weitergeleitet. Nach Datentransfer zu einem Rechner wird die Summe der Signale über einen definierten Zeitraum in relativen Lichteinheiten angegeben. Zur Endmessung wird dabei die Hintergrundintensität vom Messwert subtrahiert. Die optische Messung ist schematisch in Abbildung 5 dargestellt.[72]

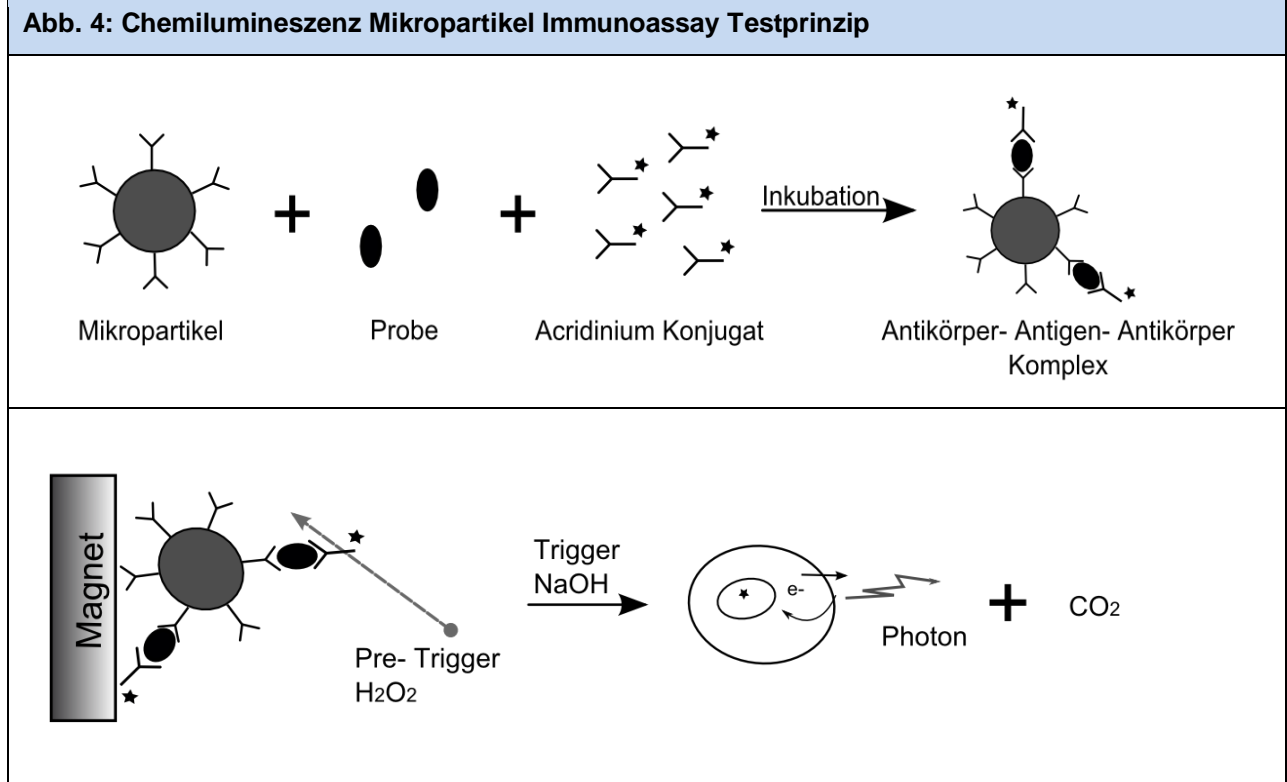


Abb. 4 Abbott Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay Testprinzip (modifiziert nach Abbott Architect "Systemtraining 2009 Architect i2000/SR"[72])

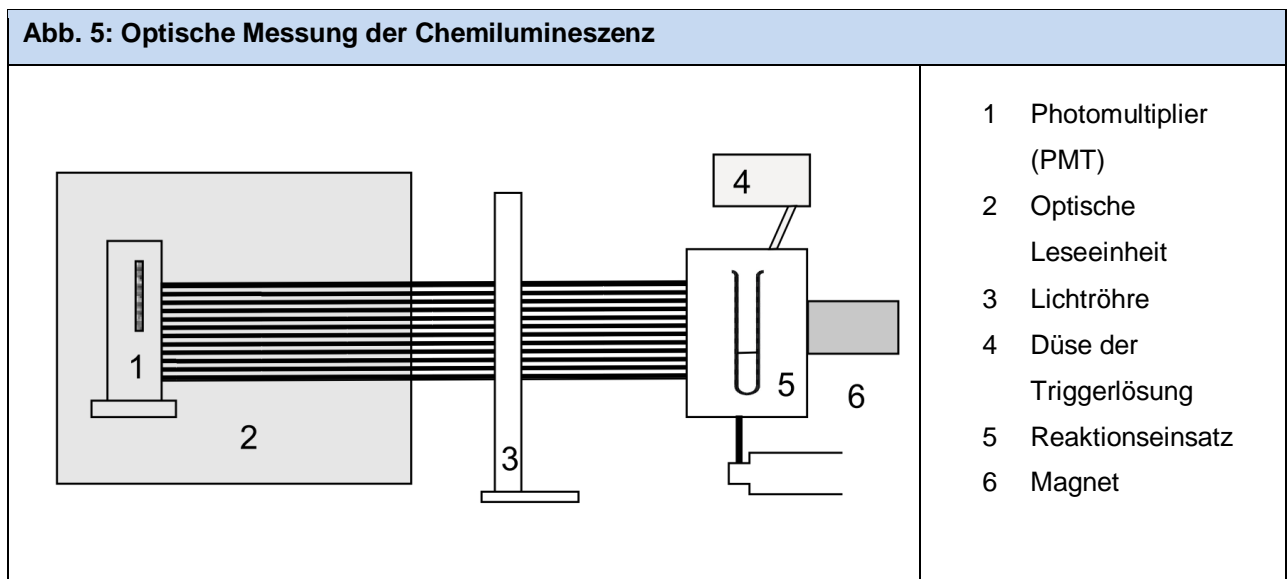


Abb. 5 Abbott Optische Messung beim Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay (modifiziert nach Abbott Architect "Systemtraining 2009 Architect i2000/SR"[72])

2.4.3.3 Bestimmung von GDF-15 und Cut-Off Werte

Zwischen der Menge an GDF-15 in der Probe und den durch das ARCHITECT-System gemessenen RLEs besteht ein direkter Zusammenhang. Mit den Kalibratoren bekannter GDF-15 Konzentrationen wird eine Standardkurve erstellt. Anhand dieser Kurve kann die GDF-15 Konzentration der Probe festgestellt werden. Die Genauigkeit des Tests liegt laut Hersteller bei einem Variationskoeffizienten von 1,8% - 3,0% bei Kontrollkonzentrationen von 500 - 25.000 pg/ml. Die Reichweite des Assays lag zwischen 5 bis 50000 pg/ml mit einer unteren Bestimmungsgrenze von 5 pg/ml. Die Intraassaygenauigkeit war 1,6% bis 4,4%, die Interassaygenauigkeit 1,8% bis 4,6%.

Die laut Studienlage bisher evaluierten Cut-Off Werte basieren größtenteils auf einem Immunradiometrischen Sandwich Assay. Schaub et al. [15] konnten zeigen, dass beide Methoden nach Standardisierung vergleichbare Ergebnisse zeigen. Für scheinbar gesunde ältere Individuen gilt ein Cut-Off von 1200ng/l.

2.4.4 BNP Bestimmung

Die Probenanalyse zur Messung von BNP erfolgte mit dem ARCHITECT Immunoassay der Firma Abbott (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, U.S.A.). Dieses Messverfahren basiert ebenfalls auf der CMIA-Technologie und dient zur quantitativen Bestimmung von B-Typ natriuretischem Peptid in humanem EDTA-Plasma. Dabei wurden Anti-BNP (Maus, monoklonal) beschichtete Mikropartikel und Anti-BNP (Maus, monoklonal) Akridinium-markierte Konjugate verwendet.

Der Cut-off zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz für Patienten mit akutem Symptombeginn liegt bei <100pg/ml für BNP (ESC Leitlinien 2012). Für die vorliegende Analyse wurde ein BNP Wert >500pg/ml zur wahrscheinlichen Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz gewählt [46, 73]. Werte zwischen >100pg/ml und <500pg/ml liegen im BNP- Graubereich.

Laut Angaben des Herstellers hat der ARCHITECT BNP Assay ein Konfidenzintervall größer 95% mit einer Ungenauigkeit von $\leq 12\%$ des gesamten Variationskoeffizienten.

2.5 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse der vorliegenden Arbeit wurde die Software Statistical Package for Social Science (SPSS) verwendet.

Die Basischarakteristika werden als Anzahl oder Prozent angegeben. Metrische Daten wurden als Median mit 25. und 75. Perzentile dargestellt. Zum Vergleich nominaler oder ordinaler Daten wurde

der Chi-Quadrat Test verwendet. Bei metrischen Daten wurde die Signifikanz mit dem Mann-Whitney Test berechnet. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde dabei als statistisch signifikant angesehen. Die graphische Darstellung der Daten erfolgte mithilfe von Boxplots. Innerhalb des Boxplot liegen die mittleren 50% der Daten. Die Länge der Whisker liegt dabei maximal beim 1,5-fachen Interquartilabstand. Die Ausreißer werden im 1,5- bis 3-fachen des Interquartilabstandes als milde ($^{\circ}$) und über dem 3-fachen des Interquartilabstandes als extreme (*) Ausreißer dargestellt. Zur Darstellung der diagnostischen und prognostischen Sensitivität und Spezifität der Biomarker GDF-15 und BNP wurden Kreuztabellen erstellt und die entsprechenden Werte berechnet. Zur graphischen Darstellung wurden Receiver Operating Characteristics (ROC) erstellt und die Area under the curve (AUC) angegeben. Die Kaplan Meier Methode wurde verwendet, um den zeitlichen Ablauf des Eintretens der Endpunkte Tod und Rehospitalisierung in Relation zu den GDF-15 Risikogruppen darzustellen. Zur Adjustierung der Ergebnisse für mögliche Confounder wurde eine logistische Regressionsanalyse angewandt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation und Basisdaten

3.1.1 Patientencharakteristika

In der folgenden Analyse werden die Daten von 305 Patienten, die sich mit dem Leitsymptom Luftnot in einer Notaufnahme vorstellten, untersucht. Dabei wird das Patientenkollektiv in zwei Subgruppen unterteilt: Patienten mit akuter Herzinsuffizienz als Haupt- oder Nebendiagnose (AHF, n = 57) und Patienten ohne akute Herzinsuffizienz (kein AHF, n = 248).

Das Patientenkollektiv besteht aus 189 männlichen (62%) und 116 weiblichen (38%) Individuen mit einem medianen Alter von 67 (58-74) Jahren. Die Subgruppe der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz ist dabei 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) sowie der Killip-Klassifikation (p = <0,0001) zugeordnet werden. Zu den am häufigsten vorhandenen kardialen Risikofaktoren im Gesamtkollektiv gehören der Hypertonus (69%) und die Hyperlipidämie (46%).(Tab.3) Bei 15,7% der Patienten wurde die Hauptdiagnose akute Herzinsuffizienz gestellt, gefolgt von respiratorischen und kardiovaskulären Erkrankungen wie COPD/ Asthma (13,8%), nicht kardialer Brustschmerz (10,2%), instabile Angina Pectoris (9,8%) und arterielle Hypertension (9,5%). (Tab.4) Patienten mit akuter Herzinsuffizienz hatten häufiger einen Diabetes mellitus (46%) und eine koronare Herzkrankheit (59%) in der Anamnese als Patienten ohne akute Herzinsuffizienz (p = 0,001) (Tab. 3). In der Hausmedikation bei Aufnahme gab es bei dieser Patientengruppe häufiger Medikamente zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen wie Betablocker (p = 0,004), Thiazide (p = 0,007), Schleifendiuretika (p = 0,009), Aldosteronantagonisten (p = 0,000) und Herzglykoside (p = 0,011) (Tab.5). Die Nierenfunktion war mit einer GFR von 59 (Median) im Kollektiv der Patienten mit akuter Herzinsuffizienz stärker eingeschränkt (p = 0,000) (Tab. 3). Insgesamt erfolgte bei 33% der Patienten eine stationäre Aufnahme. Im dreimonatigen Follow-Up lag die Mortalität aller Patienten bei 7% und die Rehospitalisierung kardialer Ursache bei 21%. 13 Patienten sind dabei nicht im Follow-Up erfasst. Die Diagnose akute Herzinsuffizienz führte seltener zu einer stationären Aufnahme (12%), es erfolgte jedoch häufiger eine Rehospitalisierung kardialer Ursache (36%). Weitere Patientencharakteristika sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tab. 3: Patientencharakteristika				
	Alle Patienten (n=305)	AHF (n=57)	kein AHF (n=248)	p-Wert
Geschlecht männlich [71]	62	74	59	0,043
Alter {Jahre}*	67 (58-74)	69 (65-77)	66 (57-74)	0,013
BMI {kg/m ² }*	27 (24-31)	28 (25-31)	27 (24-31)	0,342
Herzfrequenz {min ⁻¹ }*	86 (73-107)	93 (72-118)	85 (73-105)	0,256
Atemfrequenz {min ⁻¹ }*	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
Risikofaktoren				
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
Laborchemische Parameter				
GFR (Cockcroft- Gault)	74 (55-100)	59 (42-76)	77 (58-107)	0,000
Kreatinin {mg/dl}*	1,0 (0,8-1,3)	1,3 (1,0-1,7)	1 (0,8-1,2)	0,000
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
Endpunkte				
Tod { % }	7	6	9	0,470
Rehospitalisierung { % }	21	36	18	0,003
Stationäre Aufnahme { % }	33	12	38	0,000

Tab. 3 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 mit 25. und 75. Perzentile.

Tab. 4: Hauptdiagnosen			
	Alle Patienten (n=305)	AHF (n=57)	kein AHF (n=248)
Akute Herzinsuffizienz { % }	15,7	82,5	0,4
Instabile Angina Pectoris { % }	9,8	1,8	11,7
STEMI { % }	1,3		1,6
NSTEMI { % }	8,2	8,8	8,1
Chronische Herzinsuffizienz { % }	1,6		2
Andere kardiale Ursachen { % }	3,6		4,4
Vorhofflimmern { % }	7,9	1,8	9,3
Lungenarterienembolie { % }	3,3		4,0
COPD / Asthma { % }	13,8		16,9
Arterielle Hypertension { % }	9,5	3,5	10,9
Pneumonie { % }	7,5	1,8	8,9
Nicht-kardialer Brustschmerz { % }	10,2		12,5
Ausschluss Myokardinfarkt { % }	2,6		3,2
Andere Ursachen { % }	4,9		6

Tab. 4 Hauptdiagnosen. STEMI= ST- Hebungsinfarkt; NSTEMI= Nicht ST- Hebungsinfarkt, COPD= Chronic obstructive pulmonary disease; AHF= Akute Herzinsuffizienz als Haupt- oder Nebendiagnose

Tab. 5: Medikamente				
	Alle Patienten (n=305)	AHF (n=57)	kein AHF (n=248)	p-Wert
ACE- Hemmer { % }	47,5	45,6	48,0	0,944
AT Rezeptorantagonisten { % }	15,4	17,5	14,9	0,885
Betablocker { % }	52,6	71,9	48,2	0,004
Thiazide { % }	27,3	43,9	23,5	0,007
Schleifendiuretika { % }	27,6	43,9	23,9	0,009
Aldosteronantagonisten { % }	7,5	21,1	4,4	0,000
Herzglykoside { % }	7,9	17,5	5,7	0,011
ASS { % }	40,0	43,9	39,1	0,599
Statine { % }	38,3	38,6	38,3	0,683

Tab. 5 Hausmedikation der Patienten bei Aufnahme.

3.1.2 Klinische Untersuchung

Die Befunde der klinischen Untersuchung sind in Tabelle 6 dargestellt. Bei 99% der Patienten wurde ein 12-Kanal Elektrokardiogramm durchgeführt. Patienten mit akuter Herzinsuffizienz hatten dabei häufiger Vorhofflimmern, einen Schrittmacher sowie Leitungsstörungen. Eine transthorakale Echokardiographie wurde bei 43,2% der Patienten durchgeführt. Die mediane LVEF betrug dabei 55%, wobei sie sich im Patientenkollektiv mit akuter Herzinsuffizienz mit 35% erniedrigt zeigte. Weiterhin zeigte sich bei 62% der Patienten eine diastolische Dysfunktion. (Tab.7) Bei 181 Patienten (59,3%) erfolgte nach Aufnahme in die Notaufnahme ein Röntgen des Thorax. Bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz waren die Kardiomegalie (66%) und die Lungenstauung (68%) die häufigsten Befunde. (Tab.7) Eine Koronarangiographie erhielten 28,9% der Patienten, wobei bei 14,8% der Fälle eine perkutane Koronarintervention durchgeführt wurde.

Tab. 6: Befunde der klinischen Untersuchung				
	Alle Patienten (n=305)	AHF (n=57)	kein AHF (n=248)	p-Wert
Belastungsdyspnoe { % }	94	100	93	0,125
Ruhedyspnoe { % }	54	61	52	0,420
Periphere Ödeme { % }	25	46	20	0,000
Jugularvenenstauung { % }	3	11	1	0,001
Feuchte Rasselgeräusche { % }	20	46	14	0,000

Tab. 6 Befunde der klinischen Untersuchung bei Aufnahme.

Tab. 7: Befunde der weiterführenden Diagnostik					
	Alle Patienten (n=305)	AHF (n=57)	kein AHF (n=248)	p-Wert	
Echokardiographie					
LVEF { % }*	55 (35- 65)	35 (20- 50)	55 (49-65)	0,000	
Diastolische Dysfunktion { % }	62	69	60	0,506	
RV Funktion n/e { % }	74/ 23	60/ 37	79/ 17	0,044	
MI (keine; I; II; III; IV) { % }	24; 40; 29; 5; 2	3; 37; 42; 13; 3	33; 41; 23; 1; 1	0,000	
MS (keine; I; II; III; IV) { % }	93; 3; 2; 1; -	97; -; -; -; -	90; 4; 3; 1; -	0,436	
AI (keine; I; II; III; IV) { % }	57; 36; 3; 2; -	58; 32; 3; 3; -	57; 38; 3; 1; -	0,572	
AS (keine; I; II; III; IV) { % }	86; 6; 6; -; 1	84; 8; 5; -; -	86; 5; 6; -; 1	0,874	
TI (keine; I; II; III; IV) { % }	32; 42; 21; 2; -	16; 37; 45; -; -	39; 44; 12; 3; -	0,000	
RV Dilatation { % }	29	53	19	0,001	
Perikarderguss { % }	3	4	3	0,001	
Röntgen-Thorax					
Lungenstauung { % }	34,6	68	24	0,000	
Lungenödem { % }	5,2	17	1	0,000	
Pleuraerguss { % }	23	43	17	0,002	
Kardiomegalie { % }	42,9	66	35	0,001	
Infiltrate { % }	26,7	36	24	0,290	
Elektrokardiographie					
Rhythmus	Sinusrhythmus { % }	73,5	49,1	79,2	0,000
	Vorhofflimmern { % }	19,9	38,6	15,5	0,000
	Schrittmacher { % }	4,3	8,8	3,3	0,000
	Andere { % }	2,3	3,5	2,0	0,000
Leitungs- / Erregungs- rückbildungsstörungen	AV- Block { % }	6,6	10,5	5,7	0,390
	LBBB { % }	8,3	22,8	4,9	0,000
	RBBB { % }	5,3	12,3	3,7	0,009
	ST- Hebung { % }	4,3	5,3	4,0	0,867
	ST- Senkung { % }	8,3	14,0	6,9	0,156
	Andere Pathologien { % }	48,2	73,7	42,3	0,000

Tab. 7 Befunde der weiterführenden Diagnostik bei Aufnahme. LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RV = rechter Ventrikel; n/e = normal/ eingeschränkt; MI = Mitralklappeninsuffizienz; MS = Mitralklappenstenose; AI = Aortenklappeninsuffizienz; AS = Aortenklappenstenose; TI = Trikuspidalklappeninsuffizienz. SR = Sinusrhythmus, VHF = Vorhofflimmern, SM = Schrittmacher; LBBB = Linksschenkelblock; RBBB = Rechtsschenkelblock; ST-Hebung und -Senkung in mind. 2 aufeinanderfolgenden Ableitungen (>0,05mV); Erfasst wurden n = 131 Patienten, die eine echokardiographische Untersuchung erhielten (AHF n = 37; kein AHF n = 94) und n = 181 Patienten mit Röntgen-Thorax (AHF n = 44; kein AHF n = 137). * Daten als Median mit 25. und 75. Perzentile.

3.2 Biomarker

Es wurden die Biomarker GDF-15 und BNP bei 305 Patienten bestimmt. Patienten mit akuter Herzinsuffizienz weisen dabei signifikant erhöhte Werte von GDF-15 und BNP auf. (Tab.8)

Tab. 8: GDF-15 und BNP Werte im Patientenkollektiv				
	Alle Patienten (n=305)	AHF (n=57)	kein AHF (n=248)	p-Wert
GDF-15 (pg/ml)*	1488 (825- 2959)	2760 (1753- 6772)	1284 (747- 2626)	0,000
BNP (pg/ml)*	139 (43- 571)	826 (329- 1847)	94 (37-252)	0,000

Tab. 8. GDF-15 und BNP Werte zur Diagnose der akuten Herzinsuffizienz als Haupt- oder Nebendiagnose. * Daten als Median mit 25. und 75. Perzentile.

3.2.1 Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz

3.2.1.1 GDF-15 und BNP in Relation zur Hauptdiagnose

Im Folgenden werden die Werte der Biomarker GDF-15 und BNP in Relation zur Hauptdiagnose dargestellt. (Tab. 9) Patienten mit akuter Herzinsuffizienz haben einen medianen GDF-15 Wert von 2717 (1667 - 6994) pg/ml. Über dem Grenzwert von 1200 pg/ml für scheinbar gesunde, ältere Individuen lagen sowohl Patienten mit kardiovaskulären als auch respiratorischen Hauptdiagnosen. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz lagen die Werte bei 2692 (2474 - 5096) pg/ml, mit Pneumonie bei 3643 (1278 - 4241) pg/ml, mit Lungenarterienembolie bei 2537 (910 - 3452) und mit NSTEMI bei 2175 (1418 - 2990). Der Median für BNP bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz liegt bei 729 (305 - 1818). Die chronische Herzinsuffizienz 1349 (302 - 2629) und andere kardiale Ursachen 431 (81 - 1171) zeigen ebenfalls eine Erhöhung der Werte. Patienten mit Myokardinfarkt (NSTEMI oder STEMI) weisen dabei signifikant höhere Werte von BNP ($p = 0,000$) und GDF-15 ($p = 0,010$) auf als Patienten mit instabiler Angina Pectoris. Abbildung 6 veranschaulicht als Boxplots die GDF-15 Werte bei den verschiedenen Hauptdiagnosen.

Tab. 9: GDF-15 und BNP Werte der Hauptdiagnosen

	GDF-15 (pg/ml)*	BNP (pg/ml)*
Akute Herzinsuffizienz (n=48)	2717 (1667- 6994)	729 (305- 1818)
Andere kardiale Ursachen (n=11)	2093 (1378- 3132)	431 (81-1171)
Instabile Angina Pectoris (n=30)	1191 (729- 1948)	122 (51- 227)
STEMI (n=4)	1506 (809- 2758)	194 (50- 540)
NSTEMI (n=25)	2175 (1418- 2990)	561 (155- 874)
Chronische Herzinsuffizienz (n= 5)	2692 (2474- 5096)	1349 (302- 2629)
Vorhofflimmern (n=24)	1615 (710- 3345)	285 (198- 731)
Lungenarterienembolie (n=10)	2537 (910- 3452)	57 (32- 1220)
COPD / Asthma (n=42)	1219 (909- 1902)	53 (32- 109)
Arterielle Hypertension (n= 29)	780 (608- 1230)	46 (29- 173)
Pneumonie (n=23)	3643 (1278- 4241)	144 (38- 1451)
Nicht-kardialer Brustschmerz (n=31)	646 (443- 1293)	28 (13- 52)
Ausschluss Myokardinfarkt (n=8)	957 (652- 2240)	75 (50-134)
Andere Ursachen (n=15)	1901 (1051- 4097)	96 (53- 161)

Tab. 9. GDF-15 und BNP Werte der Hauptdiagnosen. n= Anzahl der Patienten. * Daten als Median mit 25. und 75. Perzentile.

Abb. 6: GDF-15 Werte in Relation zur Hauptdiagnose

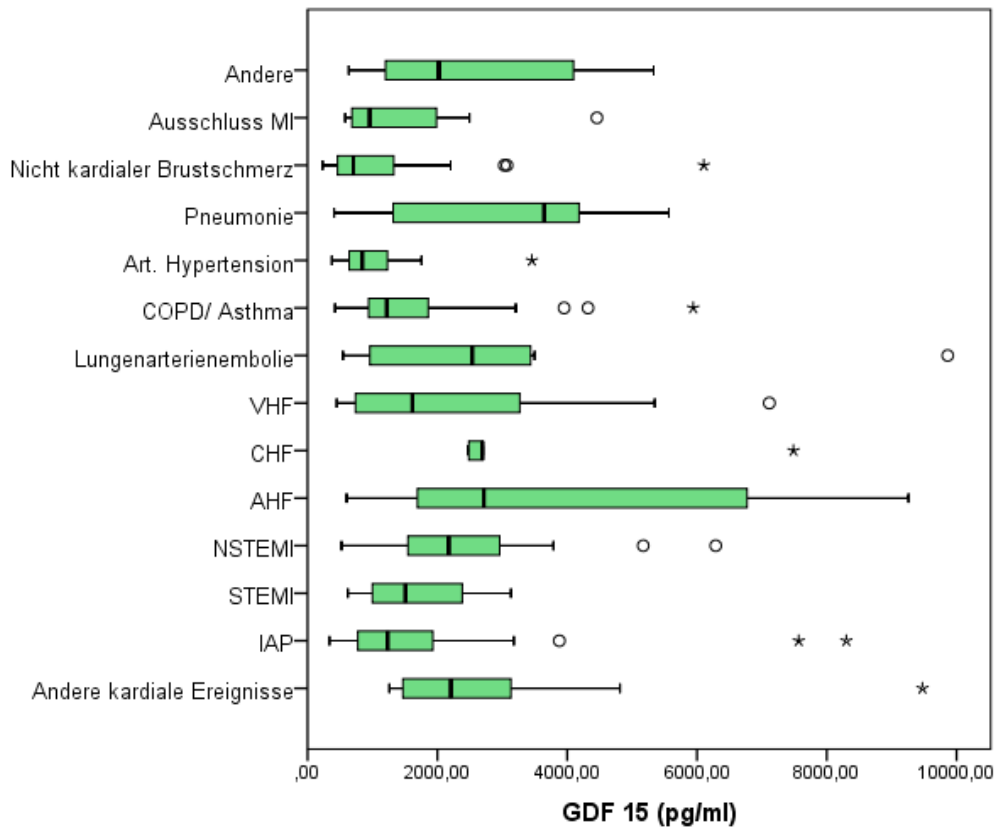


Abb.6 GDF-15 Werte in Relation zur Hauptdiagnose

3.2.1.2 GDF-15 als diagnostischer Marker bei akuter Herzinsuffizienz

Unter Betrachtung der differentialdiagnostischen Verteilung scheinen Patienten mit akuter Herzinsuffizienz insgesamt höhere GDF-15 Werte zu haben als Patienten mit akutem Koronarsyndrom ($p = 0,000$) und Patienten mit respiratorischen Erkrankungen ($p = 0,000$). Der Median bei akuter Herzinsuffizienz liegt dabei bei 2717 (1667 - 6994) pg/ml, die entsprechenden Werte liegen beim akuten Koronarsyndrom bei 1546 (937 - 2764), bei respiratorischen Erkrankungen bei 1409 (992 - 3413) pg/ml und bei den übrigen Diagnosen zusammengefasst bei 1183 (649 - 2489) pg/ml. (Abb.7)

Die ROC Kurven Analyse von GDF-15 und BNP veranschaulicht, dass GDF-15 mit einer AUC von 0,757 ein deutlich schwächerer Indikator zur Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz ist als BNP (AUC=0,861) (Abb.8). Nach ROC-Optimierung des Cut-offs für GDF-15 bei 1440pg/ml zeigt der Biomarker eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 56%. Der negativ prädiktive Wert (93%) zum Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz ist dabei schwächer als der von BNP bei einem Cut-off von 100pg/ml (Tab.10).

Abb. 7 GDF-15 bei Differentialdiagnosen der akuten Luftnot

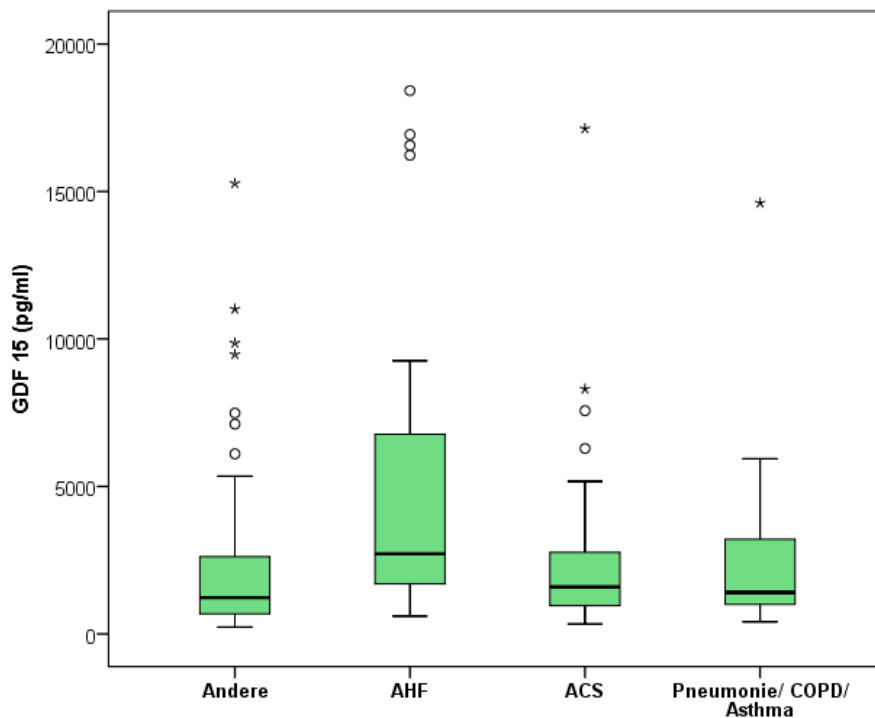


Abb.7 Der Biomarker GDF-15 bei der akuten Herzinsuffizienz im Vergleich zu den Differentialdiagnosen.

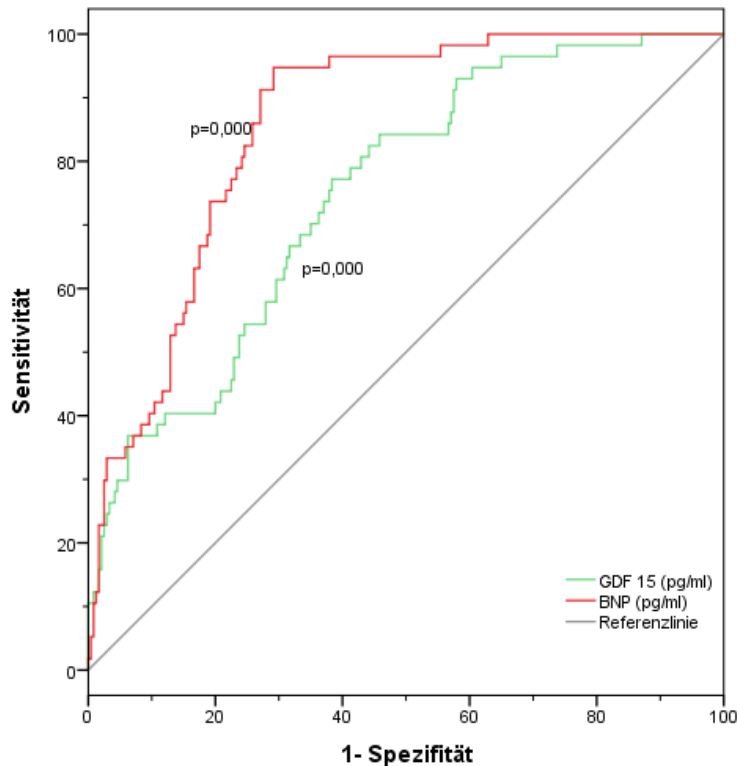
Abb. 8: ROC Kurvenanalyse von GDF-15 und BNP: Diagnostik

Abb. 8 ROC Kurvenanalyse zur Darstellung der Relation von GDF-15 (AUC=0,757) und BNP (AUC=0,861) als diagnostische Biomarker bei Patienten mit akuter Luftnot.

3.2.1.3 GDF-15 zur Optimierung der BNP Grauzone

BNP zeigt bei einem Cut-off von 100pg/ml einen hohen negativ prädiktiven Wert (99%) und Sensitivität (97%). Unter Hinzunahme von GDF-15 bei einem Cut-off von 1440 pg/ml können beide Messgrößen 100% erreichen. Über einem BNP Cut-off von 500 pg/ml erweist die Hinzunahme von GDF-15 keinen zusätzlichen Nutzen zum Ausschluss oder zur Diagnose einer Herzinsuffizienz. GDF-15 isoliert bei einem Cut-off von 1440 pg/ml ist BNP in der Diagnostik der akuten Herzinsuffizienz unterlegen. Innerhalb der BNP Grauzone kann durch Hinzunahme von GDF-15 eine Herzinsuffizienz zu 86% ausgeschlossen werden. (Tab. 10)

Tab. 10: Sensitivität und Spezifität von GDF-15 und BNP					
Cut-off Wert	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Accuracy
GDF-15 1440 pg/ml	82%	56%	30%	93%	61%
BNP 100 pg/ml	97%	52%	32%	99%	61%
BNP 500 pg/ml	67%	83%	47%	92%	80%
Diagnostische Werte für GDF-15 bei einem Cut-off von 1440 pg/ml in den BNP Bereichen					
BNP 0-99 pg/ml	100%	73%	6%	100%	73%
BNP 100-499 pg/ml	65%	51%	23%	86%	53%
BNP \geq 500 pg/ml	90%	7%	46%	43%	47%

Tab. 10 Sensitivität und Spezifität der Biomarker GDF-15 und BNP. PPW = positiv prädiktiver Wert, NPW = negativ prädiktiver Wert.

3.2.2 Risikostratifizierung und Prognose der akuten Herzinsuffizienz

3.2.2.1 GDF-15 in Relation zu Risikoprofilen

GDF-15 erweist sich als stark assoziiert mit dem Alter, einer KHK, dem diastolischen Blutdruck, Diabetes mellitus, einer Kardiomegalie oder Lungenstauung im Röntgen sowie laborchemischen Parametern wie der GFR oder CRP. (Tab.11) Zur Charakterisierung des Einflusses vorbestehender Krankheiten ist in Abbildung 9 die Basismedikation bei Aufnahme in Relation zum Biomarker GDF-15 dargestellt. 24,6% des gesamten Patientenkollektivs nahmen vor ihrer Vorstellung in der Notaufnahme keine Medikamente, 24,9% ein bis zwei Medikamente und 50,5% drei oder mehr Medikamente. GDF-15 korreliert dabei mit der Anzahl eingenommener Medikamente ($p = 0,000$).

Abbildung 10 veranschaulicht den Biomarker GDF-15 zur Anzahl der Diagnosen als Haupt- oder Nebendiagnose. Patienten mit einer höheren Anzahl an Diagnosen scheinen dabei auch höhere GDF-15 Werte zu haben ($p = 0,000$)

Mit steigender NYHA-Klasse steigt auch die GDF-15 Konzentration. (Abb.11) Patienten im NYHA I Stadium haben im Median einen GDF-15 Wert von 997 (537/1225) pg/ml, im NYHA II Stadium 1191 (653/2415) pg/ml, im NYHA III Stadium 1670 (1020/3126) pg/ml und im NYHA IV Stadium 1940 (1059/3572) pg/ml. GDF-15 erweist sich in Bezug zur NYHA Klassifikation als hoch signifikant ($p = 0,000$).

Tab. 11: GDF-15 Werte in Relation zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Parametern

	GDF-15 <1200pg/ml	GDF-15 1200- 1800pg/ml	GDF-15 >1800	P-Wert
Alter {Jahre}	60 (50/68)	70 (59/79)	70 (56/78)	0,000
Männlich {%}	62,8	46,2	67,4	0,027
Raucher/Exraucher {%}	30,0/34,2	19,2/30,8	31,8/34,8	0,268
Hypertonus {%}	60,8	67,3	77,3	0,045
KHK (Anamnese) {%}	27,3	36,5	50,4	0,001
Syst. Blutdruck {mmHg}	141 (128/165)	145 (126/161)	139 (118/152)	0,030
Diast. Blutdruck {mmHg}	85 (76/96)	87 (75/96)	77 (68/90)	0,000
Diabetes mellitus {%}	11,8	23,1	45,5	0,000
LVEF {%}	55 (50/ 65)	55 (35/ 61)	45 (30/ 65)	0,016
Diastolische Dysfunktion {%}	62,1	57,9	63,3	0,927
Kardiomegalie (Röntgen) {%}	17,5	53,3	53,8	0,000
Lungenstauung (Röntgen) {%}	12,3	50,0	42,3	0,000
Vorhofflimmern {%}	10,0	21,6	28,2	0,001
GFR (Cockcroft- Gault)	94 (74/ 121)	57 (57/ 102)	58 (39/ 75)	0,000
CRP {mg/dl}	0,21 (0,11/ 0,76)	0,43 (0,21/ 1,08)	1,46 (0,49/ 3,79)	0,000

Tab. 11 GDF-15 Werte in Relation zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Parametern.

Abb.9 GDF-15 in Bezug zur Basismedikation

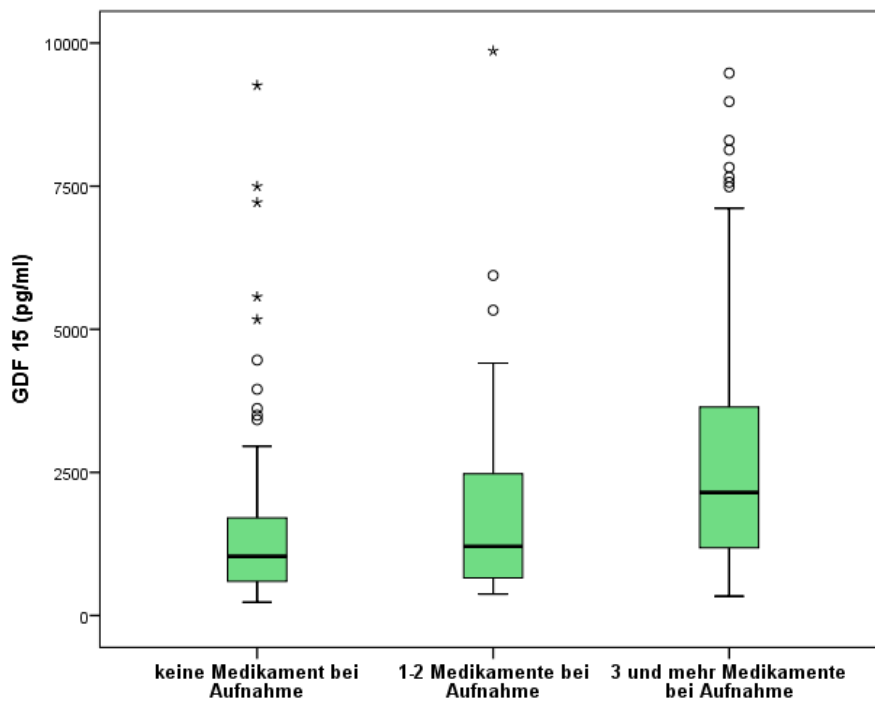


Abb. 9 GDF-15 in Relation zur Basismedikation bei Aufnahme. GDF-15 Werte: keine Medikation 1035 (588- 1756) pg/ml, 1-2 Medikamente 1209 (655- 2505) pg/ml, 3 und mehr Medikamente 2151 (1180- 3669) pg/ml. p=0,000

Abb. 10 GDF-15 in Relation zur Anzahl der Diagnosen

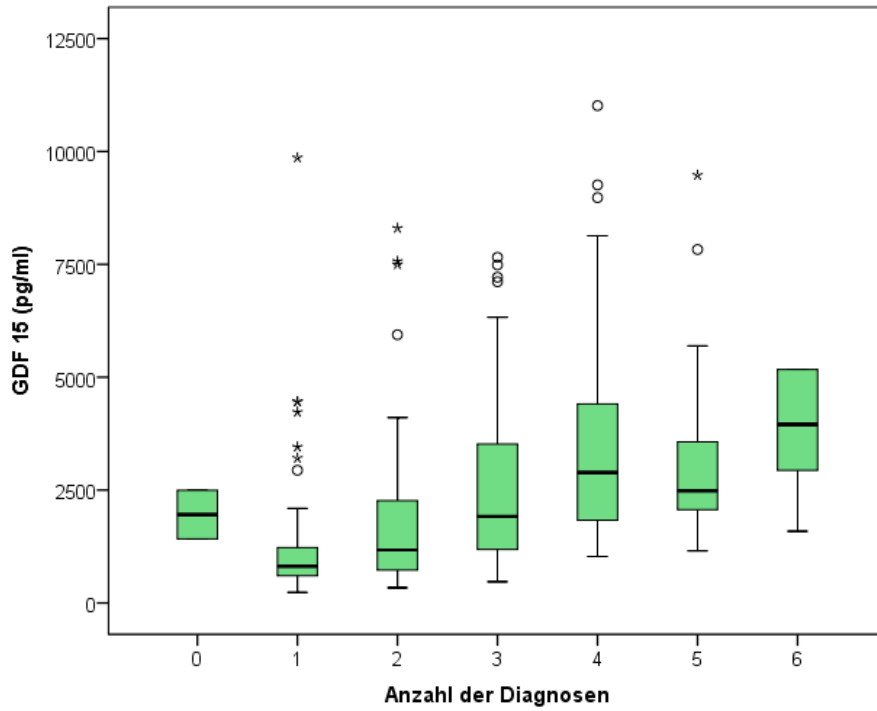


Abb.10 GDF-15 in Relation zur Anzahl der Haupt- und Nebendiagnosen. Anzahl der nicht dargestellten Ausreißer / Anzahl der Diagnosen: 1/2, 4/3, 2/4, 1/6.

Abb.11 GDF-15 in Relation zur NYHA- Klassifikation

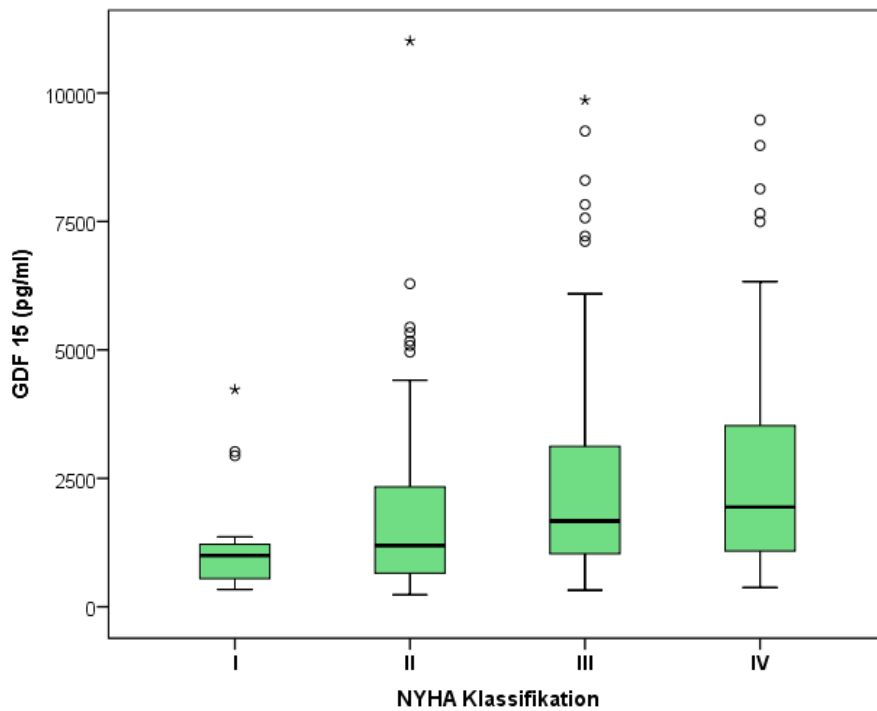


Abb. 11 GDF-15 in Relation zur NYHA Klassifikation bei Aufnahme. Anzahl der nicht dargestellten Ausreißer/ NYHA Klassifikation: 2/III, 5/IV.

3.2.2.2 Endpunkt Tod

Während des 3-monatigen Follow Up verstarben insgesamt 20 von 305 Luftnotpatienten, bei 13 Patienten konnten diesbezüglich keine Daten erhoben werden. Verstorbene Patienten hatten dabei einen medianen GDF-15 Wert von 4527 (2065 - 9182) pg/ml, bei den Überlebenden lag er bei 1439 (822 - 2846) pg/ml ($p=0,000$). (Abb.12A) Nach Unterteilung in die Subgruppen lagen die Werte bei 2788 (1721 - 6550) pg/ml bei Überlebenden und bei 4957 (2163 - 16850) pg/ml bei Verstorbenen mit akuter Herzinsuffizienz ($p = 0,266$). (Abb.12C) Die Werte von Patienten ohne akute Herzinsuffizienz lagen respektiv bei 1258 (758 - 2474) pg/ml und 4097 (1917 - 8301) pg/ml ($p = 0,001$). (Abb.12D) BNP lag im Median bei Verstorbenen bei 184 (97/1554) pg/ml und bei Überlebenden bei 139 (44/ 530) pg/ml. (Abb.12B)

Die ROC Kurvenanalyse (Abb.13) veranschaulicht, dass GDF-15 mit einer AUC von 0,746 ein stärkerer Indikator der Mortalität ist als BNP (AUC = 0,650). Nach Unterteilung der Patientenkohorte in die bereits vorbeschriebenen Niedrig- (GDF-15 < 1200), Intermediär- (GDF-15 1200-1800 pg/ml) und Hochrisikogruppen (GDF-15 > 1800pg/ml), zeigte sich, dass die Niedrigrisikogruppe ein guter Indikator für das Überleben ist. Innerhalb der Hochrisikogruppe verstarben 17 Patienten von 132 Patienten. (Abb. 14, Tab. 12)

Der Nutzen von GDF-15 zur Vorhersage der Mortalität wurde zudem anhand einer Kaplan-Meier Analyse bemessen. (Abb.15) Patienten mit Werten im Hochrisikobereich von >1800 pg/ml verstarben dabei häufiger als in den niedrigeren Risikogruppen. Im niedrigen Risikobereich konnten drei Ereignisse dokumentiert werden, im mittleren Risikobereich keines.

Bei der multivariaten logistischen Regression war GDF-15 der einzige signifikante Indikator des Endpunktes Überleben (OR=6,43; 95%-KI: 1,62- 25,49, $p=0,008$). Das Modell wurde für Alter, Geschlecht, EKG (ST-Strecken-Senkungen), GFR und die arterielle Hypertension adjustiert.

Abb. 12: GDF-15 in Relation zu den Endpunkten Tod und Überleben

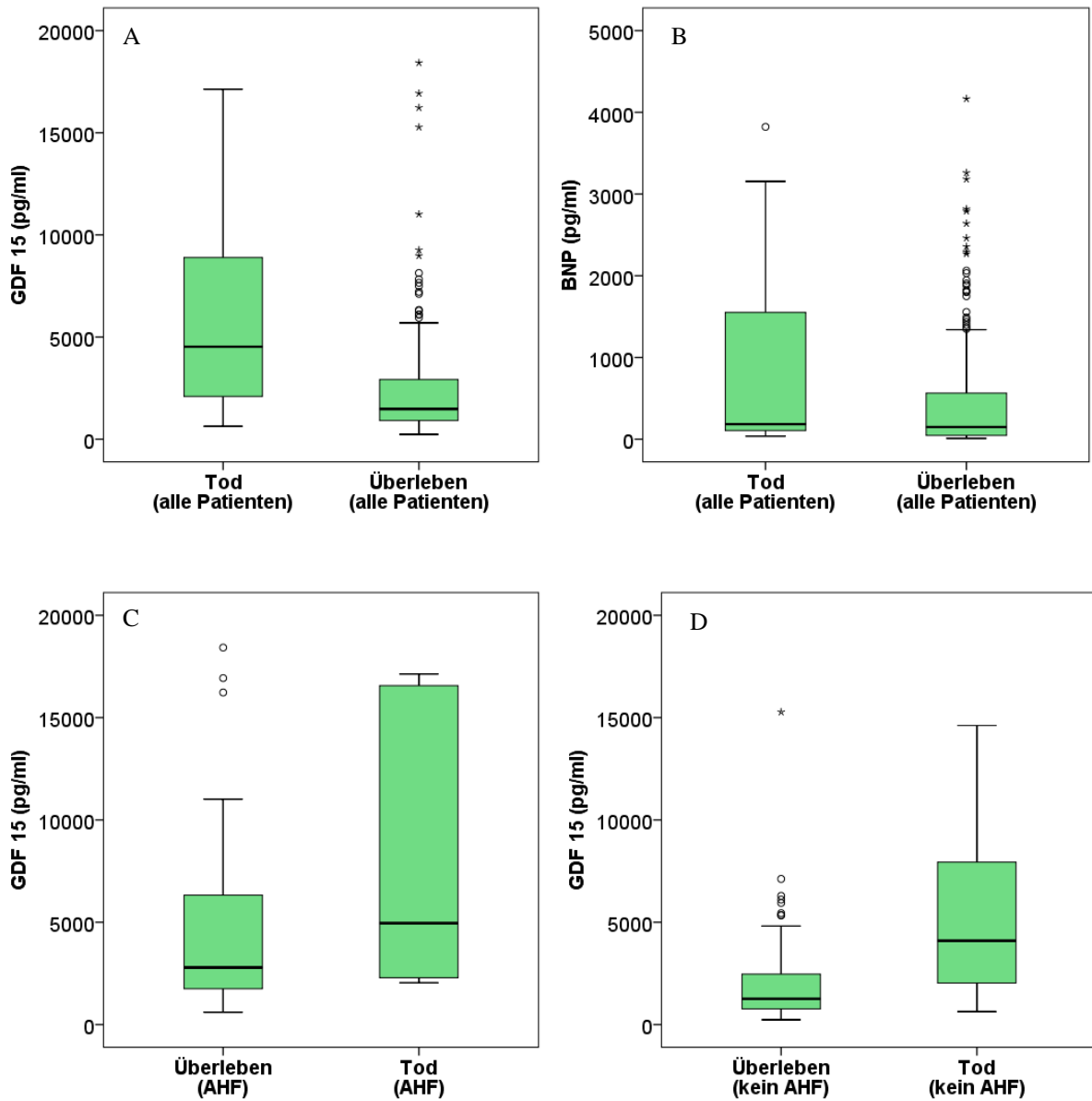


Abb.12. GDF-15 in Relation zum Endpunkt Tod und Überleben. Dargestellt ist das Gesamtkollektiv (A und B), Patienten mit akuter (C) und ohne (D) akute Herzinsuffizienz.

Abb. 13: ROC Kurvenanalyse von GDF-15 und BNP: Endpunkt Überleben

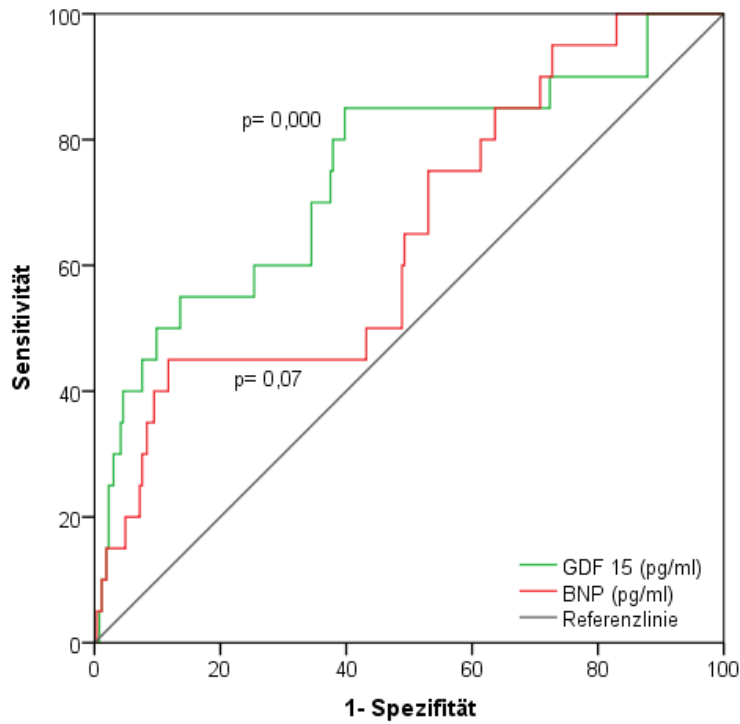


Abb. 13 ROC-Kurvenanalyse zur Darstellung des Endpunktes Überleben für GDF-15 (AUC = 0,746) und BNP (AUC = 0,650).

Abb. 14: Endpunkt Überleben nach GDF-15 Risikogruppen

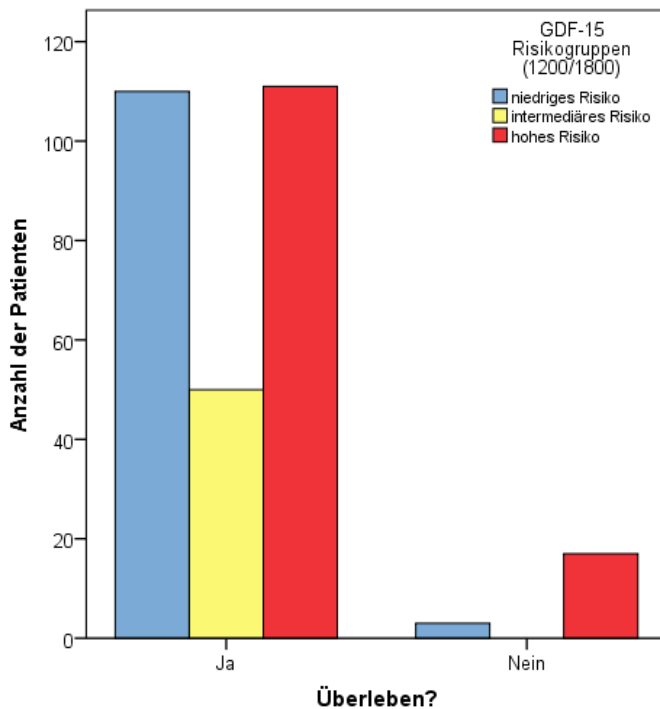


Abb. 14 Balkendiagramm zur Darstellung des Endpunktes Überleben für GDF-15, unterteilt in Risikogruppen: niedriges Risiko (GDF-15 < 1200 pg/ml), intermediäres Risiko (GDF-15 1200- 1800 pg/ml) und hohes Risiko (GDF-15 > 1800 pg/ml). $p=0,001$.

Tab. 12: Relation von GDF-15 Risikogruppen zu den Endpunkten Überleben und Rehospitalisierung

	Alle Patienten	Niedriges Risiko (<1200pg/ml)	Intermediäres Risiko (1200-1800pg/ml)	Hohes Risiko (>1800pg/ml)
Gesamtkollektiv {n}	305	121	52	132
„Überleben“ { % }	93,1	96,5	98	86
Rehospitalisierung { % }	21,2	16,8	15,7	27,3
Kein AHF {n}	248	113	46	98
Kein AHF „Überleben“ { % }	93,6	96,3	97,8	86,3
Kein AHF „Rehospitalisierung“ { % }	17,8	15,9	15,6	24,2
AHF {n}	57	8	6	34
AHF „Überleben“ { % }	90,9	100	100	85,3
AHF „Rehospitalisierung“ { % }	35,7	28,6	16,7	35,3

Tab. 9 Relation von GDF-15 Risikogruppen zu den Endpunkten Überleben und Rehospitalisierung. Zu 13 Patienten fehlen die Angaben hinsichtlich Rehospitalisierung und Tod.

Abb.15: Überleben von Patienten mit akuter Dyspnoe in Bezug zu GDF-15

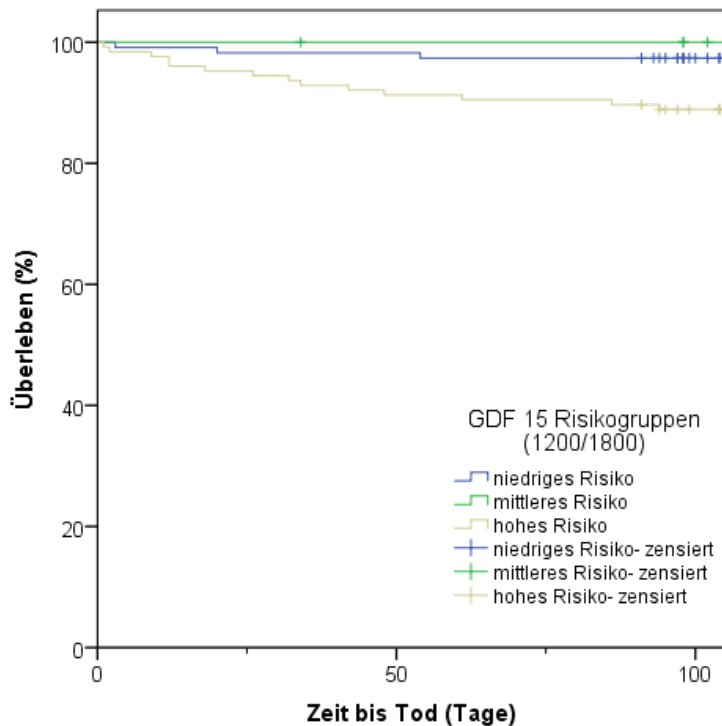


Abb. 15. Kaplan Meier Überlebenskurve für die GDF-15 Risikogruppen in Relation zum Endpunkt Tod.

3.2.2.3 GDF-15 in Relation zum Endpunkt Rehospitalisierung

Innerhalb des dreimonatigen Follow-Up wurden insgesamt 21,2% der Patienten aufgrund einer kardialen Ursache rehospitalisiert. Dabei waren es 35,7% in der Gruppe mit und 17,8% in der Gruppe ohne akute Herzinsuffizienz ($p = 0,003$). (Tab.12) Im Gesamtkollektiv lagen die medianen GDF-15 Werte von Patienten mit Rehospitalisierung bei 2149 (1107 - 3898) pg/ml und ohne bei 1420 (818 - 2945) pg/ml ($p = 0,032$). Nach Unterteilung in die Subgruppen liegt keine statistische Signifikanz mehr vor. Bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz lagen die Werte mit Rehospitalisierung bei 2803 (1554 - 8157) pg/ml und ohne bei 2776 (1775 - 6994) pg/ml ($p = 0,891$). (Abb. 16A) Die respektiven Werte für Patienten ohne akute Herzinsuffizienz liegen bei 1644 (808 - 2795) pg/ml und 1249 (742 - 2496) pg/ml ($p=0,108$). (Abb. 16B)

Die Aussagekraft von GDF-15 bezüglich der Rehospitalisierung im gesamten Patientenkollektiv erweist sich mit einer AUC von 0,578 als geringer als die von BNP (AUC = 0,628). Dies gilt auch nach Unterteilung in die Subgruppen, hierbei liegt die AUC für Patienten mit akuter Herzinsuffizienz bei 0,489 und ohne bei 0,579. (Abb.17)

Abbildung 18 veranschaulicht den Endpunkt Rehospitalisierung in Zusammenhang mit den GDF-15 Risikogruppen. In der Hochrisikogruppe wurden mit 27,3% insgesamt mehr Patienten rehospitalisiert als in der anderen Gruppen (16,8% für niedriges, 15,7 für mittleres Risiko). Ein Vergleich der einzelnen Gruppen ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,077$).

Bei der multivariaten logistischen Regression konnte kein signifikanter Indikator des Endpunktes Rehospitalisierung identifiziert werden (OR für GDF-15 = 1,57; 95%-KI: 0,77-3,19, $p = 0,211$). Das Modell wurde für Alter, Geschlecht, EKG (ST-Strecken-Senkungen), GFR und die arterielle Hypertension adjustiert.

Abb. 16: GDF-15 in Relation zum Endpunkt Rehospitalisierung

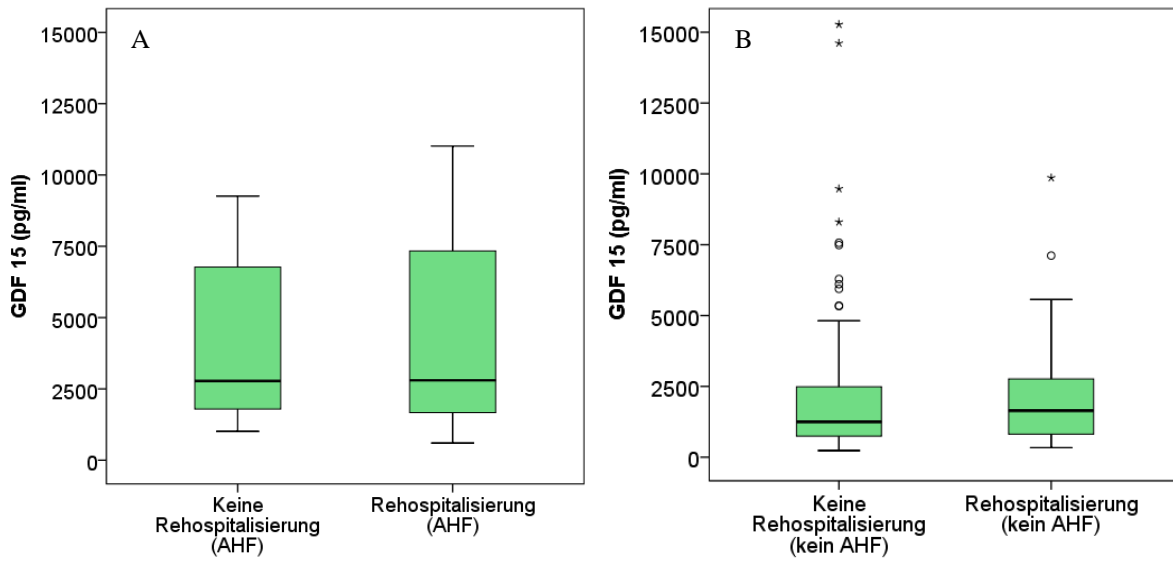


Abb. 16 GDF-15 in Relation zum Endpunkt Rehospitalisierung. A Patienten mit akuter Herzinsuffizienz; B Patienten ohne akute Herzinsuffizienz.

Abb. 17: ROC Kurvenanalyse von GDF-15 und BNP: Endpunkt Rehospitalisierung

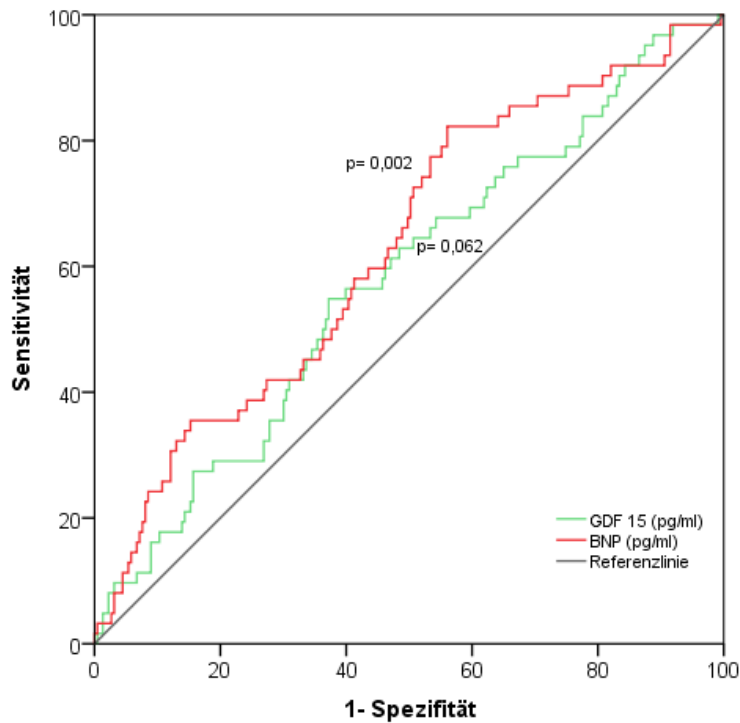


Abb. 17 ROC Kurven Analyse zur Darstellung des Endpunktes Rehospitalisierung für GDF-15 (AUC = 0,578) und BNP (AUC = 0,628).

Abb. 18: Endpunkt Rehospitalisierung nach GDF-15 Risikogruppen

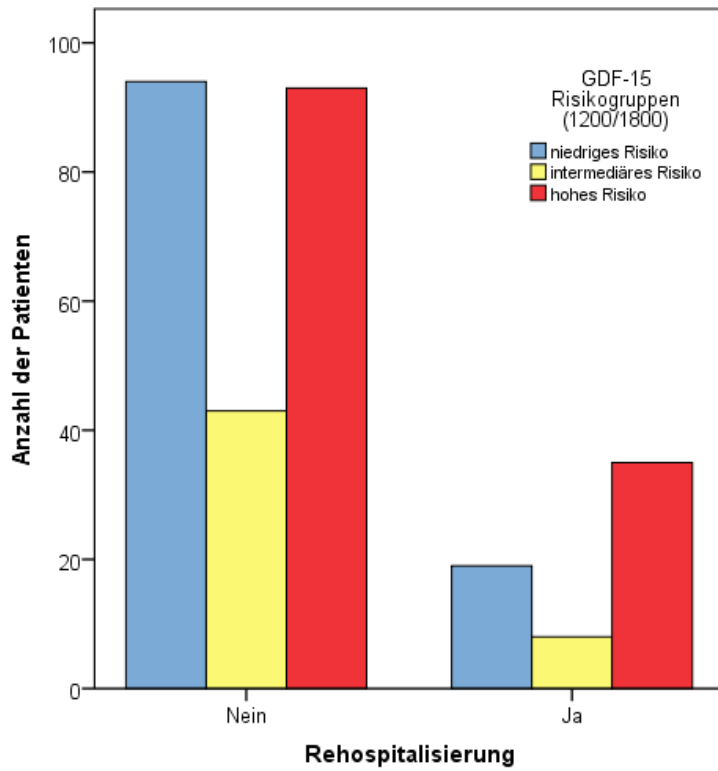


Abb.18 Balkendiagramm zur Darstellung des Endpunktes Rehospitalisierung für GDF-15 unterteilt in Risikogruppen: niedriges Risiko (GDF-15 < 1200 pg/ml), intermediäres Risiko (GDF-15 1200- 1800 pg/ml) und hohes Risiko (GDF-15 > 1800 pg/ml). $p= 0,077$.

4 Diskussion

In der vorliegenden prospektiven klinischen Studie mit 305 unselektionierten Patienten, die sich mit Luftnot in einer internistischen Notaufnahme vorstellten, wurde die Aussagekraft des Biomarkers GDF-15 hinsichtlich Diagnostik, Risikostratifizierung und Prognose in Bezug auf das Krankheitsbild der Herzinsuffizienz untersucht. Folgende Ergebnisse können demonstriert werden:

- i) Hohe GDF-15-Werte sind ein Indikator einer akuten Herzinsuffizienz bei der Differentialdiagnostik der Dyspnoe.
- ii) GDF-15 zeigt einen möglichen zusätzlichen diagnostischen Nutzen in niedrigen bis intermediären BNP-Bereichen zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz.
- iii) GDF-15 zeigt eine gute Korrelation zu Risikoprofilen.
- iv) GDF-15 ist ein starker Indikator einer schlechten Prognose hinsichtlich des Endpunktes Tod, jedoch nicht hinsichtlich des Endpunktes Rehospitalisierung

Eine Übersicht zu ausgewählten Studien zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13: Literaturübersicht zu ausgewählten Studien über die Rolle von GDF-15 in der Herzinsuffizienz																
Studie (Jahr)	Studien-Design	n	Alter (Jahre)	männlich	FU (Monate)	Diagnostik	Mortalität	Rehospitalisierung	RP: Alter	RP: NYHA	RP: LVEF	RP: *Renale Dysfunktion	RP: CRP	Vergleich NP	GDF-15 Assay	Cut-Off (beste oder Vorschlag)
Kempf et al. (2007)	Entwicklung eines immunradiometrischen Assays für GDF-15 in einem Kollektiv von Patienten einer ambulanten Arrhythmiesprechstunde mit kompensierter CHF versus einem gesunden Kollektiv.	153	̄ 68	84,3%	#	→	#	#	↑	↑	#	↑	↑	Ja	IRMA (Kempf)	1200ng/l
Kempf et al. (2007)	Prospektive Multicenter Studie mit ambulanten Patienten mit \emptyset LVEF 32% und bekannter CHF. Primärer Endpunkt Mortalität (jede Ursache).	455	̄ 64	90,5%	#	#	↑	#	↑	↑	↑	↑	#	Ja	IRMA (Kempf)	1200ng/l 2000ng/l 3600ng/l
Foley et al. (2009)	Messung von GDF-15 bei Patienten mit CHF und elektrischer bzw. vorausgeplanter Schrittmacherimplantation. Untersuchung der Mortalität, Morbidität sowie der postinterventionellen Entwicklung im Hinblick auf den Nutzen von GDF-15 zur Risikostratifizierung vor Schrittmacherimplantation.	158	\emptyset 68	83%	#	#	↑	→	#	#	#	#	#	Ja	Studien-ELISA	2720ng/l
Stejskal et al. (2009)	Querschnittstudie mit Dyspnoe-Patienten einer allgemeinmedizinischen Abteilung. Kollektiv später unterteilt in A-nichtkardiale Dyspnoe und B-kardiale Dyspnoe.	124	\emptyset 69,9	47,6% (n=59)	#	↑	#	#	↑	↑	↑	#	#	Ja	Bio Vendor ELISA	444,5ng/l
Anand et al. (2010)	Substudie der Valsartan Heart Failure Trial, einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelblinden Multicenter Studie. 1734 ausgewählte Patienten und 1517 im FU. 43% der Patienten mit NYHAIII oder IV, \emptyset LVEF 26%. Endpunkte Mortalität und erstes morbidere Ereignis (Tod, Reanimation, Rehospitalisierung).	1734	\emptyset 63,2 ? ̄	79%	#	#	↑	→	↑	↑	↑	↑	#	Ja	IRMA (Kempf)	1200ng/l
Stahrenberg et al. (2010)	Subgruppe der DIAST-CHF Beobachtungsstudie von 1935 ambulanten Patienten im Alter von 50-85 Jahren mit bekannter CHF oder positiven Framingham-Kriterien. Diagnose retrospektiv gestellt durch LVEF <50% (1. HFref, n=86) oder >50% bei erhöhtem Füllungsdruck (2. HFref, n=142).	228	1. ̄ 73 2. ̄ 71	1. 36% 2. 83%	#	↑	#	#	↑	#	↓	↑	#	Ja	Roche Diagnostics	1,16ng/ml
Dinh et al. (2011)	Evaluation von GDF-15 zur Identifizierung einer präklinischen, asymptomatischen LVDD oder HFref in einem Kollektiv von konsekutiven Patienten mit elektrischer Koronarangiographie.	119	̄ 66	55%	#	↑	#	#	#	#	↑	#	#	Ja	Roche Diagnostics	#
Norozi et al. (2011)	Ambulante Patienten mit operierten kongenitalen Herzfehlern, davon 82 mit Fallot Tetralogie. Identifikation von asymptomatischen Patienten mit hohem Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln (Referenz NT-pro-BNP und VO2max%).	317	\emptyset 26,5	59,3 (n=188)	#	→	#	#	#	↑	#	#	#	Ja	IRMA (Kempf)	#

Tabelle 2: Literaturübersicht zu ausgewählten Studien über die Rolle von GDF-15 in der Herzinsuffizienz- Fortsetzung																
Studie (Jahr)	Studien-Design	n	Alter (Jahre)	männlich	FU (Monate)	Diagnostik	Mortalität	Rehospita-lisierung	RP: Alter	RP: NYHA	RP: LVEF	RP:* Renale Dysfunktion	RP: CRP	Vergleich NP	GDF-15 Assay	Cut- Off (Vorschlag)
Santhana-krishnan et al. (2012)	Multicenterstudie mit ambulanten und stationären Patienten einer asiatischen Bevölkerung (Singapur) mit klinisch bestätigter Herzinsuffizienz. Kontrollgruppe (1. n=50, ≥ 55 Jahre) ohne anamnestische KHK oder HF mit klinischer und echokardiographischer Untersuchung. Untersuchung einer Multimarker-strategie mit GDF-15, ST2, hsTnT, NT-pro BNP zur Unterscheidung von HFrEF (2. n=51)vs. HFnEF (3. n=50, LVEF≥50%).	151	1. x̄ 63 2. x̄ 59 3. x̄ 69	1. 46% 2. 86% 3. 58%	#	↑	#	#	↑	#	↑	↑	#	ja	Quantikine (R&D Systems)	2 vs. 1 858pg/ml 3 vs. 1 879pg/ml
Wang et al. (2012)	Subanalyse der Framingham Herzstudie von 1995 bis 1998 zur Untersuchung eines Multimarkeransatzes zur Prognose kardiovaskulärer Ereignisse (Tod, HF, Kardiovaskuläre Hauptereignisse, KHK) bei Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko.	3428	Ø 59	47%	Ø ca. 135	#	↑	#	#	#	#	#	#	Ja	Roche Diagnostics	#
Lok et al. (2012)	Analyse von Plasma-GDF-15 vor und nach Implantation einer LVAD bei Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz (NYHA IV). Unterscheidung 1. BTT (n=25) und 2. BTR (n=5). Zusätzliche Untersuchung von GDF-15 mRNA- und Proteinexpression sowie der myokardialen Fibrose im Herzwewebe.	30	1. x̄ 46 2. x̄ 37	1. 72% 2. 40%	6	#	#	#	#	#	#	# (Krea)	↓	Ja	ELISA (R&D Systems)	#
Baessler et al. (2012)	Studie mit adipösen Patienten (BMI 41±8 kg/m²) mit normaler LVEF und Symptomen/ Zeichen einer HF (LVDD mit möglicher HF, 1.n=88) oder normaler linksventrikulärer Funktion (2. n=119). Kontrollgruppe mit gesunden, schlanken Individuen (n=51).	207	1. Ø 50 2. Ø 42	1. 45% 2. 27%	#	↑	#	#	#	#	#	#	#	Ja	Quantikine (R&D Systems)	#

Tabelle 13: Literaturübersicht zu ausgewählten Studien über die Rolle von GDF-15 in der Herzinsuffizienz. n= Anzahl der Patienten; FU= Follow- Up Zeitraum; NP= Natriuretische Peptide; HF= Herzinsuffizienz; CHF= chronische Herzinsuffizienz; HFrEF/ HFnEF= Herzinsuffizienz mit reduzierter/ normaler Ejektionsfraktion; LVDD= Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion; LVAD= Left Ventricular Assist Device; BTT= Bridge To Transplantation; BTR= Bridge To Recovery; RP= Risikoparameter in Relation zu GDF-15. *Für die renale Dysfunktion wurden die GFR, Cystatin C oder die Kreatinin Clearance als Parameter gewertet. Symbole: ø Durchschnitt, x̄ Median, ↑ Aussagekraft von GDF-15 signifikant, ↓ Aussagekraft von GDF-15 nicht signifikant, # nicht erhoben.

4.1 Diskussion der Methoden

4.1.1 Studiendesign

Die vorliegende Studie untersucht ein unselektioniertes Patientenkollektiv mit dem Leitsymptom akute Luftnot. Bisherige Studien basieren dabei vorwiegend auf der Evaluation von ambulanten oder elektiven Patientenkollektiven mit chronischer Herzinsuffizienz, sodass unmittelbar vergleichbare Daten fehlen. Ziel dieses Ansatzes ist es, nicht die Wirksamkeit des Biomarkers unter Studienbedingungen zu untersuchen, sondern Möglichkeiten einer routinemäßigen Anwendung bei Erstuntersuchungen in der Notaufnahme zu erfassen. Herzinsuffizienzpatienten, die sich nicht mit einer primären Luftnotsymptomatik in der Notaufnahme vorstellen, wurden nicht in die Studie eingeschlossen und entgehen somit der Analyse. Die BIC-2 Studie wurde in die Abläufe einer Notaufnahme integriert, wodurch diagnostische und therapeutische Verfahren individuell unterschiedlich sein können und einige weiterführende bildgebende Verfahren nicht bei allen Patienten vorhanden sind. Echokardiographische Untersuchungen konnten bei $n = 131$ Patienten erfasst werden. Zur Diagnose oder zum Ausschluss einer akuten Herzinsuffizienz lagen also nicht immer echokardiographische Befunde vor. Die Diagnose wurde letztendlich durch einen unabhängigen Kardiologen unter Zusammenschau aller Befunde verifiziert, sodass hier eine Einheitlichkeit gewährleistet ist.

4.1.2 Subgruppenanalyse

Um die Aussagekraft des Biomarkers GDF-15 in Bezug auf die akute Herzinsuffizienz untersuchen zu können, wurde das Patientenkollektiv in die Subgruppen akute und keine Herzinsuffizienz unterteilt. Des Weiteren erfolgte eine Differenzierung in die Cut-off gebundenen GDF-15 Risikogruppen. Dadurch sind in einigen Subgruppen deutlich geringere Fallzahlen vorhanden als in den anderen, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen kann. Diese Ergebnisse können daher nicht verallgemeinert werden.

4.1.3 Follow-Up

Für das telefonische Follow-Up zum Erfragen von Tod und Rehospitalisierung kardialer Ursache wurde ein Zeitrahmen von 90 Tagen gewählt, die Follow-Up-Zeitrahmen anderer Studien sind teilweise deutlich länger und erfassen dadurch mehr Ereignisse. Die Aussagekraft zum Endpunkt Tod ist aufgrund der wenigen Ereignisse mit 20 verstorbenen Patienten limitiert. Ein Follow-Up zu einem späteren Zeitpunkt könnte daher möglicherweise zu anderen Studienergebnissen führen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Charakteristika der Studienpopulation

Alter und Geschlecht

In Deutschland sterben laut Angaben des statistischen Bundesamtes mehr Frauen an den Folgen einer Herzinsuffizienz als Männer. Frauen haben dabei mit einer längeren Lebenserwartung auch ein höheres Risiko, in fortgeschrittenem Alter an einer Herzinsuffizienz zu erkranken.[3] Datenregister von Studien aus Europa und den USA (ADHERE, OPTIMIZE-HF, Euro Heart Failure Survey) zur Demographie und Charakterisierung von Patienten, die mit einer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, zeigen, dass 65 - 87% der Patienten aufgrund einer Verschlechterung einer vorher diagnostizierten Herzinsuffizienz ins Krankenhaus kommen. Das mediane Alter lag dabei zwischen 71 und 75, etwa die Hälfte waren Frauen.[6] Viele Studienkollektive zur Untersuchung der Rolle von GDF-15 bei der Herzinsuffizienz bestehen dabei aus mehr Männern als Frauen (vgl. Tabelle 13). Auch in die vorliegende Studie wurden mehr Männer (62%) eingeschlossen als Frauen, jedoch sind die Unterschiede nicht so drastisch wie in anderen Studien zu GDF-15. Deutlicher ist der Unterschied allerdings bei den Patienten mit akuter Herzinsuffizienz (74% männlich). Das mediane Alter mit 69 Jahren bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz liegt etwas höher als bei den anderen Studien, entspricht dabei aber noch eher den Ergebnissen der beschriebenen Datenregister.

Mögliche Einflussfaktoren der Biomarkermessung

Patienten mit akuter Herzinsuffizienz hatten in unserem Studienkollektiv häufiger einen Diabetes mellitus, eine reduzierte GFR, höhere CRP- und Troponin I-Werte und waren häufiger Raucher bzw. Exraucher. GDF-15 ist assoziiert mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Alter, Rauchen, BMI und Diabetes mellitus sowie mit laborchemischen Parametern wie CRP, den kardialen Troponinen, NT-proBNP oder BNP und einer reduzierten Nierenfunktion, wobei Daten vor allem zu Geschlecht, Hypertonus sowie BMI variieren. [16, 17, 54, 62, 64, 74] Diese Parameter können als mögliche Störfaktoren Unterschiede in den Subgruppen beeinflussen. Nichtsdestotrotz sind diese Risikofaktoren und Komorbiditäten für Patienten mit einer Herzinsuffizienz typisch und stehen somit einer Untersuchung von GDF-15 im Hinblick auf eine routinemäßige Anwendung unter Alltagsbedingungen nicht entgegen.

4.2.2 GDF-15 zur Differentialdiagnostik der Dyspnoe

GDF-15 ist ein neuer Biomarker, der sowohl mit kardialen als auch extrakardialen Erkrankungen assoziiert ist, die mit der Inzidenz, Progression und Prognose der Herzinsuffizienz eng zusammenhängen. Ca. 40% der Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung, 80% der Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz sowie nahezu alle Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz haben GDF-15 Werte über dem Referenzwert von 1200 ng/l. [75] Der Biomarker erweist sich bisher vor allem als diagnostischer Marker zur Diskriminierung einer Herzinsuffizienz bei diastolischer Dysfunktion von potentielltem Nutzen. [55, 66-68] Unklar ist, inwiefern GDF-15 auch Patienten mit akuter Herzinsuffizienz in einem unselektionierten Kollektiv von Dyspnoepatienten zu identifizieren vermag.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass GDF-15 in einem Kollektiv von Patienten mit akuter Dyspnoe ein deutlich schwächerer Indikator zur Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz ist als BNP. Dies steht in Kontrast zu der Studie von Stejskal et al. [14], bei der GDF-15 eine ähnliche Effektivität zur Differentialdiagnose der Dyspnoe aufwies wie NT-pro BNP, wobei dort zwischen einer kardiogenen und nicht-kardiogenen Form der Dyspnoe unterschieden wurde. Der optimale Cut-off lag mit 440,5 ng/l dort deutlich niedriger als in der vorliegenden Studie, auch wenn die Vergleichbarkeit der Assays nicht geklärt ist. Darüber hinaus könnte der Unterschied in den zahlreichen Ausschlusskriterien liegen, die als mögliche Störfaktoren die GDF-15 Konzentrationen beeinflussen können. Zudem handelte es sich um ein ambulantes und somit weniger akut-krankes Patientenkollektiv. Nichtsdestotrotz zeigt sich auch in unserer Studie, dass Patienten mit akuter Herzinsuffizienz signifikant höhere Werte haben als Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder respiratorischen Erkrankungen. Die PIVUS-Studie [62] zeigt eine starke Relation von GDF-15 zu allen kardiovaskulären Erkrankungen, darunter die Koronare Herzerkrankung mit der Angina Pectoris, dem behandelten Myokardinfarkt und Interventionen (PCI / ACVB) sowie die Herzinsuffizienz. Schaub et al.[15] konnten bei Patienten mit akutem Brustschmerz darstellen, dass GDF-15 Werte bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt signifikant höher waren als bei Patienten mit instabiler Angina Pectoris oder ohne ACS, auch wenn die diagnostische Wertigkeit insgesamt schlechter war als bei BNP oder hs-cTnT. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen unserer Studie, bei denen Patienten mit STEMI oder NSTEMI signifikant höhere Werte hatten als Patienten mit instabiler Angina Pectoris. Patienten mit akuter Herzinsuffizienz scheinen dennoch insgesamt im Vergleich zu anderen Differentialdiagnosen der Dyspnoe höhere GDF-15 Konzentrationen zu haben. Ein Vergleich der Werte von Patienten mit akutem Koronarsyndrom mit und ohne Herzinsuffizienz zeigt eine ähnliche Tendenz.[75]

4.2.3 Diagnostische Evaluation von GDF-15 in Bezug zu BNP

Die natriuretischen Peptide sind Bestandteil der Leitlinien der *European Society of Cardiology* und werden als diagnostisches Mittel zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz empfohlen. Für BNP gilt dabei bei akutem Symptombeginn ein Cut-off von <100 pg/ml. [5] Einige Studien legen dar, dass ab einem Cut-off von >400 pg/ml bzw. >500 pg/ml die Diagnose einer Herzinsuffizienz sehr wahrscheinlich ist.[46, 73, 76] Hohe BNP Werte (>400pg/ml) überschreiten dabei eine Spezifität von 90%.[9] Die Interpretation der Werte innerhalb dieser Grauzone ist unklar. In der REDHOT Studie lagen 26% der BNP Werte von Dyspnoepatienten innerhalb dieses Bereiches, zwei Drittel dieser Patienten hatten letztlich die Diagnose einer Herzinsuffizienz.[77] In diesem Bereich sind die richtige klinische Einschätzung des Patienten wie auch zusätzliche Untersuchungen nötig, um eine richtige Diagnose zu stellen.[9] Van Kimmenade et al. konnten in einer Subanalyse der *International Collaborative of NT-proBNP* (ICON)- Studie zeigen, dass durch Hinzufügen spezifischer klinischer Information die diagnostische Genauigkeit von NT-proBNP im Grauzonenbereich verbessert werden konnte. Dazu gehörten die Einnahme von Schleifendiuretika, die paroxysmal nächtliche Dyspnoe, die Jugularvenenstauung sowie das Fehlen von Husten. Unabhängig von der Diagnose wird im Grauzonenbereich eine Subgruppe von Patienten mit intermediärem Risiko der kurzfristigen Mortalität (60 Tage) identifiziert, deren weitere Diagnostik und Therapie unabdingbar ist.[78]

Die Hinzunahme weiterer Biomarker im Sinne einer Multimarkerstrategie könnte die Diagnostik durch eine Erfassung zusätzlicher pathophysiologischer Prozesse verbessern. GDF-15 ist nicht herzspezifisch und somit isoliert zur Diagnostik einer Herzinsuffizienz nicht geeignet. Bei Patienten mit schwerer Adipositas konnte jedoch gezeigt werden, dass GDF-15 besser mit einer diastolischen Dysfunktion korreliert als NT-proBNP und damit in diesem Kollektiv scheinbar besser eine inadäquate Maladaptation des Myokards reflektiert. GDF-15 verbesserte dabei signifikant die Reklassifikation für die Diagnose einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion.[67] Stahrenberg et al. konnten darlegen, dass die diagnostischen Eigenschaften zur Erkennung einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion von GDF-15 scheinbar denen von NT-proBNP überlegen waren, wobei die Kombination beider Marker die diagnostische Genauigkeit sogar noch verbessern konnte.[68] Auch unter Vergleich von GDF-15, ST2, hsTnT und NT-proBNP zeigte sich, dass im diagnostischen Test GDF-15 bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF_{nef}) und NT-proBNP dagegen bei einer Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF_{rEF}) den größten Nutzen erwies. Zur Unterscheidung zwischen beiden Herzinsuffizienzformen erwies sich ein NT-proBNP : GDF-15 Verhältnis am besten.[66] In der *Breathing Not Properly Multinational Study* konnte für BNP

bezüglich der Differenzierung einer HF_rEF zur HF_nEF nur eine untergeordnete Rolle festgestellt werden. Die BNP Werte lagen im Median bei einer HF_nEF signifikant unter denen einer HF_rEF (413 pg/ml vs. 821 pg/ml). [79] Dabei ist anzumerken, dass die BNP-Werte im Median unter dem Cut-off zur wahrscheinlichen Diagnose einer Herzinsuffizienz lagen.

GDF-15 könnte einen möglichen zusätzlichen diagnostischen Nutzen zu den natriuretischen Peptiden mit sich bringen. Der Biomarker wurde nach vorliegenden Erkenntnissen bisher noch nicht in einem unselektionierten Kollektiv von Patienten mit akuter Luftnot untersucht. In der BIC-2 Studie zeigte GDF-15 bei einem Cut-off von 1440 pg/ml die beste Ergebnisanalyse zur Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz, wobei sich der Marker insgesamt als ein weniger starker Indikator als BNP erweist. BNP zeigte dabei bei einem Cut-off von 100 pg/ml mit einer Sensitivität von 97% und einem negativ prädiktiven Wert von 98% ähnliche Ergebnisse wie in Studien mit vergleichbaren Patientenkollektiven. (Tab.14) Die Kombination der beiden Biomarker zeigt im BNP Bereich <100 pg/ml eine Verbesserung der diagnostischen Werte. Im intermediären Bereich liegt der negativ prädiktive Wert mit 86% bei der Kombination der Biomarker und könnte hier einen Nutzen zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz mit sich bringen.

Anhand der vorliegenden Daten zeigt sich ein scheinbarer Nutzen für GDF-15 in der Kombination mit den natriuretischen Peptiden im niedrigen bis intermediären Bereich. Aufgrund des unselektionierten Patientenkollektives lässt sich nicht sagen, welche Patientengruppen oder Parameter der Herzinsuffizienz besser evaluiert wurden. Auch ist anzumerken, dass aufgrund der geringeren Fallzahl der Patientengruppe mit akuter Herzinsuffizienz die Aussagekraft limitiert ist. Nach der Studienlage wäre eine breitere Erfassung von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz denkbar. Die PIVUS Studie konnte bei einem ähnlichen Cut-off (>1390 ng/L) eine starke Relation zur Herzinsuffizienz, aber auch zu kardiovaskulären Erkrankungen allgemein feststellen.[62] An dieser Stelle wäre eine genauere Evaluation in einem größeren Patientenkollektiv sinnvoll.

Tab. 14: BNP zur Diagnostik der Herzinsuffizienz- Vergleich einiger Studien						
Studie	Cut-off Wert	Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW	Accuracy
BIC-2	100pg/ml	97%	52%	32%	99%	61%
Maisel et al. [47]	100pg/ml	90%	76%	79%	89%	83%
McCullough et al. [80]	100pg/ml	90%	73%	75%	90%	81%
Maisel et al. [53]	100pg/ml	96%	62%	57%	96%	74%
Maisel et al. [81]	400pg/ml	60/ 65%*	95/ 83%*	86/ 86%*	81/ 60%*	82/ 72%*
BIC-2	500pg/ml	67%	83%	47%	92%	80%

Tab. 14 Übersicht diagnostischer Werte einiger Studien. PPW = Positiv prädiktiver Wert, NPW = Negativ prädiktiver Wert
*Altersgruppe 18-69/ 70-105 Jahre.

4.2.4 GDF-15 zu Risikoprofilen von Patienten mit akuter Dyspnoe

Der Schweregrad der Symptome einer Herzinsuffizienz korreliert nur schwach mit der ventrikulären Funktion, und auch wenn es einen klaren Zusammenhang zwischen der Schwere der Symptome und dem Überleben gibt, haben Patienten mit milden Symptomen dennoch ein relativ hohes absolutes Risiko einer Hospitalisierung oder des Versterbens. [5] Eine Risikostratifizierung sollte Gheorghiade et al. zufolge im Allgemeinen Basisvariablen, den klinischen Verlauf sowie Variablen, die in der Frühphase nach Entlassung gemessen werden, umfassen. Die Autoren verweisen dabei auf das Fehlen einer allgemein anerkannten Risikostratifizierung bei der akuten Herzinsuffizienz zum Zeitpunkt der Aufnahme. [82]

GDF-15 steht in Zusammenhang mit der Anzahl der Medikamente sowie der Anzahl der Diagnosen bei Aufnahme. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass GDF-15 Patienten identifiziert, die insgesamt einen höheren Krankheitsgrad haben und damit auch ein höheres Risiko einer schlechten Prognose. Anhand der Analyse lässt sich nicht sagen, inwiefern dies mit einer vorbestehenden oder neu aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankung zusammenhängt. GDF-15 erweist sich zudem als eng assoziiert mit der NYHA-Klassifikation und damit dem Schweregrad der Symptome. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien. [17, 19, 54, 57] Die Unterteilung von GDF-15 in Risikogruppen zeigt eine positive Korrelation zur KHK, dem diastolischen Blutdruck, Diabetes mellitus sowie laborchemischen Parametern wie der GFR oder CRP. Die Korrelation von GDF-15 zur renalen Dysfunktion und CRP [54, 57, 62] sowie dem Diabetes mellitus [54, 62] steht im Einklang mit den Ergebnissen bisheriger Studien. Die Korrelation zur diastolischen Dysfunktion kann in anderen Studien nicht bestätigt

werden.[57, 62] Die Cut-off Werte der Risikogruppenunterteilung (1200 vs. 1800 pg/ml) wurden dabei bisher vor allem für Patienten mit akutem Koronarsyndrom verwendet.[16, 18, 20, 64] Für ambulante Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz nahmen Kempf et al.[17] eine Stratifizierung in Quartilen (1200, 2000 und 3600 pg/ml) vor. Ein Cut-off von >2729 pg/ml zeigte sich indes am aussagekräftigsten, es existiert jedoch keine einheitliche Unterteilung, insbesondere nicht für Akutpatienten. Aus diesem Grund wurde für die vorliegende Studie die häufigere Risikogruppenunterteilung gewählt.

4.2.5 GDF-15 zur Prognostik von Patienten mit akuter Dyspnoe

4.2.5.1 Rehospitalisierung

Bezüglich der Rehospitalisierung aufgrund einer kardialen Ursache zeigte sich GDF-15 als nur schwacher Indikator und war weniger aussagekräftig als BNP.

Foley et al. konnten bei einem Cut-off von 2720 ng/L eine starke Assoziation von GDF-15 zu einem erhöhten Risiko der kardiovaskulären Mortalität oder Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz feststellen. Dabei entsprach die Eignung von GDF-15 zur Diskriminierung zwischen den Risikogruppen in etwa der von NT-pro BNP. Die Kombination der beiden Marker war dabei noch aussagekräftiger.[69] Die Kombination der Endpunkte bei Foley et al. sowie ein deutlich längerer Follow-Up Zeitrahmen von 360 Tagen im Median könnten hier den Unterschied erklären.

4.2.5.2 Mortalität

Die Ergebnisse unserer Studie demonstrieren an einem Kollektiv von Patienten mit akuter Luftnot, dass GDF-15 Werte im Hochrisikobereich unabhängig assoziiert sind mit einem erhöhten Risiko der Mortalität jeder Ursache. GDF-15 ist dabei stärker assoziiert mit der Mortalität als BNP. Innerhalb der Subgruppe mit akuter Herzinsuffizienz konnte GDF-15 Patienten mit erhöhtem Risiko nicht identifizieren, während bei Patienten ohne akute Herzinsuffizienz deutlich signifikante Unterschiede darzustellen waren.

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder chronischer Herzinsuffizienz korrelieren GDF-15 Werte mit dem Mortalitätsrisiko.[16-18, 20, 54, 69] Einige Studien legen den Nutzen auch für unselektionierte Patientenkollektive dar. [70, 74, 83] Neuere Studien untersuchten GDF-15 bei Patienten mit akutem Brustschmerz unter besonderer Berücksichtigung des akuten Koronarsyndroms. [15, 64] Die BIC-2 Studie ist nach unserem Wissen die erste Studie, die

GDF-15 hinsichtlich der Mortalität in einem Kollektiv von Patienten mit akuter Dyspnoe untersucht.

Ergebnisse der prospektiven, populationsbasierten Rancho Bernardo Studie [74] zeigen, dass GDF-15 ein starker Indikator zur Vorhersage der Mortalität ist. Die Studie untersuchte dabei über einen Zeitraum von ca. 11 Jahren 1391 Teilnehmer mit einem durchschnittlichen Alter von 70 Jahren und ohne vorher bekannte kardiovaskuläre Erkrankung. GDF-15 zeigte dabei eine starke Assoziation zur kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Mortalität sowie der Mortalität aufgrund jeglicher Ursache und aufgrund von Tumorleiden. Der Biomarker war dabei im Vergleich zu CRP und NT-pro BNP der stärkste Indikator der Mortalität insgesamt (alle Ursachen), während NT-pro BNP eine stärkere Vorhersagekraft zur kardiovaskulären Mortalität bewies. Diese Tendenz der Assoziation von GDF-15 zur gesamten und nicht ursachenspezifischen Mortalität spiegelt sich auch in der BIC-2 Studie wider. Die Tatsache, dass GDF-15 auch bei Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen über einen langen Zeitraum einen Vorhersagewert zur Mortalität besitzt, könnte nach Ansicht der Autoren darauf zurückzuführen sein, dass GDF-15 eine aktive Rolle in der Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen spielt. Die Studie zeigte dabei keine spezifizierten Ergebnisse zur Herzinsuffizienz. Diesbezüglich liefert eine Subanalyse der Framingham Herzstudie von 3428 Patienten über einen Zeitraum von ca. 11 Jahren weitere Daten. Dabei stand GDF-15 in starkem Zusammenhang mit dem Endpunkt Tod und mit einer Herzinsuffizienz, aber auch mit kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt, Koronarinsuffizienz, Tod aufgrund einer KHK, Herzinsuffizienz, Schlaganfall), nicht jedoch mit Ereignissen einer koronaren Herzkrankheit (Myokardinfarkt, Koronarinsuffizienz und Tod aufgrund einer KHK). Die Assoziation von GDF-15 zum Endpunkt Tod war dabei besonders hoch, wobei nur ein Multimarkeransatz mit sST2, GDF-15, hsTnI, BNP und hsCRP noch besser zu sein schien. Auch in unserer Studie zeigte sich ein stärkerer Zusammenhang von GDF-15 zur Herzinsuffizienz als zum akuten Koronarsyndrom (Kapitel 4.2.2). Dies könnte darauf hindeuten, dass GDF-15 pathophysiologische Prozesse birgt, die Patienten mit möglicher Herzinsuffizienz im präklinischen Umfeld wie auch in Akutsituationen zu identifizieren vermögen und gleichzeitig ein erhöhtes Risiko der Mortalität anzeigen. In der Tat scheint GDF-15 im Tiermodell Mechanismen aufzuweisen, die das Herz vor den Folgen einer Ischämie [61] oder Hypertension [59] zu schützen vermögen, welche wiederum die häufigsten Ursachen einer Herzinsuffizienz darstellen. Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (STEMI) zeigt sich GDF-15 zudem als ein Marker des linksventrikulären Remodelings.[65] In der Valsartan Heart Failure Studie zeigte sich GDF-15 allerdings stärker assoziiert für Patienten mit nicht-ischämischer Kardiomyopathie, auch wenn Unterschiede des

Risikos der Mortalität bei ischämischer und nicht- ischämischer Genese nicht festgestellt wurden.[54] Kempf et al. zeigten hingegen in einer kleineren Studie eine Korrelation von GDF-15 zur ischämischen Ätiologie der Herzinsuffizienz, sodass dies möglicherweise zufällige Befunde sind. [17]

Studien über GDF-15 zur Prognose der Herzinsuffizienz mit definierten und nicht akuten Patientenkollektiven stellen teilweise deutlich höhere GDF-15 Werte in Zusammenhang mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko. Bei Kempf et al. scheinen Werte >2729 ng/l, bei Anand et al. Werte >2445 bzw. >4345 ng/l am aussagekräftigsten zu sein. Der Hochrisikobereich von >1800 pg/ml könnte in unserer Studie daher etwas zu niedrig liegen. Bei verstorbenen Patienten mit akuter Herzinsuffizienz lagen die Werte im Median bei 4957 (2163-16850) pg/ml. Diese Werte zeigen eine ähnliche Tendenz, sodass auch für Patienten mit akuter Luftnot ein höherer Cut-off denkbar wäre. Anhand der vorliegenden Daten lässt sich darstellen, dass GDF-15 bei Werten >1800 pg/ml eine Hochrisikogruppen zu identifizieren vermag. Es scheint dabei unerheblich zu sein, ob bei einem Patienten Werte unter dem Cut-off für gesunde ältere Erwachsene (<1200 pg/ml) oder Werte im intermediären Bereich (1200-1800 pg/ml) gemessen werden. Limitierend ist jedoch die kleinere Subgruppe mit akuter Herzinsuffizienz und die insgesamt wenigen Ereignisse, so dass hier eine größer angelegte Studie sinnvoll wäre. Bei Brustschmerzpatienten konnte sich die etablierte Risikounterteilung bewähren. Da kardiogene Ursachen für Luftnot und Brustschmerz sich teilweise überschneiden, erscheint hier auch die Anwendbarkeit von GDF-15 zur Risikostratifizierung und Prognose von Patienten mit suspekter Herzerkrankung bei einem gleichen Cut-off denkbar.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Studie war es, die Bedeutung von GDF-15 in einem unselektionierten Patientenkollektiv unter besonderer Berücksichtigung der Herzinsuffizienz zu evaluieren. Der Biomarker wurde dabei in einem Kollektiv von Dyspnoe-Patienten einer internistischen Notaufnahme untersucht und isoliert sowie im Vergleich mit BNP ausgewertet. Der Grundgedanke hierbei ist, das initiale Patientenmanagement in einer Notaufnahme durch eine Verbesserung der Akutdiagnostik, Risikostratifizierung und Prognostik zu optimieren.

GDF-15 ist als Zytokin eher unspezifisch und spiegelt diverse pathophysiologische Prozesse des Körpers wider. Somit ist der Marker primär für die Diagnostik einer Herzinsuffizienz eher ungeeignet, auch wenn in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte, dass hohe Werte ein guter Indikator einer akuten Herzinsuffizienz sind. Isoliert zeigt GDF-15 bezüglich der Diagnostik in unserer Studie keinen relevanten Nutzen. Nichtsdestotrotz konnte in Korrelation zu BNP ein möglicher Nutzen im niedrigen bis intermediären Cut-off Bereich von BNP festgestellt werden. Dies müsste in größeren Patientenkollektiven noch näher untersucht werden.

GDF-15 erweist auch in dem vorliegenden Patientenkollektiv eine gute Korrelation zu kardiovaskulären Risikofaktoren. GDF-15 könnte also einen sinnvollen Biomarker als Ergänzung einer klinischen Risikostratifizierung in der initialen Notaufnahmesituation darstellen. Auch wenn zur Identifizierung ein Cut-off von >1800 ng/l als sinnvoll erscheint, sind weitere Studien notwendig, um einen geeigneten Wert für Patienten mit akuter Herzinsuffizienz zu identifizieren. In Zusammenschau der Studienlage über GDF-15 und insbesondere auch über das akute Koronarsyndrom, erscheint ein möglicher Nutzen auch im Rahmen eines übergeordneten Akut-Biomarkers für kardiovaskuläre Erkrankungen allgemein denkbar.

Interessanterweise zeigt sich in unserer Studie keine Korrelation zur Rehospitalisierung, jedoch eine starke Korrelation zur Mortalität. Ein möglicher Störfaktor könnte dabei die kurze Follow-Up Zeit von 90 Tagen sein und die eher niedrige Anzahl an Ereignissen. Eine erneute Evaluation mit einem längeren Zeitrahmen wäre hier sinnvoll. Für die klinische Nutzung erscheint dabei wesentlich, ob sich GDF-15 dem klinischen Zustand des Patienten anpasst und somit therapeutische Entscheidungen mittragen könnte. Foley et al. konnten zeigen, dass GDF-15 zur Risikostratifizierung vor Schrittmacherimplantation geeignet erscheint. Überdies zeigt sich GDF-15 nach Lok et al. als sinnvoller Parameter zur Verlaufskontrolle nach Implantation einer linksventrikulären Assist Device. GDF-15 ist ein dabei ein vielversprechender prognostischer Parameter, dessen Bedeutung in weiteren Studien evaluiert werden sollte.

6 Literaturverzeichnis

1. Longo, D.L., et al., *Harrisons Innere Medizin*. 18. Aufl. ed2012, Berlin: ABW Wissenschaftsverlag. 4 Bände, inkl. Registerband.
2. McMurray, J.J. and M.A. Pfeffer, *Heart failure*. *Lancet*, 2005. 365(9474): p. 1877-89.
3. Neumann, T., et al., *Heart Failure: the Commonest Reason for Hospitalization in Germany—Medical and Economic Perspectives*. *Dtsch Arztebl International*, 2009. 106(16): p. 269-75.
4. Mosterd, A. and A.W. Hoes, *Clinical epidemiology of heart failure*. *Heart*, 2007. 93(9): p. 1137-46.
5. McMurray, J.J., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *Eur Heart J*, 2012.
6. Fonarow, G.C., *Epidemiology and risk stratification in acute heart failure*. *Am Heart J*, 2008. 155(2): p. 200-7.
7. Peacock, W.F., *Acute Emergency Department management of heart failure*. *Heart Fail Rev*, 2003. 8(4): p. 335-8.
8. Mockel, M., et al., *Chief complaints in medical emergencies: do they relate to underlying disease and outcome? The Charite Emergency Medicine Study (CHARITEM)*. *Eur J Emerg Med*, 2012.
9. Maisel, A., et al., *State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice*. *Eur J Heart Fail*, 2008. 10(9): p. 824-39.
10. Rich, M.W., *Office management of heart failure in the elderly*. *Am J Med*, 2005. 118(4): p. 342-8.
11. Kim, H.N. and J.L. Januzzi, Jr., *Natriuretic peptide testing in heart failure*. *Circulation*, 2011. 123(18): p. 2015-9.
12. van Kimmenade, R.R., Y.M. Pinto, and J.L. Januzzi, Jr., *Importance and interpretation of intermediate (gray zone) amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations*. *Am J Cardiol*, 2008. 101(3A): p. 39-42.
13. Kempf, T. and K.C. Wollert, *Growth differentiation factor-15: a new biomarker in cardiovascular disease*. *Herz*, 2009. 34(8): p. 594-9.
14. Stejskal, D., et al., *Macrophage-inhibitory cytokine-1 (mic-1) in differential diagnosis of dyspnea—a pilot study*. *Clin Biochem*, 2009. 42(13-14): p. 1347-51.
15. Schaub, N., et al., *Growth differentiation factor-15 in the early diagnosis and risk stratification of patients with acute chest pain*. *Clin Chem*, 2012. 58(2): p. 441-9.

16. Wollert, K.C., et al., *Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome*. *Circulation*, 2007. 115(8): p. 962-71.
17. Kempf, T., et al., *Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2007. 50(11): p. 1054-60.
18. Kempf, T., et al., *Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction*. *Eur Heart J*, 2007. 28(23): p. 2858-65.
19. Norozi, K., et al., *Growth differentiation factor 15: an additional diagnostic tool for the risk stratification of developing heart failure in patients with operated congenital heart defects?* *Am Heart J*, 2011. 162(1): p. 131-5.
20. Wollert, K.C., et al., *Growth differentiation factor 15 for risk stratification and selection of an invasive treatment strategy in non ST-elevation acute coronary syndrome*. *Circulation*, 2007. 116(14): p. 1540-8.
21. Parshall, M.B., et al., *An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012. 185(4): p. 435-52.
22. West, R.L., et al., *A review of dyspnea in acute heart failure syndromes*. *Am Heart J*, 2010. 160(2): p. 209-14.
23. Weingartner, O., T. Hasan, and M. Bohm, *[Pathophysiology and differential diagnosis of dyspnea]*. *Herz*, 2004. 29(6): p. 595-601.
24. Fauci, A.S. and T.R. Harrison, *Harrison's principles of internal medicine*. 17. ed2008, New York, NY [u.a.]: McGraw-Hill Medical. XXXVII, 2754, A-16, I-149 S.
25. Denolin, H., et al., *The definition of heart failure*. *Eur Heart J*, 1983. 4(7): p. 445-8.
26. Ho, K.K., et al., *The epidemiology of heart failure: the Framingham Study*. *J Am Coll Cardiol*, 1993. 22(4 Suppl A): p. 6A-13A.
27. Mosterd, A., et al., *Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study*. *Eur Heart J*, 1999. 20(6): p. 447-55.
28. Cowie, M.R., et al., *Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study*. *Eur Heart J*, 1999. 20(6): p. 421-8.
29. Francis, G.S., *Pathophysiology of chronic heart failure*. *Am J Med*, 2001. 110 Suppl 7A: p. 37S-46S.
30. Mann, D.L. and M.R. Bristow, *Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond*. *Circulation*, 2005. 111(21): p. 2837-49.
31. Cheng, S. and R.S. Vasan, *Advances in the epidemiology of heart failure and left ventricular remodeling*. *Circulation*, 2011. 124(20): p. e516-9.
32. Dickstein, K., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart*

Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur Heart J, 2008. 29(19): p. 2388-442.

33. Hoppe, U.C., et al., *[Guidelines for therapy of chronic heart failure]*. Z Kardiol, 2005. 94(8): p. 488-509.

34. Hunt, S.A., et al., *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society.* Circulation, 2005. 112(12): p. e154-235.

35. Nohria, A., L.M. Mielniczuk, and L.W. Stevenson, *Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes.* Am J Cardiol, 2005. 96(6A): p. 32G-40G.

36. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group.* N Engl J Med, 1987. 316(23): p. 1429-35.

37. *Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators.* N Engl J Med, 1991. 325(5): p. 293-302.

38. *Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework.* Clin Pharmacol Ther, 2001. 69(3): p. 89-95.

39. Emdin, M., et al., *Old and new biomarkers of heart failure.* Eur J Heart Fail, 2009. 11(4): p. 331-5.

40. van Kimmenade, R.R. and J.L. Januzzi, Jr., *Emerging biomarkers in heart failure.* Clin Chem, 2012. 58(1): p. 127-38.

41. Daniels, L.B. and A.S. Maisel, *Natriuretic peptides.* J Am Coll Cardiol, 2007. 50(25): p. 2357-68.

42. Braunwald, E., *Biomarkers in heart failure.* N Engl J Med, 2008. 358(20): p. 2148-59.

43. Ruskoaho, H., *Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure.* Endocr Rev, 2003. 24(3): p. 341-56.

44. Gegenhuber, A., et al., *Midregional pro-A-type natriuretic peptide measurements for diagnosis of acute destabilized heart failure in short-of-breath patients: comparison with B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP.* Clin Chem, 2006. 52(5): p. 827-31.

45. Januzzi, J.L., Jr., et al., *The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study.* Am J Cardiol, 2005. 95(8): p. 948-54.

46. Mueller, C., et al., *Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea.* N Engl J Med, 2004. 350(7): p. 647-54.

47. Maisel, A.S., et al., *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. N Engl J Med, 2002. 347(3): p. 161-7.
48. Ewald, B., et al., *Meta-analysis of B type natriuretic peptide and N-terminal pro B natriuretic peptide in the diagnosis of clinical heart failure and population screening for left ventricular systolic dysfunction*. Intern Med J, 2008. 38(2): p. 101-13.
49. Di Angelantonio, E., et al., *B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies*. Circulation, 2009. 120(22): p. 2177-87.
50. Maisel, A., et al., *Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath*. J Am Coll Cardiol, 2004. 44(6): p. 1328-33.
51. Fonarow, G.C., et al., *Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2007. 49(19): p. 1943-50.
52. Troughton, R.W., C.M. Frampton, and M.G. Nicholls, *Biomarker-guided treatment of heart failure: still waiting for a definitive answer*. J Am Coll Cardiol, 2010. 56(25): p. 2101-4.
53. Maisel, A., et al., *Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial*. J Am Coll Cardiol, 2010. 55(19): p. 2062-76.
54. Anand, I.S., et al., *Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial*. Circulation, 2010. 122(14): p. 1387-95.
55. Dinh, W., et al., *Growth-differentiation factor-15: a novel biomarker in patients with diastolic dysfunction?* Arq Bras Cardiol, 2011. 97(1): p. 65-75.
56. Bootcov, M.R., et al., *MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. 94(21): p. 11514-9.
57. Kempf, T., et al., *Circulating concentrations of growth-differentiation factor 15 in apparently healthy elderly individuals and patients with chronic heart failure as assessed by a new immunoradiometric sandwich assay*. Clin Chem, 2007. 53(2): p. 284-91.
58. Blobel, G.C., W.P. Schiemann, and H.F. Lodish, *Role of transforming growth factor beta in human disease*. N Engl J Med, 2000. 342(18): p. 1350-8.
59. Xu, J., et al., *GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation*. Circ Res, 2006. 98(3): p. 342-50.
60. Kempf, T. and K.C. Wollert, *Growth-differentiation factor-15 in heart failure*. Heart Fail Clin, 2009. 5(4): p. 537-47.

61. Kempf, T., et al., *The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury*. *Circ Res*, 2006. 98(3): p. 351-60.
62. Lind, L., et al., *Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study*. *Eur Heart J*, 2009. 30(19): p. 2346-53.
63. Schlittenhardt, D., et al., *Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages in vitro and in arteriosclerotic lesions*. *Cell Tissue Res*, 2004. 318(2): p. 325-33.
64. Eggers, K.M., et al., *Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain*. *Eur Heart J*, 2008. 29(19): p. 2327-35.
65. Dominguez-Rodriguez, A., P. Abreu-Gonzalez, and P. Avanzas, *Relation of growth-differentiation factor 15 to left ventricular remodeling in ST-segment elevation myocardial infarction*. *Am J Cardiol*, 2011. 108(7): p. 955-8.
66. Santhanakrishnan, R., et al., *Growth differentiation factor 15, ST2, high-sensitivity troponin T, and N-terminal pro brain natriuretic peptide in heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction*. *Eur J Heart Fail*, 2012.
67. Baessler, A., et al., *Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity*. *Eur J Heart Fail*, 2012. 14(11): p. 1240-8.
68. Stahrenberg, R., et al., *The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction*. *Eur J Heart Fail*, 2010. 12(12): p. 1309-16.
69. Foley, P.W., et al., *Growth differentiation factor-15 predicts mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy*. *Eur Heart J*, 2009. 30(22): p. 2749-57.
70. Wang, T.J., et al., *Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the framingham heart study*. *Circulation*, 2012. 126(13): p. 1596-604.
71. Raem, A.M., *Immunoassays*. 1. Aufl. ed2007, M©*nchen ; Heidelberg: Elsevier, Spektrum. XXII, 370 S.
72. Abbott, "Systemtraining 2009 Architect i2000/SR"), 2009.
73. Carpenter, C.R., et al., *Brain natriuretic peptide in the evaluation of emergency department dyspnea: is there a role?* *J Emerg Med*, 2012. 42(2): p. 197-205.
74. Daniels, L.B., et al., *Growth-differentiation factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study*. *Circulation*, 2011. 123(19): p. 2101-10.
75. Wollert, K.C. and T. Kempf, *Growth Differentiation Factor 15 in Heart Failure: An Update*. *Curr Heart Fail Rep*, 2012.

76. Pang, P.S., et al., *The role of natriuretic peptides: from the emergency department throughout hospitalization*. *Congest Heart Fail*, 2012. 18 Suppl 1: p. S5-8.
77. Brenden, C.K., et al., *Gray zone BNP levels in heart failure patients in the emergency department: results from the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) multicenter study*. *Am Heart J*, 2006. 151(5): p. 1006-11.
78. van Kimmenade, R.R., et al., *Usefulness of intermediate amino-terminal pro-brain natriuretic peptide concentrations for diagnosis and prognosis of acute heart failure*. *Am J Cardiol*, 2006. 98(3): p. 386-90.
79. Maisel, A.S., et al., *Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. 41(11): p. 2010-7.
80. McCullough, P.A., et al., *B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study*. *Circulation*, 2002. 106(4): p. 416-22.
81. Maisel, A.S., et al., *Impact of age, race, and sex on the ability of B-type natriuretic peptide to aid in the emergency diagnosis of heart failure: results from the Breathing Not Properly (BNP) multinational study*. *Am Heart J*, 2004. 147(6): p. 1078-84.
82. Gheorghiade, M. and P.S. Pang, *Acute heart failure syndromes*. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 53(7): p. 557-73.
83. Brown, D.A., et al., *Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study*. *Lancet*, 2002. 359(9324): p. 2159-63.

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** Einteilung des Schweregrades einer Herzinsuffizienz mit der NYHA- und AHA- Klassifikation
- Tab. 2:** Ein- und Ausschlusskriterien der BIC-2 Studie
- Tab. 3:** Patientencharakteristika
- Tab. 4:** Hauptdiagnosen
- Tab. 5:** Medikamente
- Tab. 6:** Befunde der klinischen Untersuchung
- Tab. 7:** Befunde der weiterführenden Diagnostik
- Tab. 8:** GDF-15 und BNP Werte im Patientenkollektiv
- Tab. 9:** GDF-15 und BNP Werte der Hauptdiagnosen
- Tab. 10:** Sensitivität und Spezifität von GDF-15 und BNP
- Tab. 11:** GDF-15 Werte in Relation zu kardiovaskulären Risikofaktoren und Parametern
- Tab. 12:** Relation von GDF-15 Risikogruppen zu den Endpunkten Überleben und Rehospitalisierung
- Tab. 13:** Literaturübersicht zu ausgewählten Studien über die Rolle von GDF-15 in der Herzinsuffizienz
- Tab. 14:** BNP zur Diagnostik der Herzinsuffizienz - Vergleich einiger Studien

7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Differentialdiagnostischer Algorithmus der Pathophysiologie der Dyspnoe
- Abb. 2:** Induktoren und zelluläre Quellen von GDF-15 im kardiovaskulären System
- Abb. 3:** GDF-15 Werte bei kardiovaskulären Erkrankungen
- Abb. 4:** Abbott Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay Testprinzip
- Abb. 5:** Abbott Optische Messung beim Chemilumineszenz Mikropartikel Immunoassay
- Abb. 6:** GDF-15 Werte in Relation zur Hauptdiagnose
- Abb. 7:** GDF-15 bei Differentialdiagnosen der akuten Luftnot
- Abb. 8:** ROC Kurvenanalyse von GDF-15 und BNP: Diagnostik
- Abb. 9:** GDF-15 in Bezug zur Basismedikation
- Abb. 10:** GDF-15 in Relation zur Anzahl der Diagnosen
- Abb. 11:** GDF-15 in Relation zur NYHA- Klassifikation
- Abb. 12:** GDF-15 in Relation zu den Endpunkten Tod und Überleben
- Abb. 13:** ROC Kurvenanalyse von GDF-15 und BNP: Endpunkt Überleben
- Abb. 14:** Endpunkt Überleben nach GDF-15 Risikogruppen
- Abb. 15:** Überleben von Patienten mit akuter Dyspnoe in Bezug zu GDF-15
- Abb. 16:** GDF-15 in Relation zum Endpunkt Rehospitalisierung
- Abb. 17:** ROC Kurvenanalyse von GDF-15 und BNP: Endpunkt Rehospitalisierung
- Abb. 18:** Endpunkt Rehospitalisierung nach GDF-15 Risikogruppen

7.3 Lebenslauf

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

7.4 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Anne Brüning, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Evaluation von GDF-15 als Marker zur Diagnostik, Risikostratifizierung und prognostischen Einschätzung von Patienten mit akuter Dyspnoe in der Notaufnahme unter besonderer Berücksichtigung der Herzinsuffizienz“

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) 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.

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

Berlin, den 22. Juni 2013

Anne Brüning

7.5 Danksagung

Ich danke zunächst Herrn Prof. Dr. med. Martin Möckel für die hervorragende und herzliche Betreuung und die Überlassung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Herrn Dr. med. Jörn Ole Vollert für seine intensive und kompetente Betreuung während der gesamten Studiendurchführung und Erstellung dieser Arbeit. In diesem Zusammenhang danke ich auch Frau Dr. med. Julia Searle, die gerade in der Anfangszeit wertvolle Hilfestellungen geleistet hat.

Frau Anna Slagmann danke ich für ihre geduldige und maßgebliche Unterstützung zur statistischen Aufarbeitung der Daten.

Ebenfalls geht mein spezieller Dank für die Auswertung der Proben und für die unkomplizierte und kompetente Zusammenarbeit an Frau Janett Reiche und Herrn Fabian Holert.

Für die wertvolle und fruchtbare Zusammenarbeit möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden Benjamin Karow, Andrea Pinkowski, Janina Stiefel und Toni Lauterbach bedanken.

Für die aufmunternde Unterstützung und offenen Ohren über die gesamte Zeit danke ich meiner Familie und meinen Freunden.