

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg  
Klinik und Poliklinik für Kardiologie

Prof. Dr. Stefan Blankenberg und Prof. Dr. Paulus Kirchhof

## **Phänotypisierung anhand NT-proBNP und MR-proADM zur Risikostratifizierung im Rahmen der akuten Herzinsuffizienz**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Alexander Zarfelder  
aus Stuttgart

Hamburg 2023

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 24.09.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Christoph Burdelski**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Benedikt Schrage**

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b> .....	<b>5</b>
	1.1 Allgemeine Definition der akuten Herzinsuffizienz .....	5
	1.2 Klinische Präsentation und Ätiopathogenese .....	5
	1.3 Epidemiologie .....	11
	1.4 Diagnostik .....	12
	1.4.1 Abgrenzung zu Differenzialdiagnosen .....	12
	1.4.2 Kardialer Biomarker NT-proBNP .....	14
	1.4.3 Extrakardialer Biomarker MR-proADM .....	17
	1.5 Therapie .....	20
	1.6 Ziele der Dissertation .....	22
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>23</b>
	2.1 Studiendesign .....	23
	2.1.1 Setting .....	23
	2.1.2 Einschlusskriterien .....	23
	2.1.3 Ausschlusskriterien .....	23
	2.2 Erhebung von Daten und Proben .....	24
	2.3 Probenverarbeitung .....	26
	2.4 Datenverarbeitung .....	26
	2.5 Endpunkte .....	26
	2.6 Statistische Methoden .....	27
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>28</b>
	3.1 Charakteristika der Gesamtkohorte .....	28
	3.2 Charakteristika der NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen .....	30
	3.3 Assoziation zwischen NT-proBNP und MR-proADM .....	34
	3.4 Einfluss des NT-proBNP/MR-proADM Phänotyps auf den intrahospitalen Verlauf.....	35
	3.5 Intrahospitale Entwicklung der NT-proBNP/MR-proADM Phänotypenverteilung	36
	3.6 Prognose der NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen .....	37
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>38</b>
	4.1 Charakteristika der Gesamtkohorte .....	39
	4.2 Charakteristika der NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen .....	41
	4.3 Innerklinischer Verlauf und poststationäre Prognose der NTproBNP/MR-proADM Phänotypen .....	43
	4.4 Klinische Implikationen .....	49
	4.5 Limitationen .....	50
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG (DEUTSCH UND ENGLISH)</b> .....	<b>51</b>

<b>6</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>54</b>
<b>7</b>	<b>TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>57</b>
<b>8</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>58</b>
<b>9</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>67</b>
<b>10</b>	<b>TABELLARISCHER LEBENSLAUF .....</b>	<b>68</b>
<b>11</b>	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>69</b>

## **1 EINLEITUNG**

### **1.1 Allgemeine Definition der akuten Herzinsuffizienz**

Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom bestehend aus unter anderem kardial bedingter Atemnot, Belastungsintoleranz, Fatigue und Anschwellung der Knöchel sowie klinischer Zeichen wie pulmonale Rasselgeräusche, gestaute Jugularvenen oder Flüssigkeitsüberladung (Kongestion) (McDonagh et al., 2021). Sie ist begründet in einer strukturellen und/oder funktionellen Pathologie des Herzens, welche dazu führt, dass der Sauerstoffbedarf des Körpergewebes nur durch erhöhte intrakardiale Füllungsdrücke zu erreichen ist oder der ventrikuläre Auswurf sogar ungenügend für diesen Bedarf bleibt (McDonagh et al., 2021). Vor diesem Hintergrund ist die akute Herzinsuffizienz (AHI) definiert als eine neu auftretende oder sich rasch verschlechternde Herzinsuffizienz (Mebazaa et al., 2015, McDonagh et al., 2021).

Die aktuelle ESC-Leitlinie für die Diagnose und Therapie der akuten und chronischen Herzinsuffizienz unterscheidet vier klinische Präsentationsformen der AHI (McDonagh et al., 2021). Die akut dekompensierte Herzinsuffizienz, das akute Lungenödem, das isolierte rechtsventrikuläre Versagen und der akute kardiogene Schock (McDonagh et al., 2021). Die akut dekompensierte Herzinsuffizienz ist mit 50-70% aller Fälle, die häufigste Form der AHI (Chioncel et al., 2017). Sie umfasst die *de novo* akute Herzinsuffizienz und die akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz (McDonagh et al., 2021). Erstere bezeichnet das Auftreten einer AHI ohne vorbestehende chronische kardiale Dysfunktion, zweite eine Dekompensation mit bekannter oder unbekannter vorbestehender chronischer kardialer Dysfunktion. Innerhalb dieser Promotionsarbeit liegt der Fokus aufgrund der Einschlusskriterien der CYCLE-Studie (vgl. 2.1) und der epidemiologischen Relevanz (vgl. 1.3) auf der akut dekompensierten Herzinsuffizienz. Da vereinzelt epidemiologisch seltenere Präsentationsformen Teil der Kohorte waren, wird dennoch die Abkürzung AHI im Folgenden verwendet.

### **1.2 Klinische Präsentation und Ätiopathogenese**

Unter dem Syndrom AHI verbirgt sich ein heterogenes Patient:innen-Kollektiv mit einer breiten Spanne an Auslösern die kardiale und extrakardiale Erkrankungen umfasst. Die Pathogenese ist vielschichtig und bisher nicht im Detail verstanden (Njoroge und Teerlink, 2021). Sie beinhaltet systolische und diastolische Funktionsstörungen, ventrikulär-vaskuläre dysfunktionale Kopplung, sowie neurohumorale, endotheliale und inflammatorische pathophysiologische Aktivierung kardialer oder komorbider Genese (Njoroge und Teerlink, 2021). Die in großen AHI-Kohortenstudien am häufigsten vertretene akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz kann Folge einer lediglich geringen Störung eines sensiblen Gleichgewichts sein, das im Rahmen der chronischen

Herzinsuffizienz durch das maladaptiv angepasste neurohumorale System aufrechterhalten wird (Adams et al., 2005, Chioncel et al., 2017). Systemische Infektionen, mangelnde Therapieadhärenz (hinsichtlich medikamentöser Therapie, Trinkmengenbeschränkung und diätischen Vorgaben), kardio- und nephrotoxische Medikamente, exazerbierte Komorbiditäten (bspw. COPD), Verschlechterung der Nierenfunktion, metabolische Entgleisungen, perioperativer Stress, psychische Belastungsreaktionen oder übermäßiger Alkoholkonsum treiben die Kongestion und Endorganschädigung voran und können eine Dekompensation der chronischen Herzinsuffizienz auslösen (Arrigo et al., 2020, Fischbach, 2018). Darüber hinaus gibt es spezifische Pathomechanismen, welche ohne vorbestehende kardiale Pathologie das klinische Syndrom AHI verursachen können. Sie verschlechtern die systolische oder diastolische Funktion akut und müssen zügig therapeutisch adressiert werden (McDonagh et al., 2021, Arrigo et al., 2016). Dazu gehören das akute Koronarsyndrom (ACS) inklusive mechanischer Komplikationen, der hypertensive Notfall, Tachyarrhythmien, schwere Bradykardien, sich rasch verschlechternde neue Klappenvitien, Perikardtamponaden oder fulminante Endo- und Myokarditiden (McDonagh et al., 2021). Dennoch gibt es einen relevanten Anteil an Patient:innen, bei denen kein konkreter Auslöser der AHI identifiziert wird. In der Kohortenstudie OPTIMIZE-HF betrug dieser Anteil 40% (Fonarow et al., 2008). Die Kongestion hat in den meisten Fällen der akut dekompensierten Herzinsuffizienz den größten Einfluss auf das klinische Erscheinungsbild und ist eine relevante Determinante der voranschreitenden Organdysfunktion (Arrigo et al., 2020, Adams et al., 2005). Unter Verwendung der etablierten Nohria-Klassifikation lassen die Patient:innen sich am häufigsten in die Kategorie „warm and wet“ einordnen (Nohria et al., 2003). Sie entwickelt sich allmählich innerhalb von Tagen und ist weniger fulminant als andere Formen der AHI wie das Lungenödem oder der kardiogene Schock. Klinische Merkmale dieser Form sind Tachy-, Bendo- oder Orthopnoe, Belastungsintoleranz, feuchte Rasselgeräusche über den Lungenfeldern, periphere Ödeme, abdominelles Völlegefühl, gestaute Halsvenen oder ein dritter Herzton (Fischbach, 2018). Seltener ist ein akut reduzierter kardialer Auswurf führend (Adams et al., 2005). Hinweise darauf können eine verlängerte kapilläre Füllungszeit, kühle Extremitäten mit marmorierter Haut, Vigilanzminderung, Oligurie und niedrige systolische Blutdruckwerte unter 90 mmHg sein (Fischbach, 2018). Hier sind die Übergänge zum kardiogenen Schock fließend. Lungenödem, gastrointestinales Ödem, hepatozelluläre Nekrose und kardiorenales Syndrom sind Zeichen der Endorganschädigung bei anhaltender Kongestion unter AHI (Njoroge und Teerlink, 2021).

## **Ventrikuläre Füllungsdrücke unter systolischen und diastolischen Funktionsstörungen**

Die aktuelle ESC-Leitlinie unterscheidet Phänotypen der chronischen Herzinsuffizienz hauptsächlich basierend auf echokardiographischen Befunden in Herzinsuffizienz mit reduzierter (LVEF  $\leq 40\%$ ), mild reduzierter (LVEF 41-49%) und erhaltener (LVEF  $\geq 50\%$ ) linksventrikulärer systolischer Funktion (McDonagh et al., 2021). Obwohl zwischen diesen Formen morphologisch und funktionell Unterschiede bestehen sind die pathophysiologischen Mechanismen, die eine Dekompensation anzeigen und vorantreiben gleich (Zile et al., 2008): Dies sind erhöhte intrakardiale Füllungsdrücke sowie eine reduzierte Kontraktilität und Relaxationsfähigkeit der Kardiomyozyten (Zile et al., 2008, Arrigo et al., 2020). Der kardiale Füllungsdruck wird durch den links-/rechtsventrikulären enddiastolischen Druck abgebildet (LV/RVEDP). Vor Symptombeginn (circa 14 Tage) zeigt sich häufig ein zunächst erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck, aus dem sich konsekutiv ein erhöhter linksatrialer Druck und somit auch ein erhöhter Druck in den pulmonalen Kapillaren ergibt (Zile et al., 2008). Hämodynamisch ist diese pulmonale Kongestion durch einen erhöhten Lungenkapillarverschlussdruck (PCWP) detektierbar (Zile et al., 2008). Der in den pulmonalen Kapillarbetten gesteigerte intravasale Druck mündet in einer verstärkten Filtration proteinarmer Flüssigkeit aus diesen Kapillaren in das alveoläre Interstitium und den Alveolarräumen (MacIver et al., 2016). Überschreitet die Menge der filtrierte Flüssigkeit die Transportkapazität des lymphatischen Systems, kommt es zu einer erhöhten Flüssigkeitsansammlung (MacIver et al., 2016). Die daraus verlängerte alveokapilläre Diffusionsstrecke macht sich für die Patient:innen in der Entwicklung von Dyspnoe, verminderte Belastbarkeit und Fatigue bemerkbar. Konsekutiv ergibt sich durch den erhöhten pulmonalkapillären Druck eine größere rechtskardiale Arbeitsbelastung, welche wiederum eine systemische Kongestion fördert (Zile et al., 2008). Die Klinik der systemischen Kongestion umfasst kardiale Hepatopathie, gastrointestinale Stauung, obere Einflusstauung, kardiorenale Nierenfunktionsstörungen und periphere Ödeme. Als Circulus vitiosus folgt den erhöhten intrakardialen Füllungsdrücken eine Steigerung der ventrikulären Wandspannung, myokardiale Dehnung und Remodellierung mit erhöhtem Sauerstoffbedarf, was zu einer fortschreitenden Verschlechterung von Kontraktilität, Relaxationsfähigkeit und Klappenfunktion führt (Krüger, 2017). Daneben wird der ventrikuläre Füllungsdruck durch die systolische und diastolische Funktion bestimmt (Krüger, 2017). Eine myokardiale Ischämie, beispielsweise durch einen akuten thrombembolischen Koronararterienverschluss, stört diese Funktionen, denn Kammerkontraktion und -relaxation sind stark von der oxidativen Energieerzeugung abhängig (Arrigo et al., 2020). Insbesondere Patient:innen mit chronischer diastolischer Dysfunktion, welche im Gegensatz zur chronischen systolischen Dysfunktion eine

reduzierte myokardiale Dehnbarkeit aufweisen, beispielsweise durch Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie, erhöhtes Alter oder Diabetes mellitus die in einer myokardialen Fibrose und Hypertrophie münden, sind vulnerabel bei einer plötzlich akut reduzierten Relaxationsfähigkeit der Ventrikel und zeigen einen schnellen Anstieg der Füllungsdrücke (Arrigo et al., 2020, Krüger, 2017, Zile et al., 2008). Tachyarrhythmien sind ebenfalls ein gängiger Pathomechanismus in der Entstehung einer Dekompensation der Herzinsuffizienz. Aufgrund der Verkürzung der Diastole und dem Verlust der synchronisierten atrialen Funktion, verhindern sie eine adäquate diastolische Füllung (Arrigo et al., 2020). Kompensatorisch wird der linksventrikuläre enddiastolische Druck erhöht, um noch ein ausreichendes Füllungsvolumen (Vorlast) zu gewährleisten, welche wiederum in einer pulmonalen Kongestion münden kann (Krüger, 2017). Erneut sind Patient:innen mit vorbestehender diastolischer Dysfunktion vulnerabler eine AHI bei Tachyarrhythmie zu entwickeln, da sie besonders auf die atriale Kontraktion angewiesen sind (Rosca et al., 2011). Eine gleichzeitige bestehende mechanische oder funktionelle Klappeninsuffizienz (insbesondere Mitralklappeninsuffizienz) potenziert die pulmonale Kongestion durch einen retrograden Blutfluss im linkskardialen System (Njoroge und Teerlink, 2021).

### **Ventrikulär-vaskuläre Kopplung und Flüssigkeitsumverteilung**

Neben der systolischen und diastolischen Funktion, haben die vaskulären Parameter Vor- und Nachlast einen großen Einfluss auf die kardiale Arbeitsbelastung (Verbrugge et al., 2013). Venöse Kapazitätsgefäße stabilisieren und bestimmen die kardiale Vorlast, arterielle Widerstandsgefäße bestimmen die kardiale Nachlast (Arrigo et al., 2020). Die Vorlast gibt den enddiastolischen Dehnungsgrad der Kardiomyozyten vor und korreliert damit mit dem linksventrikulären enddiastolischen Druck (Arrigo et al., 2020). Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz reagieren sensibel auf Veränderungen in kardialer Vor- oder Nachlast. Eine Flüssigkeitsumverteilung aus dem splanchnischen in das zentrale Gefäßsystem bei sympathischer Aktivierung, reduziert die venöse Kapazität mit der Folge eines erhöhten ventrikulären Füllungsdrucks (Arrigo et al., 2020). Eine sympathische Aktivierung resultiert beispielsweise aus systemischen Infektionen, metabolischen Entgleisungen, perioperativem Stress oder psychischen Belastungsreaktionen. Akute hypertensive Entgleisungen, die mit einer massiv gesteigerten linksventrikulären Nachlast einhergehen, sind neben der Flüssigkeitsumverteilung häufig ursächlich für einen Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Drucks welcher die AHI auslöst (Gandhi et al., 2001). Bei bereits eingeschränkten systolischen und diastolischen Kapazitäten, kann die rasch angestiegene Nachlast nicht ausreichend durch eine Steigerung der Vorlast kompensiert werden (Frank-Starling-Mechanismus), ohne dass sich eine relevante pulmonale Kongestion entwickelt (Ross, 1976). Insbesondere wenn die venöse Kapazität



bereits eingeschränkt ist (s.o.) (Arrigo et al., 2020). So wird letztlich die kardiale Auswurfmenge und damit die periphere Perfusion reduziert und eine Flüssigkeitsumverteilung aus der Peripherie in den pulmonalen Kreislauf vorangetrieben (Cotter et al., 2008). Dieses Phänomen wurde 1976 von Ross als Nachlast-Missverhältnis (Afterload-Mismatch) bezeichnet (Ross, 1976). Aus den großen AHI-Registerstudien geht hervor, dass Patient:innen bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz häufiger hypertensive, als hypotensive Blutdruckwerte aufweisen (Adams et al., 2005). So stellt die akute hypertensive Entgleisung, und damit der erhöhte periphere Gefäßtonus, eines der prävalenten Schlüsselement in der Pathophysiologie der AHI dar (Cotter et al., 2008). Diese ventrikuläre-vaskuläre Kopplung mit erhöhter Nachlast und verringerter venöser Kapazität (welche in einer erhöhten Vorlast und erhöhtem linksventrikulären enddiastolischen Druck münden) erhöhen die kardiale Arbeitsbelastung zu übermäßig und treiben die pulmonale und systemische Kongestion voran (Verbrugge et al., 2013). Daneben führt dieser Mechanismus zu einer Zunahme der ventrikulären Wandspannung, die eine myokardiale Ischämie begünstigt und die systolische und diastolische Funktionseinschränkung verschärft (Njoroge und Teerlink, 2021).

### **Flüssigkeitsretention**

Insbesondere bei vorbestehender diastolischen Dysfunktion, tritt eine AHI ohne akute Verschlechterung der Herzfunktion auf, sondern die systemische Kongestion und der Anstieg der ventrikulären Füllungsdrücke sind Folge einer verstärkten Flüssigkeitsretention und Flüssigkeitsakkumulation (Zile et al., 2008). Die Compliance der interstitiellen Räume und damit die Compliance der Venenbette scheint ein Schlüsselement in der Entwicklung einer systemischen Kongestion zu sein (Chaudhry et al., 2007). Das chronisch aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) bei Patient:innen mit chronischer Herzinsuffizienz führt zu einer erhöhten Natriumakkumulation im interstitiellen Glykosaminoglykannetzwerk (Nijst et al., 2015). Daraus resultiert eine erhöhte Neigung des Interstitiums Flüssigkeit zu retinieren (Nijst et al., 2015). Dies führt zur rascheren Entwicklung von peripheren Ödemen, selbst bei nur mild erhöhtem, intravasalem hydrostatischem Druck (Nijst et al., 2015). Das aktivierte RAAS treibt die renale Wasser- und Salzretention voran und trägt zu einer Selbsterhaltung der systemischen Kongestion bei (Arrigo et al., 2020). Daneben führt ein erhöhter zentralvenöser Druck, ausgelöst bspw. durch o.g. Flüssigkeitsumverteilung, zu einem erhöhten Druck im renalvenösen System (Braam et al., 2012). Darauf folgt ein erhöhter interstitieller renalen Druck, welcher schließlich in dem Kollaps von Nierentubuli mit konsekutiver Abnahme der glomerulären Filtrationsrate endet (Braam et al., 2012). Bei zusätzlicher arterieller Hypoperfusion, durch einen reduzierten kardialen Auswurf, potenziert sich diese zur bereits bestehenden venösen Kongestion der Niere mit noch rascherem Abfall der glomerulären Funktion

(Njoroge und Teerlink, 2021). Nephrotoxische Medikamente wie beispielsweise NSAR verstärken die Flüssigkeitsretention, indem sie zu einer Depletion von Prostaglandinen beitragen, die physiologisch durch die Relaxation des Vas afferens und Kontraktion des Vas efferens die glomeruläre Durchblutung und damit die glomeruläre Filtration erhalten.

### **Endotheliale Dysfunktion und Inflammation**

Die mit der RAAS-Aktivierung einhergehend erhöhten Spiegel von Angiotensin II und Aldosteron haben neben ihrer vasokonstriktiven und wasser- sowie natriumretinierenden Wirkung einen entscheidenden Einfluss auf die endotheliale Dysfunktion, welche als Teil der vaskulären Veränderungen, insbesondere im Rahmen der akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz, angesehen wird (Mehta und Griendling, 2007). Die endothelial vermittelte Vasodilatation wird durch die Reduktion der Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid durch Angiotensin II eingeschränkt (Mehta und Griendling, 2007). Der Gefäßtonus in den Blutdruck-bestimmenden Arteriolen wird damit erhöht und somit die Nachlast für den linken Ventrikel gesteigert (Marti et al., 2012). Neben RAAS-vermittelter Vasokonstriktion spielen hier weitere vasokonstriktive Mediatoren wie Endothelin-1 eine Rolle (Njoroge und Teerlink, 2021, Dhaun et al., 2008). Die endotheliale Dysfunktion hat nicht nur einen Effekt auf das vaskuläre System, sondern treibt auch eine myokardiale Schädigung voran (Borbély et al., 2009). Die reduzierte cGMP-Aktivität, durch erniedrigte Stickstoffmonoxidspiegel in den Kardiomyozyten, führt zu einer Hypophosphorylierung von Titinfasern mit Folge einer eingeschränkten Relaxationsfähigkeit und abnormen myokardialen Steifigkeit, welche wiederum die diastolische Dysfunktion fördert (Borbély et al., 2009). Neben der RAAS-vermittelten Einschränkung der Stickstoffmonoxid Bioverfügbarkeit, gilt die Inflammation bei AHI als Treiber der endothelialen Dysfunktion (Krüger, 2017). Diese spiegelt sich laborchemisch in erhöhten hochsensitiven CRP-Werten in diesem Kollektiv wider (Kalogeropoulos et al., 2014). Ausgelöst wird diese einerseits durch biomechanischen Stress auf das endotheliale System, beispielsweise bei Volumen- oder Drucküberladung in den Gefäßen (Nicoletti and Michel, 1999). Andererseits hat eine splanchnische Kongestion mit gastrointestinalem Ödem eine verminderte Zirkulation und konsekutive Ischämie der Darmzotten zur Folge, welche die epitheliale Morphologie und Permeabilität für Bakterien im intestinalen System verändert (Rogler and Rosano, 2014). Lipopolysaccharide und Endotoxine gramnegativer Darmbakterien gelangen dadurch vermehrt den systemischen Kreislauf, was das inflammatorische Umfeld der AHI potenziert (Verbrugge et al., 2013). Das Endothel bildet damit die Brücke zwischen Inflammation und kardiovaskulärer Erkrankung (Marti et al., 2012).

## **Komorbiditäten**

Komorbiditäten sind hochprävalent bei Patient:innen mit AHI und fungieren als Auslöser oder Risikofaktoren, welche die Prognose während einer Hospitalisierung verschlechtern. Kardiovaskuläre Komorbiditäten sind hauptsächlich die arterielle Hypertonie (c.a. 60-70% der Patient:innen), koronare Herzerkrankung (50%), Vorhofflimmern (40%), stattgehabter Myokardinfarkt (20%), stattgehabter Apoplex oder transitorische ischämische Attacke (TIA) (10-15%) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) (10-15%) (Fonarow et al., 2008, Maggioni et al., 2013, Adams et al., 2005). Extrakardiale Komorbiditäten sind hauptsächlich Diabetes Mellitus (c.a. 35-45% der Patient:innen), chronische Nierenkrankheit (20-30%), chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (20-30%), Dys-/Hyperlipidämie (30%), Anämie (15-30%) und Depressionen (10%) (Fonarow et al., 2008, Maggioni et al., 2013, Adams et al., 2005). Eine hyperglykämie Stoffwechselsituation verstärkt die endotheliale Dysfunktion durch einen erhöhten oxidativen Stress mit resultierender myokardialer Fibrose, reduziert den Kalziumtransport in das Sarkolemm der Myokardzellen und verändert den myokardialen Metabolismus (Rosano et al., 2017). Dies treibt eine kardiale Dysfunktion voran (Rosano et al., 2017). Die chronische oder akute Nierenfunktionseinschränkung korreliert stark mit der Prognose der Patient:innen und limitiert häufig die vollständige Etablierung oder Ausdosierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie (Blair et al., 2011). Bis zu 50% der hospitalisierten Patient:innen mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz weisen eine Anämie auf, die sich am häufigsten als Eisenmangelanämie präsentiert (Ponikowski et al., 2020). Dies resultiert in einer reduzierten oxidativen Kapazität des Blutes, einer mitochondrialen Dysfunktion, abnormer Sarkomerstruktur und beeinflusst eventuell die linksventrikuläre systolische Funktion (Jankowska und Ponikowski, 2010).

### **1.3 Epidemiologie**

Die AHI stellt eine der häufigsten Ursachen einer nicht elektiven Hospitalisierung von Patient:innen im höheren Lebensalter dar (Mebazaa et al., 2015). In Europa und den vereinigten Staaten entspricht dies jährlich über einer Millionen Hospitalisierungen (Ambrosy et al., 2014). Die Inzidenz ist aufgrund des demografischen Wandels in Deutschland ansteigend (Keller et al., 2020). Die intrahospitale Mortalität einer Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisierung lag in Deutschland laut einer retrospektiven Analyse im Jahr 2016 bei 8,1% und das durchschnittliche Lebensalter bei notfallmäßiger Präsentation betrug 80 Jahre (Keller et al., 2020). Dekompensationen sind entscheidende Faktoren, welche die Prognose einer chronischen Herzinsuffizienz stark einschränken (Maggioni et al., 2013). Insbesondere in der poststationären Phase, 2-3 Monate nach stationärer AHI-Therapie, sind Patient:innen vulnerabel hinsichtlich ihrer kardiovaskulär bedingten Mortalität (10-15%) und Rehospitalisierung (bis zu 30%) (Gheorghide et al.,

2012, Adams et al., 2005). Die AHI besitzt eine ausgesprochene sozioökonomische Relevanz, da sie häufig mit der Notwendigkeit einer (wiederholten) stationären Versorgung einhergeht, die wiederum hohe direkte und indirekte Gesundheitskosten bedingen (Stork et al., 2017, Dunlay et al., 2011). Daneben leiden die Patient:innen durch wiederholte Dekompensationen unter einer starken Einschränkung ihrer Lebensqualität (Warraich et al., 2018).

## **1.4 Diagnostik**

### **1.4.1 Abgrenzung zu Differenzialdiagnosen**

Dyspnoe ist eine der gängigsten Beschwerden von Patient:innen, die sich in Notaufnahmen vorstellen und spielt im Symptomkomplex der AHI eine fundamentale Rolle. Die häufigsten Auslöser von respiratorischem Stress bei Patient:innen im höheren Lebensalter sind in den Notaufnahmen der vereinigten Staaten die AHI, Pneumonie, COPD, Lungenarterienembolie und Asthma (Ray et al., 2006). Bei Vorliegen von Luftnot sollte während der Anamnese und körperlichen Untersuchung auf weitere Zeichen und Symptome des Syndroms AHI geachtet werden (Baggish et al., 2006). Dazu gehören die in 1.2 genannten Symptome und Zeichen der systemischen, pulmonalen und peripheren Kongestion sowie die Bewertung einer möglichen Hypoperfusion (Baggish et al., 2006). Die genaue Erhebung von Vorerkrankungen und aktueller Medikation gehört ebenfalls zur Basisdiagnostik, denn eine bestehende chronische Herzinsuffizienz oder andere kardiale Grunderkrankungen (z.B. KHK, valvuläre Erkrankungen, Vorhofflimmern, arterieller Hypertonus) und kardiovaskuläre Risikofaktoren (z.B. Diabetes) machen das Vorliegen der AHI wahrscheinlicher (Baggish et al., 2006). Tabelle 1 listet weitere von der ESC-Leitlinie empfohlene diagnostische Untersuchungen und Ergebnisse auf, die auf das Vorliegen einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz hinweisen. Im Mittelpunkt der laborchemischen Diagnostik der akut dekompensierten Herzinsuffizienz stehen die natriuretischen Peptide (BNP und NT-proBNP), welche in Abschnitt 1.4.2 ausführlich erläutert werden. Eine akut dekompensierte Herzinsuffizienz zu diagnostizieren und andere Differentialdiagnosen abzugrenzen gelingt, wenn eine umfassende Bewertung der klinischen Präsentation, laborchemischer und apparativer Testergebnisse vorgenommen wird.

**Tabelle 1: Diagnostik im Rahmen der AHF modifiziert nach aktueller ESC-Leitlinie (McDonagh et al., 2021)\***

<b>Initiale und weiterführende diagnostische Tests</b>	<b>Ergebnisse, die mit einer AHF in Verbindung zu bringen sind</b>
<b>EKG</b>	Zeichen einer kardialen Ischämie (neue oder ältere Erregungsrückbildungsstörungen, R-Verluste, pathologische Q-Zacken), Arrhythmien, Hypertrophiezeichen, Hinweise einer atrialen Dysfunktion, Tachy- oder Bradykardien, Blockbilder, Niedervoltage (Perikarderguss/-tamponade)
<b>Pulseoxymetrie</b>	SpO <sub>2</sub> < 90% als Zeichen einer kardiopulmonal bedingten Oxygenierungsstörung
<b>Initiale laborchemische Diagnostik</b> (Troponin, Retentionsparameter, Elektrolyte, Blutgasanalyse, Lactat, TSH, Leberwerte, D-Dimere, kleines Blutbild)	<p><b>Troponin:</b> Hinweise einer ischämischen Genese oder kongestiv bedingter Myokardschädigung</p> <p><b>Retentionsparameter:</b> Verschlechtert als Ausdruck der kardirenenalen Kopplung, insbesondere bei vorangeschrittener ADCHI, renokardiale Kopplung (AHF als Folge einer renalen Funktionseinschränkung)</p> <p><b>Elektrolyte:</b> Hypervolämie Hyponatriämie, iatrogene Hyponatriämie (diuretische Therapie), komorbide oder iatrogene Störungen des Kaliumhaushalts (renale Funktionseinschränkung, RAAS-Blockade, diuretische Therapie)</p> <p><b>(Arterielle) BGA:</b> Partielle, oder globale respiratorische Insuffizienz, respiratorische und oder metabolische Azidose</p> <p><b>Lactat:</b> Erhöhtes Lactat als Zeichen der Endorganschädigung bei peripherer Hypoperfusion bis hin zum kardiogenen Schock</p> <p><b>TSH:</b> Hyperthyreote Stoffwechselsituation als Auslöser einer tachykarden Rhythmusstörung</p> <p><b>Leberwerte:</b> Erhöht, als Ausdruck einer kardiogenen Hepatopathie</p> <p><b>D-Dimere:</b> Differentialdiagnostik der LAE</p> <p><b>Kleines Blutbild:</b> Identifikation häufiger Komorbiditäten (z.B. Anämie) und Hinweise für AHF-Auslöser (z.B. Infektionen)</p>
<b>Thorax Röntgenaufnahme</b>	Pulmonalvenöse Stauung, Kardiomegalie, perihiläres alveoläres Ödem, bilaterale interstitielle Zeichnungsvermehrung, Pleuraergüsse (meist bilateral)
<b>Sonographie*</b>	Multiple, bilaterale B-Linien (≥ 3) die mit Änderung der Körperposition und Kongestionsstatus variieren, Reduktion der Lungenverschieblichkeit bei respiratorischem Stress, abnorme Pleuralinien, inhomogene Verteilung der B-Linien, Pleuraergüsse, Füllungszustand der Vena cava inferior (Volpicelli et al., 2012)
<b>Echokardiographie</b>	Reduktion der links- oder rechtsventrikulären systolischen oder diastolischen Funktion, lokalisierte Wandbewegungsstörungen, Klappenvitien, Perikarderguss/-tamponade, mechanische Komplikationen
<b>Spezifische Untersuchungen wie Koronarangiographie**, Kardio-MRT** oder CT-Angiographie**</b>	<p>Koronarangiographie: ACS</p> <p>CT-Angiographie: LAE, akute Aortensyndrome</p> <p>Kardio-MRT: (Genetische) Kardiomyopathien, Myokarditis</p>

AHF= Akute Herzinsuffizienz, SpO<sub>2</sub>= Periphere Sauerstoffsättigung, TSH= Thyroidea stimulierendes Hormon, ADCHI= Akute dekompensierte chronische Herzinsuffizienz, RAAS= Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, BGA= Blutgasanalyse, LAE= Lungenarterienembolie, MRT= Magnetresonanztomographie, CT= Computertomographie, ACS= Akutes Coronarsyndrom

\* Tabelle nach McDonagh et al., 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42, 3646 Table 20.

#### 1.4.2 Kardialer Biomarker NT-proBNP

NT-proBNP (N-terminales pro B-Typ (Brain) natriuretisches Peptid) ist ein physiologisch inaktives, N-terminales Spaltprodukt, das neben dem physiologisch aktiven BNP aus der proteolytischen Prozessierung von PreProBNP, beziehungsweise ProBNP innerhalb von Myokardzellen (sogenannte myoendokrinen Zellen) hervorgeht (Njoroge and Teerlink, 2021). (NT-pro) BNP gehören zur Gruppe der natriuretischen Peptide, die als im Blut zirkulierende Biomarker den Goldstandard in der laborchemischen Diagnostik der Herzinsuffizienz darstellen (Magnussen und Blankenberg, 2018). Die Ausschüttung von aktivem BNP und damit von NT-proBNP, erfolgt hauptsächlich aus dem linksventrikulären Myokard in Abhängigkeit der enddiastolischen Wandspannung, bestimmt durch intraventrikuläre Füllungsdrücke und Volumina (Levin et al., 1998, Mueller et al., 2019). Damit ist deren Plasmakonzentration ein quantitativer Marker für die Existenz und den Schweregrad des intrakardialen hämodynamischen Stresses bei AHI (Mueller et al., 2019).

Die erste Nennung von BNP in der Literatur erfolgte 1988 durch Sudoh und Kolleg:innen, die das aus 26 Aminosäuren bestehende Peptid in einer tierexperimentellen Studie aus Hirngewebe von Hausschweinen isolierten (Sudoh et al., 1988). Bereits hier wurden natriuretische, hypotensive und relaxierende Effekte festgestellt, die eine starke Ähnlichkeit zur Wirkung des in 1981 erstmalig isolierten atrialen natriuretischen Peptids (ANP) aufwiesen (Sudoh et al., 1988). 1990 konnte BNP in erhöhter Menge im Ventrikelmyokard von Patient:innen mit Herzinsuffizienz nachgewiesen werden, sowie deutlich erhöhte Plasmakonzentrationen bei chronischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu einer gesunden Kohorte (Mukoyama et al., 1990). Mittels verschiedener Blutentnahmepunkte aus dem vaskulären System wurde 1994 bewiesen, dass BNP bei Erwachsenen vermehrt aus dem linksventrikulären Myokard sezerniert wird und die ausgeschüttete Menge proportional zur linksventrikulären Wandspannung ist (Yasue et al., 1994). Damit bildet die Plasmakonzentration von BNP entscheidend den Grad des pathophysiologischen Schlüsselements der AHI ab (Njoroge und Teerlink, 2021). Dies ist der erhöhte linksventrikuläre Füllungsdruck mit resultierender Ventrikeldilatation und erhöhten Druck- und Scherkräfte auf die dort ansässigen myoendokrinen Zellen (siehe 1.2 Klinische Präsentation und Ätiopathogenese) (Yasue et al., 1994, Njoroge und Teerlink, 2021). BNP kontrolliert ähnlich zu ANP, als ein im Blut zirkulierendes vasoaktives Hormon, den Volumenhaushalt über diuretische und natriuretische Effekte, wirkt vasodilatativ auf arterielle Widerstandsgefäße sowie venöse Kapazitätsgefäße, erhöht damit den renalen Blutfluss und die glomeruläre Filtrationsrate und beeinflusst das myokardiale Remodeling indem es das Wachstum kardialer Fibroblasten hemmt, die myokardiale Relaxationsfähigkeit fördert und dessen Proliferation nach Ischämie oder Verletzung reduziert (Levin et al., 1998). Damit spielen die natriuretischen Peptide eine wichtige

antagonistische Rolle zu den vasokonstriktiven, antidiuretischen und natriumretinierenden Effekten des RAAS und Endothelin-System (Levin et al., 1998). Die Wirkung wird hauptsächlich über den natriuretischen Peptidrezeptor A vermittelt, der innerhalb der Niere und im vaskulären Endothel vermehrt exprimiert wird (Levin et al., 1998). Die Bindung von BNP führt zur Aktivierung intrazellulärer Guanylcyclasen, welche wiederum die Reaktion von Guanosintriphosphat zu zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) katalysieren (Njoroge und Teerlink, 2021). cGMP ist das intrazelluläre Schlüsselmolekül zur Vermittlung der physiologischen Effekte von BNP (Njoroge und Teerlink, 2021, Levin et al., 1998). Natriuretische Peptide, darunter BNP, werden durch die zirkulierende Endopeptidase Nephilysin, dem natriuretischen Peptidrezeptor C sowie durch Insulin-abbauende Enzyme gespalten und zusätzlich renal ausgeschieden (Njoroge und Teerlink, 2021, Levin et al., 1998). NT-proBNP hat im Vergleich zu aktivem BNP eine längere Plasmahalbwertszeit (120 vs. 22 Minuten) und die Plasmakonzentration wird nach aktuellem Kenntnisstand nicht durch die Anwendung von Nephilysininhibitoren (Sacubitril) beeinflusst (Kim und Januzzi, 2011, McMurray et al., 2014).

Da AHI hauptsächlich bei Patient:innen >70 Jahre auftritt, sind Komorbiditäten hochprävalent und die Ursachenfindung bei einer Vorstellung mit Dyspnoe gestaltet sich schwierig (Mueller et al., 2019). Hier kann in Verbindung mit allen klinischen Informationen die Bestimmung von NT-proBNP eine frühe Diagnosestellung und Risikostratifizierung erleichtern (Mueller et al., 2019). Die aktuelle Leitlinie empfiehlt die Bestimmung von NT-proBNP im Setting der AHI insbesondere dann, wenn die Diagnose unsicher erscheint und ein Point-Of-Care-Testing verfügbar ist (McDonagh et al., 2021). Dies ist begründet in dem hohen negativ prädiktiven Wert von NT-proBNP für AHI. Die 2018 veröffentlichte ICON-RELOADED Studie erzielte mit einem Cut-Off von  $\leq 300$  pg/mL, einen negativ-prädiktiven Wert von 98% für den Ausschluss der AHI, wenn sich Patient:innen mit Dyspnoe in einer Notaufnahme vorstellten (Januzzi et al., 2018). Falsch niedrige Werte können jedoch trotz bestehender AHI bei fortgeschrittener terminaler Herzinsuffizienz, Adipositas, rasch aufgetretenem Lungenödem und isoliert rechtsventrikulären Versagen vorkommen (McDonagh et al., 2021). Andererseits ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer AHI als Ursache von Luftnot umso höher, je größer die Plasmakonzentration der natriuretischen Peptide ist (Maisel et al., 2002). Problematisch ist die niedrige Spezifität und die fehlende Definition eines geeigneten Cut-Offs für einen aussagekräftigen positiv-prädiktiven Wert, da viele andere kardiale und nichtkardiale Pathologien ohne Vorliegen einer AHI zu erhöhten NT-proBNP Plasmakonzentrationen führen (bspw. ACS, Arrhythmien, LAE, pulmonal (arterielle) Hypertonie, COPD, Schlaganfälle, SAB, schwere Infektionen, Hyperthyreose) (McDonagh et al., 2021). Da NT-proBNP nicht nur bei systolischer linksventrikulärer Dysfunktion ausgeschüttet wird, sondern viele Aspekte einer

kardiopulmonalen Dysfunktion repräsentiert (Magnussen und Blankenberg, 2018, Mueller et al., 2019). Mueller und Kolleg:innen empfehlen in den praktischen Leitlinien für die diagnostische Verwendung natriuretischer Peptide, Cut-Off Werte von NT-proBNP zur AHI-Diagnostik innerhalb der Notaufnahme bei akuter Ruhedyspnoe deutlich höher zu definieren, als in der Diagnostik chronisch-stabiler Herzinsuffizienz (Mueller et al., 2019). Daneben werden NT-proBNP- stärker als BNP-Spiegel durch die renale Funktion und das Alter der Patient:innen beeinflusst (Maisel et al., 2002, Januzzi et al., 2006). Da Alter und renale Funktion ebenfalls stark miteinander korrelieren, scheint unter Verwendung der altersadaptierten Cut-Off Werte keine zusätzliche Adaptation zur renalen Funktion notwendig zu sein (Mueller et al., 2019). Die Tabelle 2 ist nach Vorbild dieser praktischen Leitlinie hinsichtlich der genannten Störfaktoren gestaltet und soll einen Überblick der Cut-Off Level für die Verwendung von NT-proBNP in der AHI-Diagnostik darstellen (Mueller et al., 2019).

**Tabelle 2: Cut-Offs (pg/mL) für NT-proBNP in der Diagnostik der AHI modifiziert nach Mueller et al., 2019\***

	< 50 Jahre	50-75 Jahre	> 75 Jahre
<b>AHI unwahrscheinlich</b>	≤300		
<b>Grauzone</b>	300-450	300-900	300-1800
<b>AHI wahrscheinlich</b>	>450	>900	>1800

AHI= Akute Herzinsuffizienz, NT-proBNP= N-terminales B-Typ (Brain) natriuretisches Peptid

\* Tabelle nach Mueller et al., 2019. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*, 21, Table 2, 718.

Bisher ist unklar, ob eine Therapieführung anhand NT-proBNP die Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrate hospitalisierter Patient:innen mit AHI reduziert (Stienen et al., 2018). Stienen und Kolleg:innen konnten keinen signifikanten Vorteil hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz bedingter Rehospitalisierung nachweisen, wenn eine um ≥30 prozentige Reduzierung von NT-proBNP als Entlassungsziel definiert wurde im Vergleich zur konventionellen, nach klinischer Kontrolle geführten Therapie (Stienen et al., 2018).

Die NT-proBNP Niveaus herzinsuffizienter Patient:innen haben jedoch neben ihrem diagnostischen auch einen prognostischen Wert. Beispielsweise bewiesen O'Brien und Kolleg:innen, dass bei hospitalisierten Patient:innen mit AHI das Level von NT-proBNP kurz vor der Entlassung unabhängig prädiktiv für den kombinierten Endpunkt aus Tod oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz (Hospitalisation oder notwendige ambulante Vorstellung) darstellt (O'Brien et al., 2003). Patient:innen mit geringerer NT-proBNP Konzentration nach



stationärer AHI-Behandlung, oder mit einer höheren relativen Reduktion, haben eine bessere Prognose zum Zeitpunkt der Entlassung als diejenigen, die mit höheren Konzentrationen aus der akutstationären Versorgung entlassen werden (Noveanu et al., 2011). Morbach und Kolleg:innen zeigten, dass NT-proBNP eine prognostische Relevanz hinsichtlich des kardialen Mortalitätsrisikos nach dekompensierter Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion aufweist (Morbach et al., 2017). Jedoch war die Performance in der Vorhersage des nichtkardialen Mortalitätsrisikos im Vergleich zu anderen Biomarkern eingeschränkt (siehe 1.4.3) (Morbach et al., 2017).

Diese Fakten führen zu der Konsequenz, dass nach aktuellem Kenntnisstand NT-proBNP in der diagnostischen Aufarbeitung des Leitsymptoms Luftnot geeignet ist, insbesondere um eine AHI als Ursache sicher auszuschließen. Zusätzlich besitzt der Biomarker einen gewissen prognostischen Wert für die Risikostratifizierung des kurz- und langfristigen poststationären Verlaufs. Plasmakonzentrationen sollten immer in Berücksichtigung des Body-Mass-Index (BMI), des Alters und der renalen Funktion bewertet werden (Mueller et al., 2019). Zur Bestätigung der Diagnose AHI und zur Identifizierung von Auslösern muss eine umfangreichere Diagnostik getätigt werden, von welcher NT-proBNP nur einen Baustein darstellt (siehe 1.4).

### **1.4.3 Extrakardialer Biomarker MR-proADM**

Midregionales Proadrenomedullin (MR-proADM) ist ein mittelständiges Fragment seines Präkursorproteins PreproADM und besitzt keine nachgewiesene physiologische Funktion (Struck et al., 2004). Das ebenfalls daraus hervorgehende aktive ADM (auch Bioadrenomedullin genannt) ist ein aus 52 Aminosäuren bestehendes Peptid, welches im Falle der AHI hauptsächlich als vasoaktives Hormon agiert (Voors et al., 2019). Dieses wurde 1993 erstmalig aus Zellen eines Phäochromozytoms isoliert (Kitamura et al., 1993). Die Synthese und Sekretion von ADM konnte in verschiedensten Organen nachgewiesen werden, insbesondere im Endothel und den glatten Muskelzellen von Gefäßen (Sugo et al., 1994a, Sugo et al., 1994b). Aufgrund seiner geringen Größe diffundiert ADM frei über Gefäßwände zwischen Interstitium und Gefäßlumen (Schönauer et al., 2017). ADM-Rezeptoren und Bindungsstellen befinden sich in hoher Dichte innerhalb des kardiovaskulären und pulmonalen Systems (Owji et al., 1995). Die in-vivo Plasmahalbwertszeit von ADM beträgt circa 22 Minuten und ADM wird neben der Internalisierung nach Rezeptorbindung, wie BNP, durch die Endopeptidase Nephilysin metabolisiert (Dschietzig et al., 2002, Lisy et al., 1998, Schönauer et al., 2015).

ADM wurden multiple physiologische Effekte nachgewiesen. Ein mehrfach beschriebener Effekt ist die Vasodilatation in Widerstands- und Kapazitätsgefäßen durch eine auto- und parakrin vermittelte Relaxation glatter Muskelzellen innerhalb der Gefäßwände (Voors et

al., 2019). Neben diesem scheint ADM eine wichtige Rolle in der Erhaltung der endothelialen Integrität zu spielen (Voors et al., 2019). Dies kann als Antwort zur Limitierung einer interstitiellen Ödembildung gewertet werden (Voors et al., 2019). Unterstützt wird diese Hypothese durch die Beobachtung, dass eine Disruption im ADM-System mit systemischer und pulmonaler Ödembildung einhergeht (Koyama et al., 2013). Unter hohen ADM-Spiegeln aktivieren geschädigte Zellen antiapoptotische und angiogenetische Mechanismen, weshalb ADM neben seiner kardiovaskulären Bedeutung, eine Rolle in der Tumorbilogie besitzt (Larráyoz et al., 2014). Zusätzlich werden mit ADM weitere Effekte in Verbindung gebracht; dazu gehören unter anderem eine gesteigerte Inotropie, Immunmodulation, Steigerung der Natri- und Diurese sowie die Verlangsamung kardialer Remodelingprozesse durch eine Antagonisierung von Angiotensin II (Kitamura et al., 2002, Charles et al., 2003, Voors et al., 2019).

In gesunden Individuen zirkuliert ADM im Plasma in sehr niedrigen Konzentrationen (Voors et al., 2019). 1995 berichteten Jougasaki und Kolleg:innen von erhöhten Plasmakonzentrationen bei chronischer Herzinsuffizienz (Jougasaki et al., 1995). Die Beobachtung, dass ADM-Spiegel bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz unter Behandlung mit Diuretika und Digitalis fielen, führte zu der Annahme, dass eine Volumenexpansion und ein aktiviertes sympathisches Nervensystem mit einer erhöhten ADM-Sekretion in den Kreislauf verbunden sind (Nishikimi et al., 1995). Die mit einer Kongestion einhergehende Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine scheint ein biologischer Sekretionstrigger zu sein (Sugo et al., 1995). Somit könnte eine erhöhte ADM-Plasmakonzentration unter anderem als Marker einer Volumenüberladung gewertet werden (Hirano et al., 2000). Über die Erkenntnis der Bedeutung von ADM für die vaskuläre Integrität wird deutlich, dass die am stärksten erhöhten Plasmakonzentrationen von MR-proADM bei Erkrankungen präsent sind, in welchen die Dysfunktion der endothelialen Barriere, Kongestion und eine damit einhergehende Organhypoperfusion eine große Rolle spielt: AHI und Sepsis (Maisel et al., 2010, Lundberg et al., 2016, Koyama et al., 2013). In experimentellen Studien stimulierten Hypoxie und oxidativer Stress die Expression von ADM (Cormier-Regard et al., 1998, Chun et al., 2000).

Aktives ADM unterliegt einem schnellen Abbau, weshalb sich die klinische Verwendung als Biomarker schwierig darstellt (Buendgens et al., 2020). MR-proADM weist eine bessere Plasmastabilität als aktives ADM auf und kann als zuverlässiges Surrogat zur Vorhersage der biologischen Wirkungen von aktivem ADM verwendet werden (Yuyun et al., 2017).

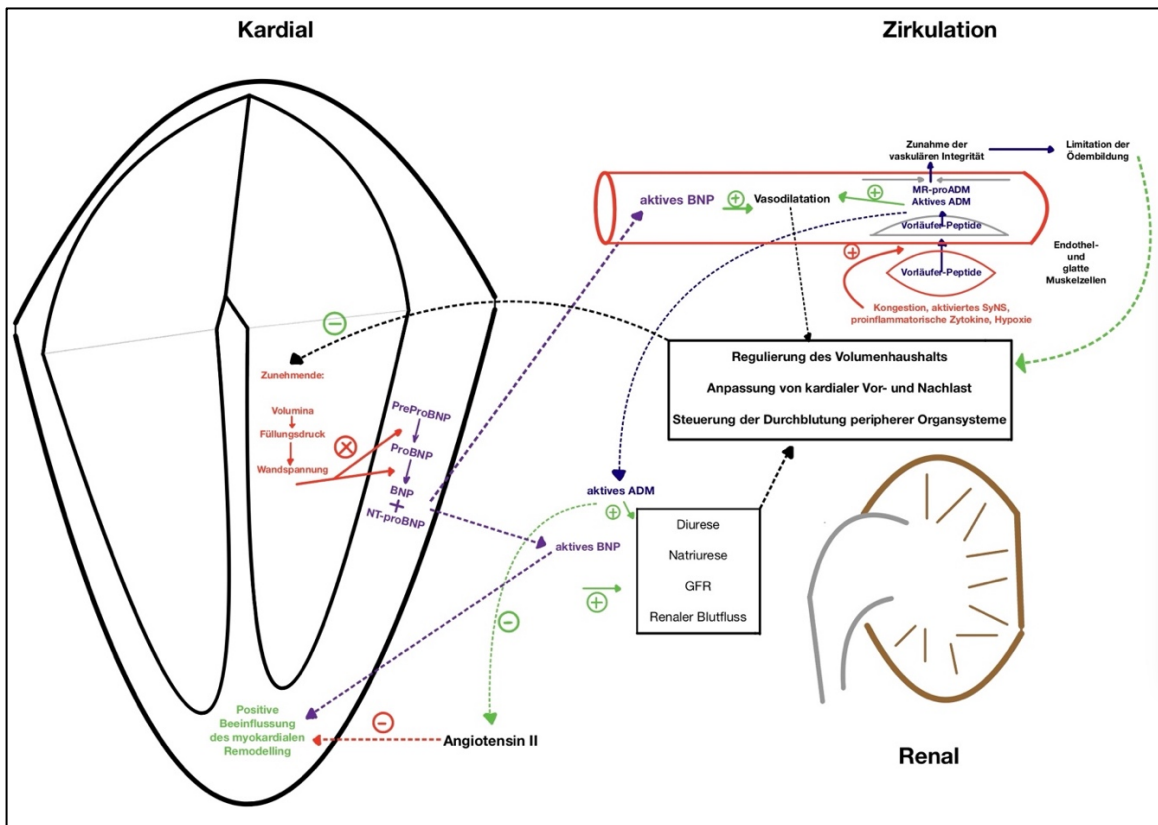
Plasmakonzentrationen von MR-proADM zeigten in verschiedenen Untersuchungen einen aussagekräftigen prognostischen Wert im Rahmen der dekompensierten Herzinsuffizienz, Sepsis und Pneumonie (Maisel et al., 2011, Cavallazzi et al., 2014, Lundberg et al., 2016). Im Rahmen der prospektiven, multizentrischen BACH-Studie zeigte MR-proADM eine

höhere und unabhängige prognostische Genauigkeit in der Vorhersage der 90-tägigen Mortalität bei Patient:innen mit AHI-bedingter Dyspnoe als BNP und NT-proBNP (Maisel et al., 2010). Jedoch konnte es NT-proBNP in seinem diagnostischen Wert für die AHI nicht ersetzen (Maisel et al., 2011). Die Autor:innen konnten des Weiteren zeigen, dass dieses Mortalitätsrisiko bei Vorstellung in der Notaufnahme mit akuter Dyspnoe, unabhängig der Ursache, durch MR-proADM am besten abgebildet werden konnte (Maisel et al., 2011). Weitere Untersuchungen konnten darstellen, dass bei gleichzeitigem Vorliegen eines Vorhofflimmerns, MR-proADM eine höhere diagnostische Genauigkeit für die akut dekompensierte Herzinsuffizienz als NT-proBNP aufwies (Kuan et al., 2020). Kremer und Kolleg:innen zeigten, dass aktives ADM (hier als Bioadrenomedullin bezeichnet), ein starker Prädiktor für eine bestehende oder nach Therapie verbliebene Kongestion bei akut dekompensierter Herzinsuffizienz darstellt (Kremer et al., 2018). Eine verbleibende Kongestion wird als einer der wichtigsten Faktoren einer reduzierten Prognose nach AHI gewertet (Voors et al., 2019). Passend dazu waren höhere ADM-Spiegel mit einem höheren Rehospitalisierungsrisiko assoziiert (Kremer et al., 2018).

Die Bestimmung von MR-proADM ist keine gängige klinische Praxis in den Notaufnahmen Deutschlands. Außerdem fand es bisher in verschiedenen kardiovaskulären Leitlinien keiner Beachtung. In der Zusammenschau der bisherigen Untersuchungen ist es hauptsächlich hinsichtlich seines prognostischen Werts von Bedeutung. Aufgrund seiner Vielzahl von kardialen und extrakardialen Sekretionsursprünge, liefert es im Gegensatz zu NT-proBNP möglicherweise zusätzliche prognostische Informationen hinsichtlich des nichtkardialen Mortalitätsrisikos (Morbach et al., 2017). Damit ist durch MR-proADM eine Verbindung zwischen AHI und der meist hohen Last an Komorbiditäten herzustellen, die ihrerseits individuelle prognostische Einflüsse auf den Verlauf der AHI besitzen, was durch NT-proBNP unvollständiger abgebildet wird (Morbach et al., 2017). Hohe Plasmakonzentrationen bei AHI könnten dann die Entscheidung zur Hospitalisierung oder intensivmedizinischer Aufnahme erleichtern, selbst wenn AHI als Ursache der Symptomatik noch nicht gesichert ist (Maisel et al., 2011). Ebenso kann bei Entlassung ein strengeres, poststationäres Monitoring der Patient:innen festgelegt werden, sollten sich der MR-proADM Spiegel zum Ende der stationären Behandlung weiterhin erhöht zeigen (Maisel et al., 2011).

In einer Zusammenschau der Kapitel 1.4.2 und 1.4.3 ähneln sich die pathophysiologischen Hintergründe und Effekte von BNP und ADM. Dies wird in der folgenden Abbildung 1 visualisiert.

**Abbildung 1: Pathophysiologische Parallelen von BNP und ADM**



BNP= B-Typ/Brain natriuretisches Peptid, NT= N-terminal, MR-proADM= Midregionales-Proadrenomedullin, SyNS= sympathisches Nervensystem, GFR= Glomeruläre Filtrationsrate

### 1.5 Therapie

Aufgrund der Bedrohlichkeit des Krankheitsbildes soll die leitliniengerechte Therapie der AHI parallel zum diagnostischen Work-Up stattfinden (McDonagh et al., 2021). Gibt es spezifische Auslöser so sind diese zügig zu adressieren. Die weitere Therapie ist aufgrund der Heterogenität des Syndroms AHI von der klinischen Präsentation und dem Phänotyp der AHI abhängig.

Bei der akut dekompensierten Herzinsuffizienz gilt es die klinisch führende Kongestion mittels Schleifendiuretika (z.B. Furosemid) zu behandeln (McDonagh et al., 2021). Wird dadurch keine ausreichende diuretische Antwort erreicht, soll die Dosis der diuretischen Medikation gesteigert oder eine sequenzielle Nephronblockade mittels Kombination aus Schleifen- und Thiaziddiuretikum in Erwägung gezogen werden (McDonagh et al., 2021). Die diuretische Strategie ist mittels Carboanhydrasehemmer (Acetazolamide) erweiterbar (Mullens et al., 2022). Im Falle einer Resistenz gegenüber der diuretischen Therapie oder bei terminaler Nierenfunktionsstörung sollen Nierenersatzverfahren (kontinuierliche Hämofiltration oder intermittierende Hämodialyse) in Erwägung gezogen werden (McDonagh et al., 2021). Zeigt sich neben der Kongestion eine Hypoperfusion in einem oder mehreren Organsystemen, existiert eine Klasse IIb Empfehlung für den Einsatz von

Inotropika (bspw. Dobutamin, Levosimendan, Milrinon) (McDonagh et al., 2021). Ist die Hypoperfusion und Kongestion unter der Kombination von Schleifendiuretika und Inotropika weiter präsent oder progredient, kann der Einsatz von Vasopressoren (bspw. Noradrenalin) erwogen werden (Klasse IIb Empfehlung) (McDonagh et al., 2021). Ist die Hypoperfusion persistent und Zeichen einer Endorganschädigung erkennbar, muss der Einsatz einer mechanischen Kreislaufunterstützung und oder der Einsatz von Nierenersatzverfahren geprüft werden (McDonagh et al., 2021). Nach klinischer Stabilisierung soll früh die medikamentöse Therapie, nach Herzinsuffizienz Phänotyp (HF<sub>r</sub>EF (inkl. HF<sub>mr</sub>EF) oder HF<sub>p</sub>EF) initiiert oder optimiert werden (McDonagh et al., 2021).

Bei einem akuten Lungenödem steht die Sauerstoff- und Beatmungstherapie initial im Vordergrund (McDonagh et al., 2021). Die Anwendung von Schleifendiuretika steht an nächster Stelle, unter entsprechender Hämodynamik (systolischer Blutdruck  $\geq 110$ mmHg) gegebenenfalls in Kombination mit Vasodilatoren (McDonagh et al., 2021). Im Falle einer Hypotension und Zeichen der Hypoperfusion kann erwogen werden, Schleifendiuretika mit Inotropika oder Vasopressoren zu kombinieren (McDonagh et al., 2021). Bei fehlendem dekongestivem Erfolg kommen Nierenersatzverfahren oder mechanische Kreislaufunterstützungssysteme in Frage (McDonagh et al., 2021). Im isolierten rechtsventrikulären Versagen ist es notwendig spezifische Auslöser (rechtsventrikulärer Myokardinfarkt, LAE) zu identifizieren und beim Fehlen dieser den Flüssigkeitsstatus zu optimieren (McDonagh et al., 2021). Im Falle eines terminalen rechtsventrikulären Versagens kommt die Anwendung eines rechtsventrikulären Assist-Device (RVAD) in Frage (McDonagh et al., 2021). Der kardiogene Schock ist das Feld der interventionellen und operativen Verfahren mit rascher Anlage mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme unter Anwendung von Inotropika und Vasopressoren mit kontinuierlicher Identifikation und Behebung potenziell reversibler Auslöser (McDonagh et al., 2021).

Die leitlinienbasierten, medikamentösen Therapiepfiler der AHF mittels intravenöser Schleifendiuretika und hämodynamischer Unterstützung durch Inotropika und Vasodilatoren, verblieben in den letzten 45 Jahren größtenteils unverändert (Ramírez und Abelmann, 1974, McDonagh et al., 2021). Die Dekongestion bildet weiterhin den zentralen Baustein, wobei Dosierungsschemata, optimaler Therapiestartpunkt und die Methode der Verabreichung (Bolus oder kontinuierlich via Perfusor) hinsichtlich der prognostischen Relevanz aufgrund limitierter Daten weiterhin unklar sind (Felker et al., 2011). Die Erweiterung des diuretischen Therapieregimes mittels zuerst untersuchten Thiaziddiuretika und kürzlich publizierten Carboanhydrasehemmer (Acetazolamid) mögen den klinischen Erfolg der antikongestiven Therapie gesteigert haben, besaßen jedoch keinen prognostischen Effekt (Mullens et al., 2022, Cox et al., 2020). Große bisherige

randomisierte-kontrollierte Studien, welche die Anwendung von Pharmaka untersuchten, die „ursächliche“ pathophysiologische Schlüsselemente der AHI adressieren, kamen über ein neutrales Ergebnis hinsichtlich ihrer primären Endpunkte (meist Gesamtmortalität und/oder kardiovaskulär bedingte Rehospitalisierung) nicht hinaus, exemplarisch (Metra et al., 2019). Neuere Studien, welche den Einsatz von etablierten Medikamenten in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz speziell in der Phase der AHI oder im direkten Anschluss nach einer kurzen Stabilisierungsphase testeten, unterstreichen den prognostischen Wert und Wichtigkeit einer frühen, postakuten Etablierung der optimalen medikamentösen Herzinsuffizienztherapie (Velazquez et al., 2019, Bhatt et al., 2021, Voors et al., 2022). Dennoch verbleibt die akute Therapie der AHI auf einem Niveau der symptomatischen Behandlung, ohne positive Beeinflussung des intrahospitalen und poststationären Verlaufs der Patient:innen.

### **1.6 Ziele der Dissertation**

Patient:innen die mit AHI hospitalisiert werden wiesen in bisherigen Untersuchungen unakzeptable hohe Mortalitäts- und Morbiditätsraten auf, exemplarisch (Adams et al., 2005, Keller et al., 2020, Harjola et al., 2010, Nieminen et al., 2006). Häufig begrenzt sich die Behandlung auf eine symptomatische Therapie mittels Diuretika. Die Beurteilung, ob eine akzeptable Reduktion der intrakardialen Füllungsdrücke erreicht wurde bleibt ungenau (Mueller et al., 2019). Betrachtet man die Einschlusskriterien größerer randomisiert-kontrollierter Studien zur Testung zielgerichteter Therapien der AHI, basieren diese häufig auf klinischen Kriterien, weniger auf objektiveren Biomarkern (Njoroge und Teerlink, 2021). In Anbetracht der Heterogenität des Patient:innenkollektivs, der großen Spanne an Auslösern und einer pathophysiologischen Mischung aus kardialen und extrakardialen Problemen ist eine moderne und genauere Phänotypisierung zur Überprüfung aktueller Therapiestrategien und gezielterer Entwicklung von neuen Studiendesigns zur Untersuchung neuer Therapien notwendig. Unklar ist bisher, ob eine sinnvolle Phänotypisierung durch die kombinierte Bewertung der kardialen und extrakardialen Biomarker NT-proBNP und MR-proADM bei AHI möglich ist. Daraus ergeben sich die Ziele dieser Dissertationsschrift: Erstens, die Definition von AHI-Phänotypen basierend auf deren NT-proBNP und MR-proADM Leveln. Zweitens klinische Charakteristika, welche mit diesen Biomarker-Phänotypen assoziiert sind, zu identifizieren und zu bewerten. Drittens soll dann eine Auswertung und Vergleich der Krankheitsverläufe und Prognose verschiedener NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen erfolgen.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Studiendesign**

#### **2.1.1 Setting**

Diese Dissertation geht hervor aus der monozentrischen, prospektiven und observativen Kohortenstudie „Characterizing PhenotYpes in ACute Heart FaiLure PatiEnts (CYCLE)“, welche Patient:innen während eines AHI-Ereignisses in der akutstationären Versorgung und deren Outcome untersuchte. Alle teilnehmenden Patient:innen wurden ausführlich mündlich und schriftlich über die Abläufe der CYCLE-Studie aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Teilnahme war freiwillig. Die CYCLE-Studie wurde von der unabhängigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt und entspricht den ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Sie ist eine Substudie der klinischen Kohortenstudie mit Etablierung einer Biobank des universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg unter der Leitung von Prof. Dr. Stefan Blankenberg. Die Organisation und Betreuung der CYCLE Studie erfolgte durch PD Dr. Christina Magnussen und PD Dr. Dr. Benedikt Schrage. Die Generierung von Studienteilnehmer:innen, Proben- und Datensammlung erfolgte mit deren Unterstützung durch die Doktorand:innen-Gruppe der CYCLE-Studie.

#### **2.1.2 Einschlusskriterien**

In die CYCLE-Studie wurden Patient:innen mit dem klinischen Syndrom AHI eingeschlossen. Diese mussten hierfür mindestens drei der folgenden sechs Symptome aufweisen: Orthopnoe, anfallsartige nächtliche Dyspnoe, Fatigue, pulmonale Rasselgeräusche, periphere Ödeme und Symptome einer gastrointestinalen Stauung wie Appetitlosigkeit oder Völlegefühl. Die Beschwerden durften zuvor nicht länger als sieben Tage existent gewesen sein oder mussten bei bereits längerem Bestehen eine deutliche Verschlechterung in diesem Zeitraum unterzogen haben. Weiter musste zum Präsentationszeitpunkt ein pathologisch erhöhter NT-proBNP Wert von  $\geq 300$  pg/mL vorliegen. Primär wurden Patient:innen in der zentralen Notaufnahme des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf eingeschlossen, teilweise erfolgte der Einschluss kurz nach Verlegung aus der zentralen Notaufnahme auf eine Station des universitären Herz- und Gefäßzentrums Hamburg.

#### **2.1.3 Ausschlusskriterien**

Nicht zur Teilnahme zugelassen waren Patient:innen unter 18 Jahren, solche die eine vorübergehende oder andauernde Unmündigkeit aufwiesen, beispielsweise bedingt durch eine kritische Kreislaufsituation mit Bewusstseinsverlust oder bei fortgeschrittener demenzieller Erkrankung und Patient:innen die durch eine maligne Erkrankung eine geschätzte Lebenserwartung von unter zwölf Monaten aufwiesen. Patient:innen die trotz

Erfüllung der Einschlusskriterien andere Ursachen als eine AHI für die in 2.1.2 genannte klinische Präsentation aufwiesen, wurden ebenfalls nicht eingeschlossen.

## **2.2 Erhebung von Daten und Proben**

Innerhalb der ersten 24 Stunden erhielten die Patient:innen eine ausführliche Anamnese, körperliche Untersuchung und Herzinsuffizienz spezifische Diagnostik (im Folgenden als Baseline bezeichnet). Es wurden standardisierte Fragebögen verwendet. Zur Beurteilung des klinischen Schweregrads der akuten Herzinsuffizienz wurden etablierte, Herzinsuffizienz-spezifische, Klassifizierungssysteme (NYHA und Nohria) genutzt (White und Myers, 1921, Nohria et al., 2003). Mögliche Auslöser einer akuten Herzinsuffizienz wurden dokumentiert. Die CYCLE-Studie orientierte sich dazu an AHI-Auslösern, welche in den ESC-Leitlinien für die Diagnose und Therapie der chronischen und akuten Herzinsuffizienz aufgelistet sind (McDonagh et al., 2021). Im Anschluss wurde eine venöse oder arterielle Blutentnahme durchgeführt. In jedem Fall beinhaltete diese die Entnahme einer Sarstedt S-Monovette K3-EDTA-Plasma 2,7mL und einer Sarstedt S-Monovette Serum 7,5mL, die unverzüglich per Rohrpost in das Zentrallabor des UKE versendet wurden. Die Datenerhebung wurde mit den Ergebnissen der apparativen- und Funktionsdiagnostik ergänzt. Am dritten und fünften stationären Tag sowie kurz vor Entlassung wurde eine ähnliche, jedoch etwas reduzierte Datenerhebung und Probensammlung durchgeführt. Diese erfolgte standardisiert zwischen 08:00 Uhr und 11:00 Uhr. Einzelheiten der intrahospitalen Datenerhebung sind in Tabelle 3 dargestellt. Die poststationäre Nachverfolgung der Studienteilnehmer:innen erfolgte telefonisch und mit Hilfe des Einwohnermelderegisters der Stadt Hamburg, im Schnitt 300 Tage nach Indexaufenthalt. Patient:innen die bis zum Befragungsdatum überlebt hatten, wurden telefonisch nach Herzinsuffizienz bedingten Hospitalisierungen innerhalb der letzten zwölf Monaten befragt. Mithilfe des elektronischen Krankenhausinformationssystems Soarian-Clinicals (Siemens) wurden die Patient:innen-bezogenen Daten wie weitere Vitalparameter, laborchemische Analysen, Diagnostik, Therapien, Vorerkrankungen, weitere stationäre Aufenthalte, Prozeduren und andere Eingriffe ergänzt. Relevante externe Befunde wurden mit Erlaubnis der Patient:innen eingeholt.



**Tabelle 3: Inhalte der intrahospitalen Daten- und Probenerhebung der CYCLE-Studie**

<b>Anamnestiche Inhalte</b>	<b>A</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>E</b>
AHI-spezifische Symptome (Orthopnoe, nächtliche paroxysmale Dyspnoe, Fatigue, periphere Ödeme, Appetitlosigkeit oder Völlegefühl)	X			
Jahr der Erstdiagnose bei vorbestehender Herzinsuffizienz	X			
Anzahl Herzinsuffizienz-bedingter Hospitalisierungen in den letzten zwei Jahren	X			
Überlebter kardiogenen Schock in der Vorgeschichte (überlebt oder nicht-zutreffend)	X			
Familienanamnese mit kardiovaskulärer Relevanz (positiv für KHK, Schlaganfall oder Herzinsuffizienz)	X			
Subjektiv empfundene Urinausscheidung in den letzten 24 Stunden (wie immer, weniger als üblich oder mehr als üblich)	X			
Raucheranamnese (aktiv, beendet oder nie, falls zutreffend Erhebung der Packyears)	X			
Alkoholanamnese (mehr als dreimal pro Woche, weniger als dreimal pro Woche oder nie)	X			
Zeitintervall des Auftretens der Symptome bis zum ersten medizinischen Kontakt (Stunden)	X			
Zeitintervall des Auftretens der Symptome bis zur ersten medikamentösen Therapie (Stunden)	X			
Körpergröße (Meter)	X			
Sozialanamnese zur alltäglichen Versorgungssituation (ohne Hilfe, teilweise auf Hilfe angewiesen oder vollständig auf Hilfe angewiesen)	X			X
Sozialanamnese zum Entlassungsziel (nach Hause, in ein anderes Krankenhaus oder in die Rehabilitation)				X
<b>Inhalte der körperlichen Untersuchung und Basisdiagnostik</b>	<b>A</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>E</b>
Atemfrequenz (Atemzüge pro Minute)	X	X	X	X
Auskultation der Lunge (pulmonale Rasselgeräusche)	X			
Blutdruck (mmHg)	X	X	X	X
Herzfrequenz (Schläge/Minute)	X	X	X	X
Körpertemperatur (Grad-Celsius)	X	X	X	X
Periphere Sauerstoffsättigung (Prozent)	X	X	X	X
Erhebung des Körpergewichts (Kilogramm)	X	X	X	X
<b>Weiterführende Diagnostik</b>	<b>A</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>E</b>
Venöse oder arterielle Blutentnahme mit laborchemischer Bestimmung eines umfänglichen kardiovaskulären Profils	X	X	X	X
Transthorakale Echokardiographie mit Messung von LVEF, LVEDD und TAPSE	X			X
Elektrokardiogramm	X			X
Röntgen-Thorax Aufnahme	X			
Spirometrie	X			X
Kardiologische MRT				X
Sechs-Minuten-Gehtest	X			X
<b>Sonstiges</b>	<b>A</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>E</b>
Dokumentation der intravenös verabreichten Menge an Diuretika (Milligramm in den letzten 24 Stunden)	X			
Gruppierung der respiratorischen Situation in Spontanatmung unter Raumluft, Spontanatmung unter Sauerstofftherapie, Nicht-invasive Beatmung oder invasive Beatmung	X	X	X	X

mmHg= Millimeter Quecksilbersäule, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD= Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, TAPSE= Tricuspid annular plane systolic excursion, MRT= Magnetresonanztomografie, A= Aufnahmetag, 3/5= 3./5. Stationärer Tag, E= zur Entlassung

### **2.3 Probenverarbeitung**

Durch das UKE-Zentrallabor erfolgte die Bestimmung eines ausführlichen kardiovaskulären Laborprofils. Dieses beinhaltete an allen Tagen der Probengewinnung die Bestimmung von NT-proBNP sowie am Aufnahmetag und zur Entlassung die Bestimmung von MR-proADM. Die Konzentration des kardialen Biomarkers NT-proBNP wurde in der eingesendeten Sarstedt S-Monovette Serum 7,5mL gemessen. Dazu nutzte das UKE-Zentrallabor den automatisierten Chemilumineszenz Assay Atellica Solution IM 1600 der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland). Die Konzentration des extrakardialen Biomarkers MR-proADM wurde in der eingesendeten Sarstedt S-Monovette K3-EDTA-Plasma 2,7mL gemessen. Dazu wurde der automatisierte Immunfluoreszenzassay KRYPTOR der Firma B·R·A·H·M·S GmbH (Hennigsdorf, Deutschland) verwendet, welcher sich der zeitaufgelösten amplifizierten Kryptat-Emission (TRACE) Methode bedient. NT-proBNP Konzentrationsanalysen wurden täglich zu allen Uhrzeiten durchgeführt, die Messung von MR-proADM wurde als Spezialanalytik von montags bis freitags zwischen 08:00 Uhr und 15:00 Uhr vollzogen.

### **2.4 Datenverarbeitung**

In die Analyse dieser Dissertation flossen Daten ein, welche im Rahmen der CYCLE-Studie von dem 04.03.2019 bis zu dem 18.04.2023 erhoben worden sind. Die erhobenen Daten wurden in einer dezidierten Datenbank durch die Doktorand:innen der CYCLE-Studie pseudonymisiert erfasst. Dazu wurden die Informationen der ausgefüllten standardisierten Fragebögen und der elektronischen Patient:innen-Akte im UKE-spezifischen klinischen Informationssystem Soarian-Clinicals (Siemens), sowie von selbst durchgeführten und dokumentierten diagnostischen Tests (wie bspw. Erhebung der Atemfrequenz) verarbeitet und in regelmäßigen Abständen in die Datenbank übertragen. Diese wurden auf einem Laptop, ohne Netzwerkzugang, mit Passwortsicherung in einem nur für CYCLE-Doktorand:innen zugänglichen und abschließbaren Schrank gespeichert. Die Pseudonymisierungsliste wurde getrennt hiervon in der Studienzentrale des UKE ebenfalls in einem nicht öffentlich zugänglichen und abschließbaren Schrank aufbewahrt.

### **2.5 Endpunkte**

Für die Analysen dieser Promotionsarbeit wurden zwei primäre Endpunkte definiert: erstens Verschlechterung der Herzinsuffizienz innerhalb des stationären Verlaufs und zweitens Herzinsuffizienz bedingte Rehospitalisierung oder Tod im Verlauf des Follow-Ups. Die Definition der Endpunkte erfolgte nach Vorlage der multizentrischen, doppel-verblindeten, Placebo-kontrollierten und Fall-basierten Studie RELAX-AHF-2, welche die Anwendung von Serelaxin bei AHF untersuchte (Metra et al., 2019). Sie wurde am 22. August 2019 im New England Journal of Medicine veröffentlicht (Metra et al., 2019). Der Endpunkt

„Verschlechterung der Herzinsuffizienz innerhalb des stationären Verlaufs“ wurde definiert als Zunahme von Symptomen und Zeichen der Herzinsuffizienz, die eine Intensivierung der Therapie notwendig machten (Metra et al., 2019). Die Therapieintensivierung wurde anhand folgender Merkmale festgelegt: Initiierung oder Dosissteigerung der intravenösen diuretischen Therapie, Nitrate oder andere Herzinsuffizienzmedikation; Installation einer mechanischen Unterstützungstherapie wie invasive oder nicht invasive mechanische Beatmung, Hämofiltration, Hämodialyse und mechanische Kreislaufunterstützung (intraaortale Ballonpumpe, ventrikuläre Assistdevices, venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung) (Metra et al., 2019). Weiter beinhaltet dieser Endpunkt innerklinisches Versterben jeglicher Ursache oder Herzinsuffizienz bedingte Rehospitalisierung für Patient:innen, die vor dem fünften indexstationären Tag entlassen wurden (Metra et al., 2019).

## **2.6 Statistische Methoden**

Es wurde das Statistikprogramm R, in der Version 3.5.3 verwendet. P-Werte  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant angesehen. Aus dem gesamten CYCLE-Datenset wurden Patient:innen eingeschlossen, für welche zur Baseline NT-proBNP und MR-proADM Werte vorlagen. Die Variablen wurden je nach Skalenniveau als Mittelwerte (mean) mit Standardabweichung (Standarddeviation SD), Mediane mit Interquartilsspannen [IQR] oder als absolute Werte mit Angabe der relativen Anteile in Prozent ausgedrückt. Ergebnisse wurden auf die zweite Nachkommastelle gerundet. Die Definition der NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen erfolgte anhand der Mediane dieser Biomarker innerhalb der Gesamtkohorte in vier Gruppen. Für die interphänotypische Varianzanalyse wurde der Chi-Quadrat-Test für binäre und kategoriale Variablen angewendet, für kontinuierliche normalverteilte Variablen die ANOVA-Varianzanalyse und für nicht-normalverteilte Variablen der Kruskal-Wallis-Test. Zur Untersuchung einer Assoziation der Biomarker erfolgte die Erstellung eines einfachen linearen Regressionsmodells. NT-proBNP wurde dabei als abhängige Variable, MR-proADM als unabhängige Variable definiert. In einem nächsten Schritt wurde das gleiche lineare Regressionsmodell adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline LVEF und Baseline NYHA-Klasse der Studienteilnehmer:innen. Um den Einfluss der NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen auf den intrahospitalen Krankheitsverlauf zu bewerten, wurde ein logistisches Regressionsmodell erstellt. In diesem stellen die Biomarker-Phänotypen die unabhängige, und der in 2.5 definierte Endpunkt „Verschlechterung der Herzinsuffizienz im stationären Verlauf“ die abhängige Variable dar. Das Chancenverhältnis (Odds-Ratio OR) des jeweiligen NT-proBNP/MR-proADM Phänotyps wurde dabei im Verhältnis zur Chance (Odds) der LL-Gruppe (Low/Low= NT-proBNP  $\leq$  Median und MR-proADM  $\leq$  Median der Gesamtkohorte) angegeben. Dieses logistische Regressionsmodell wurde unadjustiert und adjustiert für

Alter, Geschlecht, LVEF bei Baseline, BGA-Lactatkonzentration bei Baseline und Nohria-Klasse bei Baseline der Patient:innen berechnet. Danach wurde mittels eines Cox-Regressionsmodells der Einfluss des festgestellten Biomarker-Phänotyps (unabhängige Variable) zum Zeitpunkt der Entlassung auf den primären Endpunkt Tod oder Herzinsuffizienz bedingte Rehospitalisierung im Verlauf des Follow-Ups (abhängige Variable) untersucht. Der Einfluss der Prädiktoren (NT-proBNP/MR-proADM-Phänotyp) auf die Überlebenszeitanalyse wurde als Hazard Ratio (HR) angegeben. Simultan zum logistischen Regressionsmodell, erfolgt die Risikoberechnung des jeweiligen NT-proBNP/MR-proADM-Phänotyps im Vergleich zum LL-Phänotyp. Das Cox-Regressionsmodell wurde ebenfalls einer Adjustierung anhand Alter, Geschlecht, LVEF bei Baseline, BGA-Lactatkonzentration bei Baseline und Nohria-Klasse bei Baseline unterzogen. Zur weiteren Überlebenszeitanalyse erfolgte die Erstellung einer Kaplan-Meier-Kurve hinsichtlich des poststationären Mortalitätsrisikos der Biomarker-Phänotypen.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 Charakteristika der Gesamtkohorte

Insgesamt erfüllten 190 Patient:innen der CYCLE-Datenbank die Anforderung, über einen NT-proBNP- und MR-proADM-Wert bei Aufnahme zu verfügen. Sie wurden vom 04.03.2019 bis zum 01.04.2023 in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter dieser im Folgenden als Gesamtkohorte bezeichneten Gruppe betrug 73,27 Jahre (SD 13,51 Jahre). 65,8% (125) der Patient:innen waren männlich. Der durchschnittliche Baseline BMI lag bei 28,84 kg/m<sup>2</sup> (SD 7,15 kg/m<sup>2</sup>). Kardiovaskulär bedeutsame Vorerkrankungen und Risikofaktoren sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

**Tabelle 4: Kardiovaskulär bedeutsame Vorerkrankungen und Risikofaktoren**

Krankheit/ Risikofaktoren	Präsent bei n (%)	NA (%)
Arterielle Hypertonie	140 (73,7)	0
Positive Raucheranamnese*	126 (67,4)	1,6
Vorhofflimmern	117 (61,9)	0,5
Koronare Herzerkrankung	112 (58,9)	0
Dys-/ Hypercholesterinämie	92 (48,4)	0
Diabetes mellitus	66 (34,7)	0
Überlebter Schlaganfall	16 (8,4)	0
COPD	7 (3,7)	0

\*Aktiver oder ehemaliger, beendeter Nikotinabusus. NA= Not available (Fehlende Daten), COPD= Chronic obstructive pulmonary disease.

80% (n= 148) präsentierten sich mit einer Dekompensation ihrer bestehenden chronischen Herzinsuffizienz, 20% (n=37) mit *de novo* AHI. Anamnestische Daten zu der bei Aufnahme bestehenden Herzinsuffizienz spezifischen Dauermedikation sind in der folgenden Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Herzinsuffizienz spezifische Medikationsanamnese der Gesamtkohorte**

Wirkstoffgruppe	Positive Anamnese für die Einnahme zum Aufnahmezeitpunkt n (%)	NA (%)
ACE-Inhibitoren	12 (6,3)	0,5
AT1-Rezeptor Antagonisten	8 (4,2)	0
ARNI	11 (5,8)	0,5
Betablocker	43 (22,8)	0,5
MR-Antagonisten	1 (0,5)	1,6
Schleifendiuretika	127 (66,8)	0
Thiaziddiuretika	25 (13,2)	0

ACE= Angiotensin-Converting-Enzyme, AT1= Angiotensin 1, ARNI= Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, MR= Mineralkortikoid-Rezeptor, NA= Not available (Fehlende Daten)

129 (68,3%, 0,5% fehlende Daten) der Patient:innen präsentierten sich mit Orthopnoe, 118 (62,4%, 0,5% fehlende Daten) mit paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe, 169 (88,9%) mit Fatigue. 83 (43,7%) wiesen pulmonale Rasselgeräusche auf, 145 (76,3%) hatten periphere Ödeme und 86 (45,3%) bejahten Symptome einer gastrointestinalen Kongestion wie Appetitlosigkeit oder ein abdominelles Völlegefühl. Die durchschnittliche NYHA-Klasse betrug 3,5 (0,60 SD, 1,1% fehlende Daten). 125 (67,2%) entsprachen hinsichtlich ihrer klinischen Präsentation der Nohria-Klasse „warm and wet“, 34 (18,3%) „cold and wet“, 22 (11,8%) „warm and dry“ und 5 (2,7%) „cold and dry“. 2,1% der Gesamtkohorte konnten keiner Nohria-Klasse zugeordnet werden. Apparativ- und laborchemisch-diagnostische Ergebnisse der Gesamtkohorte bei Baseline sind der Tabelle 6 zu entnehmen.

**Tabelle 6: Diagnostische Ergebnisse der Gesamtkohorte bei Baseline**

Diagnostische Methode	Ergebnisse	NA (%)
SBP mean (SD)	138,71 (31,12) mmHg	0,5
Herzfrequenz mean (SD)	88,39 (25,86) bpm	0
Atemfrequenz mean (SD)	18,89 (4,35) Atemzüge/min	2,6
EKG-Rhythmus n (%)	Vorhofflimmern	74 (40,9%)
	Vorhofflattern	2 (1,1%)
	Andere SVT	5 (2,8%)
	SM-Rhythmus	21 (11,6%)
	Sinusrhythmus	77 (42,5%)
	VT	2 (1,1%)
TTE mean (SD)	LVEF	35,74 (14,90) %
	LVEDD	58,40 (12,59) mm
	TAPSE	16,20 (5,09) mm
BGA-Lactat mean (SD)	1,77 (0,79) mmol/L	1,6
Hämoglobin mean (SD)	12,32 (2,06) g/dL	0
Kreatinin mean (SD)	1,77 (1,01) mg/dL	0
eGFR mean (SD)	41,12 (20,77) mL/min/1,73m <sup>2</sup> nach CKD-EPI	0
Cystatin C median [IQR]	1,92 [1,42 – 2,54] mg/dL	3,2
NT-proBNP median [IQR]	7459,00 [3694,50 - 15195,00] pg/mL	0
MR-proADM median [IQR]	1,98 [1,45 - 3,04] nmol/L	0
hsTroponin I median [IQR]	34,00 [19,00 - 65,00] ng/L	33,2
hsTroponin T median [IQR]	34,00 [19,25 – 69,75] ng/L	67,4

SBP= Systolic blood pressure, bpm= Beats per minute, EKG= Elektrokardiogramm, TTE= Transthorakale Echokardiographie, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD= Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, TAPSE= Tricuspid annular plane systolic excursion, BGA= Blutgasanalyse, eGFR= Estimated glomerular filtration rate, CKD-EPI= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, NT-proBNP= N-terminales-Pro-B-Typ natriuretisches Peptid, MR-proADM= Midregionales-Proadrenomedullin, hs= high sensitivity, NA= Not available (Fehlende Daten), SD= Standarddeviation, IQR= Interquartile Range

106 (55,8%) der Patient:innen erlebten innerhalb des stationären Verlaufs eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Sinne des unter 2.5 definierten innerklinischen Endpunkts.

### 3.2 Charakteristika der NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen

Anhand der unter 3.1 präsentierten Mediane für NT-proBNP und MR-proADM innerhalb der Gesamtkohorte erfolgte eine Klassifizierung der Patient:innen in vier Biomarker-Phänotypen: Erstens NT-proBNP ≤ Median und MR-proADM ≤ Median (Low/Low (LL), n= 63 (33,2%)); zweitens NT-proBNP ≤ Median und MR-proADM > Median (Low/High (LH), n= 32 (16,8%)); drittens NT-proBNP > Median und MR-proADM ≤ Median (High/Low (HL), n= 32 (16,8%)) und letztlich NT-proBNP und MR-proADM jeweils oberhalb des jeweiligen Medians (High/High (HH), n= 63 (33,2%)). Die Charakteristika der NT-proBNP/MR-proADM-Phänotypen werden in den Tabellen 7-11 übersichtlich präsentiert. Innerhalb der

LL-Gruppe erlitten 26 von 63 (41,3%) Studienteilnehmer:innen eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz im stationären Verlauf, in der LH-Gruppe waren es 18 von 32 (56,2%), in der HL-Gruppe 5 von 32 (15,6%) und in der HH-Gruppe 35 von 63 (55,5%). Die interphänotypische Varianzanalyse hinsichtlich des primären Endpunkts „Verschlechterung der Herzinsuffizienz im stationären Verlauf“ präsentierte sich als statistisch signifikant ( $p=0,001$ ).

**Tabelle 7: AHI-Formen der Biomarker Phänotypen bei Baseline**

Kategorie	Level	LL	LH	HL	HH	p	NA (%)
AHI-Form	ADCHI (%)	43 (70,5)	25 (80,6)	24 (75,0)	56 (91,8)	<b>0,03</b>	2,6
	dnAHI (%)	18 (29,5)	6 (19,4)	8 (25,0)	5 (8,2)		

AHI= Akute Herzinsuffizienz, ADCHI= Akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz, dnAHI= De novo akute Herzinsuffizienz, NA= Not available (fehlende Daten)

**Tabelle 8: Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren der Biomarker-Phänotypen bei Baseline**

Kategorie	Level	LL	LH	HL	HH	p	NA (%)
n		63	32	32	63		0
Alter (Jahre) mean (SD)		74,41 (13,66)	68,38 (16,66)	73,47 (13,91)	74,52 (10,90)	0,16	0
Geschlecht (%)	W M	30 (47,6) 33 (52,4)	13 (40,6) 19 (59,4)	11 (34,4) 21 (65,6)	11 (17,5) 52 (82,5)	<b>0,004</b>	0
BMI kg/m <sup>2</sup> (SD)		28,32 (6,45)	32,59 (9,67)	26,08 (4,39)	28,85 (6,76)	<b>0,003</b>	6,3
Arterielle Hypertonie (%)	ja	52 (82,5)	19 (59,4)	21 (65,6)	48 (76,2)	0,07	0
Positive Raucheranamnese* (%)	ja	43 (69,4)	21 (67,7)	21 (65,6)	41 (66,1)	0,98	1,6
Vorhofflimmern (%)	ja	42 (66,7)	21 (65,6)	13 (41,9)	41 (65,1)	0,10	0,5
Koronare Herzerkrankung (%)	ja	33 (52,4)	18 (56,2)	18 (56,2)	43 (68,3)	0,31	0
Dys-/Hypercholesterinämie (%)	ja	25 (39,7)	15 (46,9)	17 (53,1)	35 (55,6)	0,32	0
Diabetes mellitus (%)	ja	20 (31,7)	14 (43,8)	9 (28,1)	23 (36,5)	0,55	0
Überlebter Schlaganfall (%)	ja	6 (9,5)	2 (6,2)	0 (0)	8 (12,7)	0,20	0
COPD (%)	ja	3 (4,8)	2 (6,2)	0 (0)	2 (3,2)	0,56	0

W= Weiblich, M= Männlich, BMI= Body Mass Index, COPD= Chronic obstructive pulmonary disease, NA= Not available (Fehlende Daten), SD= Standarddeviation. \*Aktiver oder ehemaliger, beendeter Nikotinabusus.

**Tabelle 9: Verteilung der Herzinsuffizienz spezifischen Dauermedikation innerhalb der Biomarker-Phänotypen bei Baseline**

Wirkstoffgruppe	Level*	LL	LH	HL	HH	p	NA (%)
ACE-Inhibitoren (%)	ja	5 (7,9)	0 (0,0)	2 (6,2)	5 (8,1)	0,433	0,5
AT1-Rezeptor Antagonisten (%)	ja	4 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,1)	3 (4,8)	0,520	0
ARNI (%)	ja	1 (1,6)	4 (12,5)	2 (6,2)	4 (6,5)	0,193	0,5
Betablocker (%)	ja	9 (14,3)	7 (21,9)	4 (12,5)	23 (37,1)	<b>0,008</b>	0,5
MR-Antagonisten (%)	ja	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,577	1,6
Schleifendiuretika (%)	ja	27 (42,9)	30 (93,8)	18 (56,2)	52 (82,5)	<b>&lt;0,001</b>	0,0
Thiaziddiuretika (%)	ja	6 (9,5)	4 (12,5)	2 (6,2)	13 (20,6)	0,161	0,0

\* Positive Anamnese für die dauerhafte Einnahme zum Zeitpunkt des Einschlusses. ACE= Angiotensin-Converting-Enzyme, AT1= Angiotensin 1, ARNI= Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor, MR=Mineralkortikoid-Rezeptor, NA= Not available (Fehlende Daten)



**Tabelle 10: Klinische Charakteristika der Biomarker-Phänotypen bei Baseline**

	Level	LL	LH	HL	HH	p	NA (%)
Orthopnoe (%)	ja	44 (69,8)	18 (56,2)	22 (71,0)	45 (71,4)	0,46	0,5
PND (%)	ja	41 (65,1)	21 (65,6)	19 (61,3)	37 (58,7)	0,51	0,0
Fatigue (%)	ja	55 (87,3)	27 (84,4)	28 (87,5)	59 (93,7)	0,39	0,0
Pulmonale RG (%)	ja	30 (47,6)	16 (50,0)	15 (46,9)	22 (34,9)	0,39	0,0
Periphere Ödeme (%)	ja	47 (74,6)	25 (78,1)	24 (75,0)	49 (77,8)	0,97	0,0
Symptome der GI-Stauung (%)	ja	26 (41,3)	18 (56,2)	7 (21,9)	35 (55,6)	<b>0,01</b>	0,0
NYHA-Klasse Mean (SD)	I-IV	3,44 (0,72)	3,41 (0,61)	3,47 (0,51)	3,62 (0,49)	0,27	1,1
Nohria-Klasse (%)	Cold/Dry	2 (3,3)	1 (3,1)	0 (0,0)	2 (3,3)	0,17	2,1
	Cold/Wet	6 (9,8)	3 (9,4)	6 (18,8)	19 (31,1)		
	Warm/Dry	7 (11,5)	4 (12,5)	4 (12,5)	7 (11,5)		
	Warm/Wet	46 (75,4)	24 (75,0)	22 (68,8)	33 (54,1)		
SBP mean (SD)	mmHg	152,47 (27,44)	121,66 (28,83)	144,25 (30,15)	131,03 (30,17)	< <b>10<sup>-3</sup></b>	0,5
HF mean (SD)	bpm	87,32 (24,77)	85,56 (26,71)	92,62 (22,54)	88,76 (28,26)	0,72	0,0
AF mean (SD)	Züge/min	19,76 (4,43)	17,94 (4,06)	18,50 (5,20)	18,70 (3,88)	0,23	2,6
EKG-Rhythmus	VHF	27 (45,0)	13 (41,9)	10 (31,2)	24 (41,4)	0,32	4,7
	VH-Fla.	1 (1,7)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	aSVT	2 (3,3)	1 (3,2)	0 (0,0)	2 (3,4)		
	SM-R	2 (3,3)	4 (12,9)	3 (9,4)	12 (20,7)		
	SR	27 (45,0)	12 (38,7)	19 (59,4)	19 (32,8)		
	VT	1 (1,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)		
TTE mean (SD)	LVEF %	43,14 (13,08)	36,54 (16,64)	30,63 (14,67)	30,30 (12,77)	< <b>10<sup>-3</sup></b>	20
	LVEDD	54,87 (10,40)	55,16 (12,39)	60,52 (10,66)	62,27 (15,18)	0,13	57
	TAPSE	17,92 (5,82)	15,46 (5,03)	16,74 (4,66)	14,41 (4,06)	0,06	53

PND= Paroxysmale nächtliche Dyspnoe, RG= Rasselgeräusche, GI= Gastrointestinal, NYHA= New York Heart Association, SBP= Systolic blood pressure, HF= Herzfrequenz, bpm= beats per minute, AF= Atemfrequenz, VHF= Vorhofflimmern, VH-Fla.=Vorhofflattern aSVT= andere supraventrikuläre Tachykardie, SM-R= Schrittmacherrhythmus, SR= Sinusrhythmus, VT= Ventrikuläre Tachykardie, TTE= Transthorakale Echokardiographie, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD= Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, TAPSE= Tricuspid annular plane systolic excursion, NA= Not available (Fehlende Daten)

**Tabelle 11: Laborchemische Ergebnisse der Biomarker-Phänotypen bei Baseline**

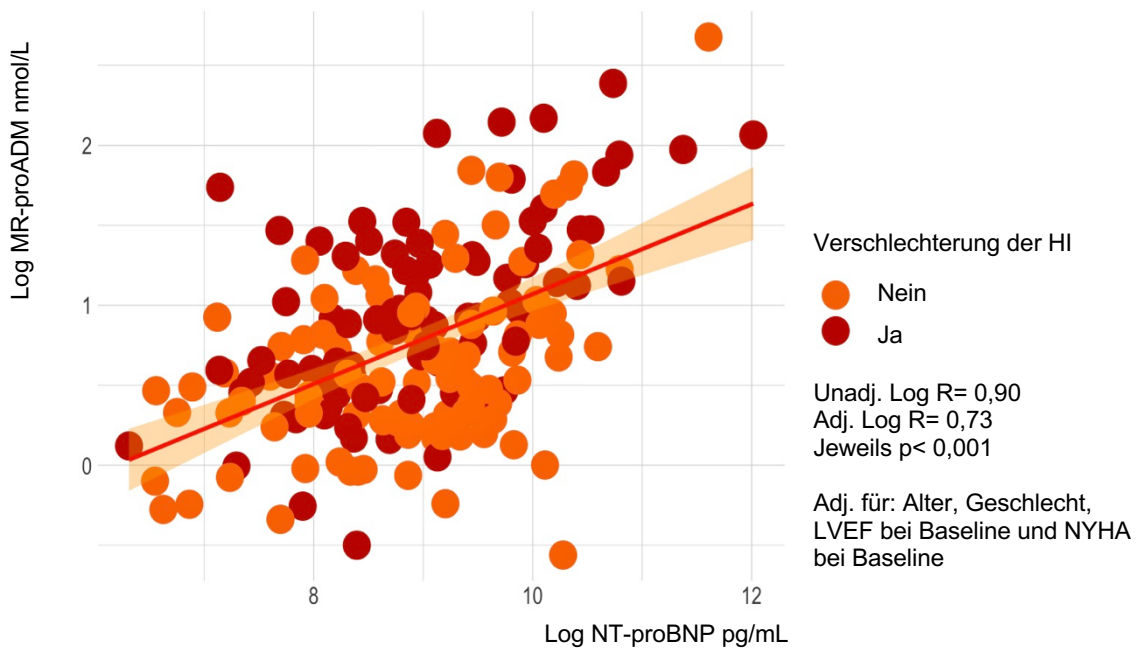
Laborwert	Level	LL	LH	HL	HH	p / Test	NA (%)
BGA-Lactat mean (SD)	mmol/L	1,79 (0,82)	1,55 (0,71)	1,83 (0,74)	1,84 (0,81)	0,38	1,6
Hämoglobin mean (SD)	g/dL	12,81 (2,07)	11,89 (1,81)	12,83 (2,12)	11,78 (1,98)	<b>0,01</b>	0,0
Kreatinin mean (SD)	mg/dL	1,21 (0,38)	1,86 (0,59)	1,36 (0,46)	2,49 (1,31)	<b>&lt;0,001</b>	0,0
eGFR mean (SD)	ml/min/1,73m <sup>2</sup> (CKD-EPI)	52,83 (19,13)	36,31 (19,97)	50,34 (18,46)	27,17 (13,66)	<b>&lt;0,001</b>	0,0
Cystatin C median [IQR]	mg/dL	1,38 [1,14 - 1,80]	2,48 [1,83 - 2,78]	1,61 [1,20 - 2,02]	2,54 [2,14 - 3,02]	nonnorm	3,2
NT-proBNP median [IQR]	pg/mL	3338 [1924 - 4409]	4516 [3210,75 - 6220,25]	11969,5 [9857,23 - 14922]	18878 [11548 - 27905,5]	nonnorm	0,0
MR-proADM median [IQR]	nmol/L	1,39 [1,18 - 1,68]	2,62 [2,37 - 3,63]	1,47 [1,22 - 1,68]	3,30 [2,50 - 4,79]	nonnorm	0,0
hsTroponin I median [IQR]	ng/L	20.00 [10,50- 43,00]	29.00 [20,00- 46,00]	46.00 [18,00- 187,00]	41.00 [28,50- 100,25]	<b>0,002 / nonnorm</b>	33,2
hsTroponin T median [IQR]	ng/L	27.00 [19,00- 34,00]	43.00 [30,00- 64,50]	15.00 [14,00- 31,00]	91.50 [76,25- 261,50]	nonnorm	67,4

BGA= Blutgasanalyse, eGFR= Estimated glomerular filtration rate, CKD-EPI= Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, NT-proBNP= N-terminales-Pro-B-Typ natriuretisches Peptid, MR-proADM= Midregionales- Proadrenomedullin, hs= high sensitivity, NA= Not available (Fehlende Daten), nonnorm= nicht normalverteilt

### 3.3 Assoziation zwischen NT-proBNP und MR-proADM

Im unadjustierten, linearen Regressionsmodell betrug der logarithmierte Regressionskoeffizient für MR-proADM 0,90 (Standardfehler 0,11;  $p < 0,001$ ) und der entlogarithmierte Regressionskoeffizient 5730 (Standardfehler 536,  $p < 0,001$ ). Dasselbe Regressionsmodell adjustiert für Alter, Geschlecht, Baseline LVEF und NYHA-Klasse ergab einen logarithmierten, adjustierten Regressionskoeffizienten für MR-proADM von 0,73 (Standardfehler 0,12;  $p < 0,001$ ), entlogarithmiert 3467,64 (Standardfehler 498,51;  $p < 0,001$ ). Die F-Statistik des adjustierten Modells wies einen p-Wert von unter 0,001 auf. Abbildung 2 zeigt ein Streudiagramm der logarithmierten NT-proBNP und MR-proADM Werte bei Baseline mit farblicher Kennzeichnung, welche Patient:innen eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz innerhalb des stationären Verlaufs erlitten. Darin ist die Funktion der unadjustierten, linearen Regression eingezeichnet.

**Abbildung 2: Streudiagramm mit Regressionsmodell**



Unadj.= Unadjustiert, Adj.= Adjustiert, Log= Logarithmus, SE= Standarderror, MR-proADM= Midregionales-Proadrenomedullin, NT-proBNP= N-terminales-Pro-B-Typ natriuretisches Peptid, LVEF= Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NYHA= New York Heart Association

### 3.4 Einfluss des NT-proBNP/MR-proADM Phänotyps auf den intrahospitalen Verlauf

Eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz im intrahospitalen Verlauf erlitten 26 (41,3%) von 63 LL-Phänotypen, 18 (56,2%) von 32 LH-Phänotypen, 5 (15,6%) von 32 HL-Phänotypen und 35 (55,6%) von 63 HH-Phänotypen ( $p < 0,001$ ). Die Ergebnisse des unadjustierten, logistischen Regressionsmodells zum innerklinischen Endpunkt sind in der Tabelle 12 dargestellt. Die Ergebnisse des adjustierten Modells sind der Tabelle 13 zu entnehmen.

**Tabelle 12: Unadjustiertes logistisches Regressionsmodell zum innerklinischen Endpunkt**

Phänotyp	OR	95%-KI	p
Low/High (LH)	1,83	0,42-1,15	0,17
High/Low (HL)	0,26	0,08-0,73	<b>0,02</b>
High/High (HH)	1,78	0,88-3,63	0,11

OR= Odds Ratio, KI= Konfidenzintervall

**Tabelle 13: Adjustiertes\* logistisches Regressionsmodell zum innerklinischen Endpunkt**

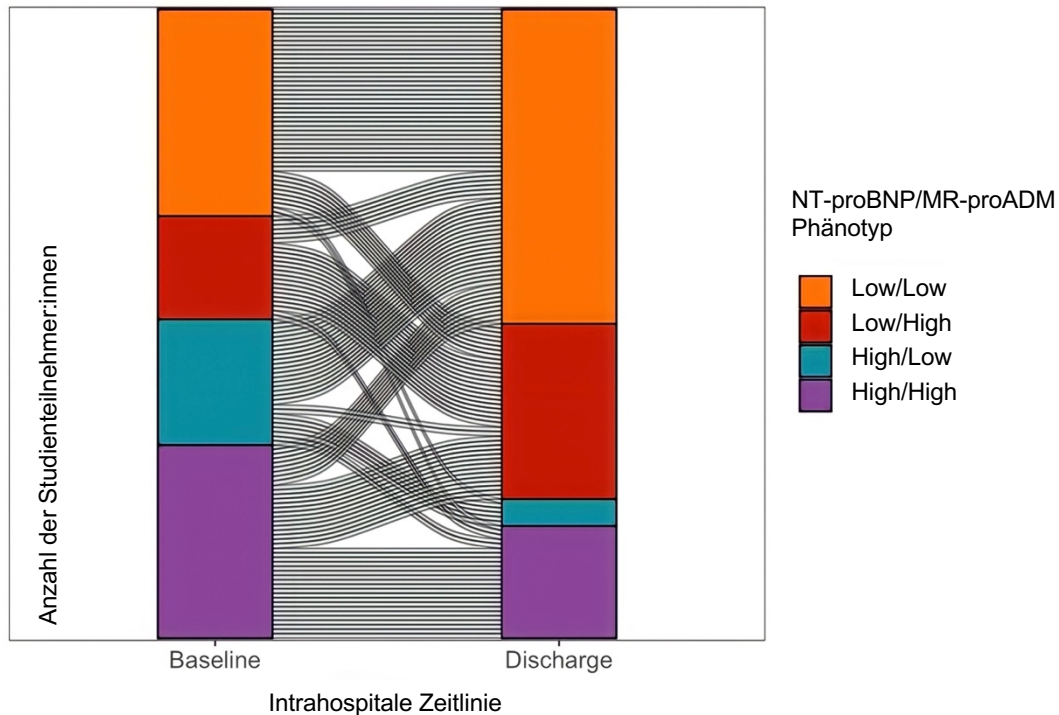
Phänotyp	OR	95%-KI	p
Low/High (LH)	1,40	0,49-4,06	0,53
High/Low (HL)	0,29	0,07-0,96	<b>0,05</b>
High/High (HH)	3,09	1,22-8,23	<b>0,02</b>

\* adjustiert für Alter, Geschlecht, LVEF bei Baseline, BGA-Lactatkonzentration bei Baseline und Nohria-Klasse bei Baseline. OR= Odds Ratio, KI= Konfidenzintervall

### 3.5 Intrahospitale Entwicklung der NT-proBNP/MR-proADM Phänotypenverteilung

Für insgesamt 140 Patient:innen lag ein NT-proBNP- sowie MR-proADM-Wert bei Baseline und Entlassung vor. Zur Baseline umfasste die LL-Gruppe 46 (32,9%), die LH-Gruppe 23 (16,4%), die HL Gruppe 28 (20%) und die HH-Gruppe 43 (30,7%) Patient:innen. Bei Entlassung wurden 70 (50%) Patient:innen als LL-Phänotyp definiert. Diese Gruppe setzte sich anteilig aus 36 LL-, sechs LH-, 19 HL- und neun HH-Phänotypen bei Baseline zusammen. Der LL-Phänotyp erhielt einen Zuwachs von insgesamt 24 (17,1%) Patient:innen über den stationären Verlauf. Weiter wurden bei Entlassung 39 (27,9%) Patient:innen als LH-Phänotyp definiert. Diese Gruppe setzte sich anteilig aus acht LL-, 15 LH-, zwei HL- und 14 HH-Phänotypen bei Baseline zusammen. Insgesamt erhielt der LH-Phänotyp einen Zuwachs von 16 (11,4%) Patient:innen über den stationären Verlauf. Weiter wurden bei Entlassung sechs (4,3%) Patient:innen als HL-Phänotyp definiert. Diese Gruppe setzte sich anteilig aus einem LL- und fünf HL-Phänotypen bei Baseline zusammen. Die HL-Gruppe verlor 22 (15,7%) Patient:innen über den stationären Verlauf. Abschließend wurden bei Entlassung 25 (17,9%) Patient:innen als HH-Phänotyp definiert. Diese Gruppe setzte sich anteilig aus einem LL-, zwei LH-, zwei HL- und 20 HH-Phänotypen bei Baseline zusammen. Die HH-Gruppe reduzierte sich um 18 (12,9%) Patient:innen über den stationären Verlauf. Diese Daten werden in der Abbildung 3 in einem Sankey-Diagramm visualisiert.

**Abbildung 3: Sankey Diagramm zur intrahospitalen Entwicklung der Phänotypenverteilung**



NT-proBNP= N-terminales-Pro-B-Typ natriuretisches Peptid, MR-proADM= Midrange-Proadrenomedullin

### 3.6 Prognose der NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen

Von 190 Patient:innen der Gesamtkohorte wurden 85 aus dieser Cox-Regressionsanalyse aufgrund fehlender Daten entfernt (50 aufgrund eines fehlenden NT-proBNP/MR-proADM Wert zur Entlassung und 35 von verbleibenden 140 aufgrund noch fehlender Daten zum analysierten poststationären Endpunkt). Von 105 der in die Analyse eingehenden Patient:innen, erlitten 67 ein Ereignis nach Definition des poststationären Endpunkts (siehe 2.5). In der Tabelle 14 sind die Ergebnisse der unadjustierten Analyse hinsichtlich der Assoziation zwischen Biomarker-Phänotyp und Krankheitsprognose dargestellt. Die Ergebnisse des adjustierten Modells sind der Tabelle 15 zu entnehmen.

**Tabelle 14: Unadjustiertes Cox-Regressionsmodell über den Einfluss des Biomarker-Phänotyps bei Entlassung auf die poststationäre Prognose der Patient:innen**

Phänotyp	HR	95%-KI	p
Low/High	2,42	1,35-4,33	<b>0,003</b>
High/Low	2,07	0,79-5,40	0,14
High/High	2,56	1,33-4,95	<b>0,005</b>

HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall

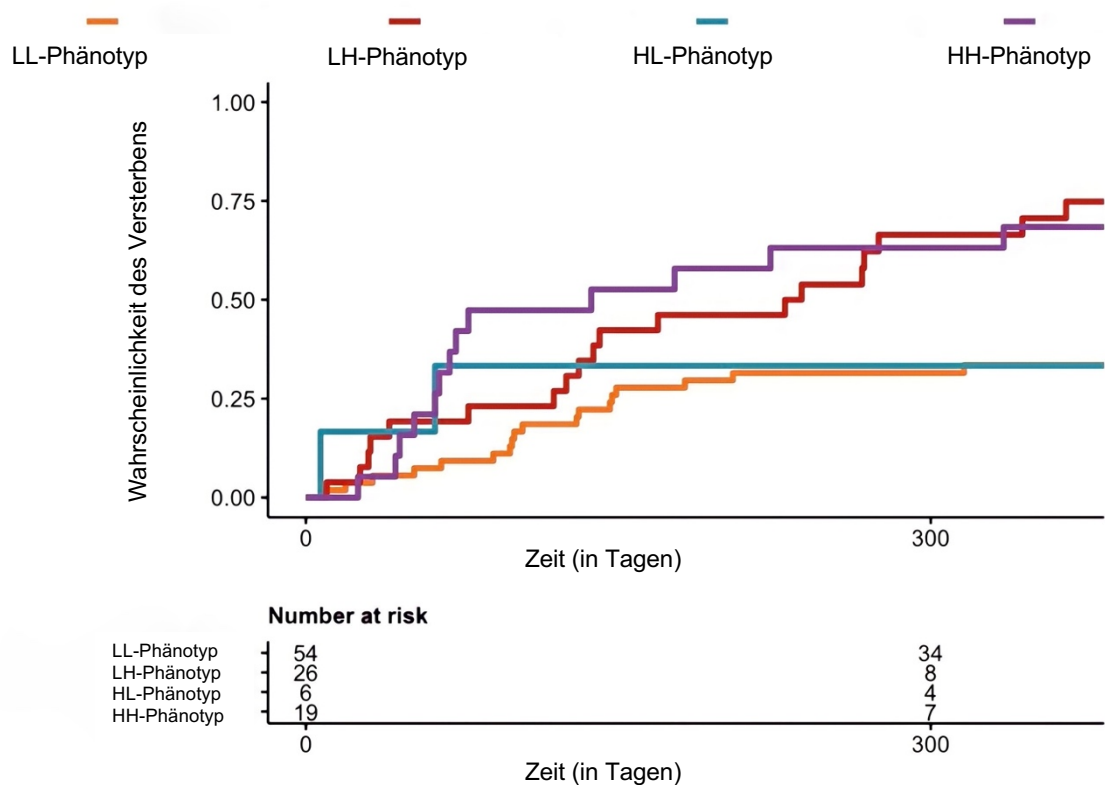
**Tabelle 15: Adjustiertes\* Cox-Regressionsmodell über den Einfluss des Biomarker-Phänotyps bei Entlassung auf die poststationäre Prognose der Patient:innen**

Phänotyp	HR	95%-KI	p
Low/High	3,07	1,42-6,62	<b>0,004</b>
High/Low	4,83	1,38-16,95	<b>0,014</b>
High/High	4,31	1,82-10,23	<b>&lt;0,001</b>

\* adjustiert für Alter, Geschlecht, LVEF bei Entlassung, Lactat bei Entlassung und Nohria-Klasse bei Entlassung. HR= Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall

Das Mortalitätsrisiko der einzelnen NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen ist in der Abbildung 4 als Kaplan-Meier Kurve dargestellt.

**Abbildung 4: Kaplan Meier Kurve der poststationären Wahrscheinlichkeit des Versterbens der einzelnen Biomarker Phänotypen**



#### 4 DISKUSSION

Die akute Herzinsuffizienz ist ein prävalentes klinisches Syndrom welches innerhalb der europäischen Notfall- und Regelversorgung ein relevantes gesundheitspolitisches Problem darstellt (Ambrosy et al., 2014). Aufgrund seiner Heterogenität verbleiben aktuelle Therapiestrategien auf einem symptomverbessernden Niveau, ohne Beeinflussung der kurz- oder langfristigen Prognose der Betroffenen. Künftige Studiendesigns zur Erprobung

zielgerichteter Therapien der AHI benötigen eine differenzierte Phänotypisierung ihrer Proband:innen, beispielsweise nach rein kardialer Pathogenese der Herzinsuffizienz ohne extrakardiale Folgeschäden. Diese Dissertationsarbeit zeigt, dass eine Phänotypisierung von Patient:innen anhand der Biomarker NT-proBNP und MR-proADM möglich ist, einige Charakteristika der definierten Biomarker-Gruppen sich signifikant voneinander unterscheiden und deren innerklinischer Verlauf sowie poststationäre Prognose signifikant voneinander abweicht.

#### **4.1 Charakteristika der Gesamtkohorte**

Das hohe Durchschnittsalter von 73,27 Jahren ähnelt den Ergebnissen großer europäischer (EHFS II: 69,9 Jahre, AHI-Arm der ESC-HF-LT-Registry: 34% >75 Jahre) und US-amerikanischer (ADHERE: 72,4 Jahre) Registerstudien zur AHI (Nieminen et al., 2006, Adams et al., 2005, Chioncel et al., 2017). Vergleichbar ist die hohe Prävalenz kardiovaskulär bedeutsamer Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie (73,7%), Diabetes (34,7%) oder koronare Herzkrankheit (61,9%), jedoch war die Quote der Patient:innen mit bekanntem Vorhofflimmern in dieser Dissertation höher (61,9% vs. 31% in ADHERE) (Adams et al., 2005). Der Anteil weiblicher Patientinnen von 34,2% ist komparabel zum Anteil innerhalb des AHI-Armes der ESC-HF-LT-Registry (37%), jedoch deutlich unter dem Resultat der ADHERE-Studie (52%) (Chioncel et al., 2017, Adams et al., 2005). Der hohe Anteil männlicher Patienten spiegelt sich in der durchschnittlichen LVEF von 35,74 (SD 14,9) % wider. Mehrere Untersuchungen zeigten eine Prädisposition des männlichen Geschlechts zur HFrEF, hauptsächlich aufgrund ihrer ischämischen Genese (Lam et al., 2019). Die akut dekompenzierte chronische Herzinsuffizienz stellte mit 80% die deutlich häufigere Form der AHI dar, welche die Ergebnisse der EHFS II- (63%) und ADHERE-Studie (75%) sogar übertrifft (Nieminen et al., 2006, Adams et al., 2005). Auffällig ist die geringe Quote der zur Aufnahme bestehenden, leitliniengerechten Herzinsuffizienz Medikation, trotz großem Anteil der dekompenzierten chronischen Herzinsuffizienz und einer durchschnittlich reduzierten LVEF. Davon unterscheidet sich die höhere Rate der Schleifendiuretika-Therapie (66,8%), die in einigen Fällen nicht nur zur länger bestehenden Dauermedikation der einzelnen Patient:innen gehört haben könnte, sondern Ausdruck einer ambulant, neu eingeleiteten antikongestiven Therapie gewesen sein könnte. Diese hatte jedoch die ungeplante Vorstellung in der Notaufnahme nicht abgewendet. Mit einer durchschnittlichen Baseline NYHA-Klassifikation von 3,5 (SD 0,6), handelte es sich um eine hochsymptomatische Gruppe. Dies spiegelte sich in den Raten der vorliegenden Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz bei Aufnahme wider. So war das am häufigsten vertretene Symptom Fatigue (88,9%), gefolgt von peripheren Ödemen (76,3%) und Orthopnoe (68,3%). Eine systemische und pulmonale Kongestion mit erhaltener peripherer Perfusion (Nohria-Klasse „warm and wet“) war mit einem Anteil von 67,2%, analog zu den

Ergebnissen des AHI-Arms der ESC-HF-LT-Registry, die häufigste klinische Präsentationsform innerhalb der Gesamtkohorte (Chioncel et al., 2017). Die erhaltene periphere Perfusion spiegelt sich in dem leicht hypertensiven durchschnittlichen systolischen Blutdruck von 138,71 mmHg (SD 31,12 mmHg) wider. Entsprechend der genannten, hohen Quote der Patient:innen mit Vorhofflimmern in der Vorgeschichte, präsentierte sich nahezu dieselbe Anzahl mit Vorhofflimmern als Baseline-Rhythmus (74 (40,9%)), wie mit Sinusrhythmus (77 (42,5%)). Das mediane Baseline NT-proBNP überschreitet mit 7459 [IQR: 3694,5-15195] pg/mL deutlich die NT-proBNP Level der ESC-HF-LT-Registry (3825 [IQR: 1658-8960] pg/mL), wobei in dieser Beobachtungsstudie nur für 24,12% der Studienteilnehmer ein NT-proBNP Wert bei Baseline vorlag (Chioncel et al., 2017). Aufgrund des weiter zurückliegenden Datenerhebungszeitraums finden sich in den Ergebnissen der EHFS II- und ADHERE-Studie keine NT-proBNP Werte (Nieminen et al., 2006, Adams et al., 2005). Mit 1,98 [IQR: 1,45-3,04] nmol/L liegt der mediane MR-proADM Wert genau im Bereich eines Cut-Offs von 1,985 nmol/L, welcher in der Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) Studie als optimal für die Differenzierung des 90-tägigen Gesamtüberlebens der AHI-Patient:innen festgelegt wurde (Maisel et al., 2010). Ein medianer MR-proADM Wert der AHI-Kohorte wurde in dieser Arbeit nicht angegeben, jedoch wurden die Mediane der Verstorbenen, beziehungsweise der Überlebenden nach 90 Tagen genannt: 1,34 nmol/L beziehungsweise 2,07 nmol/L ( $p < 0,0001$ , 90-Tagesmortalität AHI-Kohorte 11,4%) (Maisel et al., 2010). Innerhalb der MOCA-Studie (Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure), eine weitere Biomarker-Beobachtungsstudie zur AHI, fand sich ein medianer MR-proADM Wert von 1,36 [0,93-2,10] nmol/L (vorliegend für 850 aus 5306 Patient:innen) und ein medianer NT-proBNP Wert von 4636 [IQR: 2000-10345] ng/L (vorliegend für 1588 aus 5306 Patient:innen) (Lassus et al., 2013). Zu beachten ist, dass innerhalb der BACH-Studie Nierenversagen und Nierenersatzverfahren zu den Ausschlusskriterien gehörten, was in dieser Promotionsarbeit nicht zutraf (Maisel et al., 2010). Auffällig war der laborchemische Ausdruck einer eingeschränkten Nierenfunktion der Gesamtkohorte bei Baseline. So präsentierte sich das durchschnittliche Kreatinin mit 1,77 (SD 1,01) mg/dL, die durchschnittliche errechnete glomeruläre Filtrationsrate mit 41,12 (SD 20,77) ml/min/1,73m<sup>2</sup> und das mediane Cystatin C mit 1,92 [IQR: 1,42-2,54] mg/dL. Damit liegen die Retentionsparameter im Bereich der Ergebnisse der ADHERE-Studie ( $\bar{x}$  Kreatinin 1,8 mg/dL), jedoch über den Ergebnissen europäischer und internationaler, observativer AHI-Studien (MOCA: medianes Kreatinin 103  $\mu$ mol/L (1,16 mg/dL), EHFS II:  $\bar{x}$  Kreatinin 1,2 mg/dL, ESC-HF-LT-Registry: medianes Kreatinin 1,2 mg/dL) (Adams et al., 2005, Lassus et al., 2013, Nieminen et al., 2006, Chioncel et al., 2017). Über die Hälfte (55,8%) hatten zutreffende Ereignisse hinsichtlich des primären Endpunkts „Verschlechterung der



Herzinsuffizienz im stationären Verlauf“. Dies signalisiert die Vulnerabilität und Morbidität der Patient:innen mit hospitalisierter AHI und verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer klinischer Forschung in diesem Feld.

#### **4.2 Charakteristika der NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen**

Die definierten Biomarker-Phänotypen unterschieden sich hinsichtlich ihrer klinischen Charakteristika bei Baseline signifikant in den Kategorien Geschlechterverteilung, Ø BMI, AHI-Form (akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz vs. *de novo* AHI), etablierte Dauermedikation (Betablocker und Schleifendiuretika), Symptome der gastrointestinalen Stauung, Ø systolischer Blutdruck, Ø LVEF, Ø Hämoglobin, Ø Kreatinin, Ø errechnete glomeruläre Filtrationsrate sowie im Erreichen des primären Endpunkts Verschlechterung der Herzinsuffizienz im stationären Verlauf. Außerdem zeigten die Mediane von NT-proBNP, MR-proADM, hs-Troponin I/T und Cystatin C keine Normalverteilung. Die LL-Phänotypen hatten den höchsten Anteil weiblicher Patientinnen (47,6%), dagegen wiesen die HH-Phänotypen die niedrigste Quote auf (17,5%) ( $p= 0,004$ ). Höhere Anteile männlicher Patienten in den Gruppen mit NT-proBNP Leveln oberhalb des Medians der Gesamtkohorte (HL- und HH-Gruppe) passen zu Beobachtungen eines Reviews von Suthahar et al., die in verschiedenen Herzinsuffizienz-Kohortenstudien tendenziell höhere natriuretische Peptidlevel bei Männern, als bei Frauen identifizierten (Suthahar et al., 2020). Die Autor:innen formulierten jedoch, dass geschlechterspezifische Unterschiede der natriuretischen Peptidlevel bei Herzinsuffizienz-Kohorten im Vergleich zur Gesamtbevölkerung subtil seien und Übergewicht einen deutlich größeren Einfluss habe als das Geschlecht (Suthahar et al., 2020). Eine Arbeit von Streng und Kolleg:innen berichtete von durchschnittlich 40% niedrigeren natriuretischen Peptidleveln bei AHI-Patient:innen mit einem BMI  $>35 \text{ kg/m}^2$ , im Vergleich zu Studienteilnehmer:innen mit einem BMI  $\leq 25 \text{ kg/m}^2$  (Streng et al., 2017). Demgegenüber zeigten die MR-proADM Spiegel in dieser Studie eine starke Assoziation zu höheren BM-Indices (Streng et al., 2017). Die durchschnittlichen BM-Indices der Biomarker-Phänotypen dieser Dissertation entsprechen dem in der Literatur beschriebenen Einfluss des BMI auf die NT-proBNP und MR-proADM Level bei AHI (Streng et al., 2017, Mueller et al., 2019). So zeigten die LH-Phänotypen den höchsten durchschnittlichen Baseline BMI von 32,59 (SD 9,67)  $\text{kg/m}^2$  und die HL-Phänotypen den niedrigsten mit 26,08 (SD 4,39)  $\text{kg/m}^2$ . Hinsichtlich der Prävalenz kardiovaskulär bedeutsamer Vorerkrankungen zeigte sich entgegen der Annahme, dass hohe Biomarker-Level mit einer höheren Last der Komorbiditäten assoziiert sind, kein signifikanter Unterschied zwischen den definierten Phänotypen. Dies steht im Kontrast zu den Ergebnissen einer retrospektiven Analyse von Morbach und Mitarbeiter:innen, die mit steigenden MR-proADM Spiegel einen Anstieg der Prävalenz kardialer und nichtkardialer Komorbiditäten beobachteten (Morbach et al., 2017). Ursächlich für einen nicht

signifikanten Unterschied könnte die mit 190 Patient:innen umfassende, im Vergleich zu anderen Arbeiten kleine Gesamtkohorte gewesen sein. Signifikant unterschiedlich präsentierte sich jedoch die Prävalenz einer vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz: 91,8% der HH-Phänotypen und 80,6% der LH-Phänotypen stellten sich mit einer Dekompensation der chronischen Herzinsuffizienz vor. Demgegenüber war die *de novo* AHI bei den anderen Phänotypen häufiger vertreten (29,5% in der LL-Gruppe und 25% in der HL-Gruppe). So könnten nach den Hypothesen von Voors et al. erhöhte Adrenomedullin-Konzentrationen als Zeichen einer schwereren, länger vorbestehenden und chronifizierten Herzinsuffizienz interpretiert werden, die eine durch Flüssigkeitsumverteilung ausgelöste Gewebe-Kongestion abbildet (Voors et al., 2019). Diese identifizierten Unterschiede zwischen den Biomarker-Phänotypen hinsichtlich Verteilung der AHI-Formen, führen zu der Hypothese, dass MR-proADM im Rahmen der akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz als Marker einer voranschreitenden Kongestion in extrakardiale Organsysteme gewertet werden könnte. Außerdem war eine akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz in den Beobachtungsstudien wie der EHFS II mit einer schlechteren Prognose assoziiert als die *de novo* AHI (Harjola et al., 2010). Damit könnten hohe MR-proADM Werte als Zeichen einer kongestiv bedingten Endorganschädigung angesehen werden. Hohe durchschnittliche Retentionswerte der LH- und HH-Phänotypen, sowie deren häufiger beobachtete Symptomatik einer gastrointestinalen Stauung könnten Hinweise sein. Ebenso war bei diesen Phänotypen eine Therapie mittels Schleifendiuretika bei Baseline am häufigsten etabliert (LH 93,8% und HH 82,5%). Dies ähnelt Ergebnissen der Analyse von Morbach und Kolleg:innen, in welcher Diuretika als Dauermedikation signifikant häufiger bei höheren MR-proADM Spiegel in dokumentiert wurden (Morbach et al., 2017). Ein signifikanter Unterschied in der Präsenz anderer Zeichen und Symptome der Kongestion (Orthopnoe, pulmonale Rasselgeräusche und periphere Ödeme) konnte in dieser Arbeit jedoch nicht beobachtet werden. Die mit einer Endorganschädigung assoziierte, schlechtere Prognose der AHI, zeichnete sich interessanterweise in der interphänotypischen Varianzanalyse in Kategorien ab, welche durch mehrere Studien als relevante Prognosemarker der AHI identifiziert wurden (Chioncel et al., 2017, Greene et al., 2015, O'Connor et al., 2008). So zeigten die LH und HH-Phänotypen die durchschnittlich niedrigsten systolischen Blutdruckwerte (121,66 (SD 28,83) und 131,03 (SD 30,17) mmHg,  $p < 0,001$ ). Die mit einem niedrigeren systolischen Blutdruck bei Baseline einhergehende, reduzierte intrahospitale und poststationäre Prognose der AHI (O'Connor et al., 2008, Chioncel et al., 2017), kann ebenso im logistischen Regressionsmodell zum innerklinischen Endpunkt und im Cox-Regressionsmodell zum poststationären Endpunkt erkannt werden (siehe unten). Zur Verdeutlichung, in den Analysen der OPTIMIZE-HF Studie war eine Abnahme des systolischen Blutdrucks zur Baseline, um je 10 mmHg unter 140 mmHg, mit

einer 18-prozentigen Zunahme der 60 bis 90 tägigen Gesamtmortalität nach Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz assoziiert (O'Connor et al., 2008). In dieses Bild fügt sich die signifikant niedrige, durchschnittliche Baseline-Hämoglobinkonzentration und höhere Kreatininkonzentration der Phänotypen mit MR-proADM Leveln oberhalb des Medians der Gesamtkohorte (LH:  $\bar{x}$  Hb 11,89 g/dL bzw.  $\bar{x}$  Kreatinin 1,86 mg/dL, HH:  $\bar{x}$  Hb 11,78 g/dL bzw.  $\bar{x}$  Kreatinin 2,49mg/dL). Beide Laborparameter gehörten in den Ergebnissen der OPTIMIZE-HF Studie zur Gruppe der wichtigsten Prädiktoren des kombinierten Endpunkts Tod oder Rehospitalisierung 60 bis 90 Tage nach Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz (O'Connor et al., 2008). In die aufgestellte Hypothese fügt sich die Beobachtung, dass diese zwei Phänotypen am häufigsten eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz im stationären Verlauf erlitten (LH: 56,2%, HH: 55,6%,  $p < 0,001$ ). Die durchschnittlich niedrigeren Baseline-LVEF der HL und HH-Phänotypen (30,63 (SD 14,67) und 30,30 (SD 12,77) %,  $p < 0,001$ ) zeigt die Abhängigkeit der myokardialen BNP-Ausschüttung von der enddiastolischen Wandspannung (Chow et al., 2017, Yasue et al., 1994). Tendenziell passen dazu die durchschnittlich höchsten LVEDD-Werte dieser Phänotypen, für diesen echokardiographischen Parameter bestand jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p=0,13$ ) und lediglich für 43,2% der Gesamtkohorte lag ein Wert bei Baseline vor.

#### **4.3 Innerklinischer Verlauf und poststationäre Prognose der NTproBNP/MR-proADM Phänotypen**

Die Ergebnisse der linearen Regressionsmodelle zeigen eine signifikante Assoziation der MR-proADM- und NT-proBNP-Konzentrationen im Rahmen der AHI. Diese Assoziation blieb mit einer signifikanten F-Statistik nach Adjustierung des Modells für die Variablen Alter, Geschlecht, LVEF bei Baseline und NYHA-Klasse bei Baseline erhalten. In dem Streudiagramm der Abbildung 2 ist zu erkennen, dass Phänotypen mit höheren, logarithmierten Werten der Biomarker bei Baseline eher den primären Endpunkt einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz im stationären Verlauf erreichten.

Das unadjustierte, logistische Regressionsmodell zeigte eine reduzierte Chance (OR 0,26, 95% KI 0,08-0,73,  $p= 0,02$ ) der HL-Phänotypen, im Vergleich zu den LL-Phänotypen, eine Verschlechterung ihrer Herzinsuffizienz im innerklinischen Verlauf zu erfahren. Die OR der anderen Phänotypen präsentierten sich im unadjustierten Modell als nicht aussagekräftig. Dies veränderte sich nach Adjustierung des Modells. Das Chancenverhältnis der HL-Phänotypen verblieb niedrig (OR 0,29, 95% KI 0,07-0,96,  $p= 0,05$ ), wohingegen sich jenes der HH-Phänotypen als deutlich erhohert präsentierte (OR 3,09, 95% KI 1,22-8,23,  $p= 0,02$ ). Die OR der LH-Phänotypen verblieb im adjustierten Modell ohne Signifikanz und mit einem 1-übergreifenden Konfidenzintervall. In der adjustierten Analyse war demnach für das

Chancenverhältnis entscheidend, in welchem Bereich sich das MR-proADM der Patient:innen bei Baseline befand, wenn die Patient:innen ein NT-proBNP Level oberhalb des Medians der Gesamtkohorte aufwiesen. Hier lassen sich Parallelen zu einer Untersuchung von Kremer und Kolleg:innen herstellen, welche an Daten der PROTECT-Studie (randomisiert-klinische Studie zu Rolofylline vs. Placebo bei AHI) durchgeführt wurde (Kremer et al., 2018). Die Baseline Bioadrenomedullin-Level waren dort signifikante Prädiktoren einer verbleibenden Kongestion am siebten stationären Tag (OR 1,87, 95% KI 1,62-2,17,  $p < 0,001$ ) und blieben signifikant prädiktiv nach Adjustierung an Baseline-Variablen, welche mit einer Kongestion assoziiert waren (BMI, Serumalbumin, Gesamtcholesterin, BNP, Vorhofflimmern in der Vorgeschichte sowie vorausgehende Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisierung) (OR 1,28, 95% KI 1,06-1,54,  $p = 0,012$ ) (Kremer et al., 2018). Zwischen dem in der Arbeit von Kremer und Kolleg:innen verwendeten klinischen Score der Kongestion und dem innerklinischen Endpunkt dieser Promotionsarbeit lassen sich Parallelen erkennen (Kremer et al., 2018). So ist eine verbleibende Kongestion bei Entlassung mit hohen Mortalitäts- und Rehospitalisierungsraten assoziiert (Ambrosy et al., 2013). Eine verbleibende Kongestion geht in der Regel mit einer Notwendigkeit der Therapieintensivierung, beispielweise mit einer Dosissteigerung der intravenösen Diuretika einher. Dies war ein Kriterium des unter 2.5 definierten Endpunkts „Verschlechterung der Herzinsuffizienz innerhalb des stationären Verlaufs“. Aus diesen Beobachtungen lassen sich klinische Implikationen ableiten: So schienen die HL-Phänotypen eher eine günstige intrahospitale Prognose aufzuweisen, mutmaßlich durch die in diesem Fall mehr im Vordergrund stehenden kardioprotektiven und diuretischen Effekte erhöhter natriuretischer Peptide (Levin et al., 1998). Zeigt sich jedoch unter hohen NT-proBNP Leveln MR-proADM ebenfalls erhöht, muss mit einer erhöhten intrahospitalen Komplikationsrate gerechnet werden. Erhöhte MR-proADM Spiegel könnten dann, neben der durch die natriuretischen Peptide ausgedrückten kardialen Belastung, als Zeichen eines darunter bereits alterierten, volumenüberladenden Gefäßsystems angesehen werden (Hirano et al., 2000). HH-Phänotypen könnten damit in der klinischen Praxis engmaschigeren oder invasiveren Therapiekonzepten zugeführt werden, was vorzugsweise in zukünftigen randomisierten Arbeiten überprüft werden sollte (e.g. gezielte Therapie). Diese Beobachtung und formulierte Hypothese, dass höhere BNP-Level in Kombination mit niedrigen MR-proADM Spiegel die intrahospitale Prognose günstig beeinflussen, steht im Kontrast zu bereits bekannten prognostischen Informationen von erhöhten BNP-Leveln bei AHI im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung. So waren in der ADHERE-Studie höhere Baseline BNP-Werte mit einem höheren intrahospitalen Mortalitätsrisiko assoziiert (Fonarow et al., 2007). Zu beachten ist, dass in dieser Untersuchung nur nach BNP- und nicht nach MR-proADM-Level differenziert wurde

(Fonarow et al., 2007). Hier könnten dennoch nur die HH-Phänotypen und nicht die HL-Phänotypen dieses Risiko getragen haben. Weiter ist die Beobachtung wichtig, dass in dieser Promotionsarbeit die natriuretischen Peptidlevel aller Phänotypen sich auf einem hohen Niveau bewegten. So wiesen die LL-Phänotypen bereits einen medianen NT-proBNP Spiegel von 3338,00 pg/mL auf.

Anhand des Sankey-Diagramms und der im zugehörigen Text präsentierten Daten lassen sich Entwicklungstrends der Phänotypenverteilung über den stationären Verlauf erkennen. Den größten Patient:innenzuwachs verzeichnete der LL-Phänotyp. Ursächlich war hauptsächlich der Verbleib von LL-Phänotypen bei Baseline in dieser Gruppe (36 von 46), andererseits das Hinzukommen von Baseline HL-Phänotypen. Dass zur Entlassung lediglich sechs aus ursprünglich 28 Patient:innen als HL-Phänotypen definiert werden konnten und nur wenige dieser Gruppe sich zu LH und HH-Phänotypen entwickelten, könnte für eine bessere Beeinflussbarkeit der NT-proBNP Level durch die angewendeten Therapiestrategien sprechen, wenn die MR-proADM Konzentrationen niedrigere oder nicht pathologische Level aufweisen. Die Assoziation einer BNP-Reduktion mit einem verbesserten Outcome wurde von Wettersten und Kolleg:innen präsentiert, jedoch zeigten die Ergebnisse der randomisierten Studie PRIMA II keinen signifikanten Vorteil einer an NT-proBNP-Reduktion geknüpften Therapiestrategie gegenüber der von den Leitlinien empfohlenen klinischen Kontrolle der Kongestion (Wettersten et al., 2019, Stienen et al., 2018). Hier könnte eine erneute Überprüfung dieser an NT-proBNP geführten Strategie mit den in dieser Arbeit identifizierten Phänotypen erfolgen. Gegebenenfalls profitieren HL- und LL-Phänotypen, hinsichtlich ihres poststationären Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrisikos, durch diesen Ansatz mehr als jene mit erhöhten MR-proADM Spiegel. Ein pathophysiologischer Hintergrund könnte die durch hohe Adrenomedullinspiegel repräsentierte, vorangeschrittene Herzinsuffizienz mit größerer extrakardialer Erkrankungslast darstellen (siehe oben und (Voors et al., 2019)). Neben dem LL-Phänotyp erhielt der LH-Phänotyp einen Patient:innenzuwachs über den stationären Verlauf. Diese Kohorte setzte sich bei Entlassung hauptsächlich aus Baseline LH- und HH-Phänotypen zusammen. Eine Reduktion der NT-proBNP-Level ist demnach auch unter erhöhtem MR-proADM möglich. MR-proADM zeigte in der Zusammenschau damit deutlich seltener eine Reduktion der Plasmakonzentration zum Zeitpunkt der Entlassung im Vergleich zur Baseline. Ebenso war der Anteil der Patient:innen mit MR-proADM > Median der Gesamtkohorte zur Baseline gegenüber zur Entlassung nahezu identisch (47,14% vs. 45,71%). Bisher ist nicht geklärt, ob eine Reduktion der MR-proADM Spiegel im Rahmen der AHI-Therapie ein sinnvolles und mit verbesserter Prognose einhergehendes Therapieziel ist. Die Arbeit von Morbach et al. zeigte jedoch eine Assoziation von niedrigen MR-proADM Spiegel mit einem Rückgang eines pathologischen, kardialen Remodelings

(Zunahme der LVEF und Abnahme des LVEDD), niedrigeren systemischen Organbeteiligungen und geringerer Last von Komorbiditäten im Rahmen der Herzinsuffizienz (Morbach et al., 2017). In dieser Studie blieben, ähnlich zu den innerklinischen Entwicklungstrends der Phänotypenverteilung dieser Arbeit, die MR-proADM-Level im Gegensatz zu den NT-proBNP Leveln 18 Monate nach Entlassung nahezu unverändert (Morbach et al., 2017). So könnte die optimale Therapie der Komorbiditäten und eine dedizierte Therapiezielfestlegung (bspw. Lebensdauer vs. Lebensqualität) bei HH- und LH-Phänotypen eine noch größere Rolle spielen. Abschließend ist bei der Beurteilung der Entwicklungstrends die Rolle der Behandler:innen nicht zu vernachlässigen. So hatten diese während des stationären Aufenthalts über die elektronischen Patient:innenakten Einblick in alle Laborergebnisse, die in dieser Arbeit analysiert wurden. NT-proBNP weist gegenüber MR-proADM eine größere klinisch-alltägliche Verwendungs- und Interpretationshäufigkeit auf. So könnten sich die Behandler:innen mehr an NT-proBNP, als an MR-proADM orientiert haben. Dies könnte zu einer Verzerrung der Phänotypenverteilung bei Entlassung geführt haben.

Die Ergebnisse des unadjustierten Cox-Regressionsmodells zum Endpunkt Herzinsuffizienz bedingte Rehospitalisierung und Gesamtmortalität nach Entlassung zeigten signifikante Ergebnisse für die LH- (HR 2,42; 95% KI 1,35-4,33;  $p=0,003$ ) und HH-Phänotypen (HR 2,56; 95% KI 1,33-4,95;  $p=0,005$ ). Nach Adjustierung präsentierten alle Phänotypen (LH, HL und HH) im Vergleich zum LL-Phänotyp eine signifikant erhöhte Ereignisrate innerhalb des Nachverfolgungszeitraums. Interessant ist, dass die HR der HL-Phänotypen im adjustierten Modell unter allen drei Phänotypen den höchsten Wert anzeigte (4,83; 95% KI 1,38-16,95;  $p=0,014$ ). Deren Chancenverhältnis hatte sich im adjustierten logistischen Regressionsmodell zum innerklinischen Endpunkt noch als günstig präsentiert (OR 0,29; 95% KI 0,07-0,96;  $p=0,05$ ). Die Ergebnisse der HL-Phänotypen sind jedoch nur sehr eingeschränkt beurteilbar (siehe Limitationen). Mit einer HR von 4,31 (95% KI 1,82-10,23;  $p<0,001$ ) besaßen die HH-Phänotypen, ähnlich zu den HL-Phänotypen, eine deutlich erhöhte Eintrittswahrscheinlichkeit des Endpunkts im Verlauf des Follow-Ups. In der Literatur gibt es mehrere Arbeiten, welche MR-proADM und NT-proBNP im Rahmen der AHI untersuchten. Häufig wurde jedoch deren diagnostischer und prognostischer Wert miteinander verglichen, nur sehr wenige Arbeiten nutzten eine kombinierte Bewertung der Biomarker (Maisel et al., 2010, Morbach et al., 2017). Bei der Literaturrecherche konnte letztlich keine Studie gefunden werden, welche wie diese Dissertation vier unterschiedliche Biomarker-Phänotypen definierte und deren klinische Charakteristika sowie innerklinische und poststationäre Prognose untersuchte. In der multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie „Biomarkers in Acute Heart Failure“ (BACH) wurde unter anderem die prognostische Aussagekraft von MR-proADM und NT-proBNP untersucht (Maisel et al.,

2010). MR-proADM zeigte sich in der Vorhersage der 90-Tages Gesamtmortalität in einem multivariablen Cox-Regressionsmodell gegenüber NT-proBNP überlegen (HR pro 1 IQR-Zunahme für MR-proADM 2,1 (95% KI 1,5-3,1;  $p < 0,001$ ) und für NT-proBNP 1,2 (95% KI 0,8-1,8;  $p = 0,35$ )) (Maisel et al., 2010). In diesem multivariablen Modell lieferte MR-proADM im Gegensatz zu NT-proBNP einen unabhängigen prognostischen Wert (Maisel et al., 2010). Zwar wurde in dieser Promotionsarbeit der prognostische Beitrag der einzelnen Biomarker nicht miteinander verglichen, jedoch zeigten im unadjustierten Cox-Regressionsmodell nur Phänotypen mit MR-proADM Werten oberhalb des Medians der Gesamtkohorte signifikant ungünstige Ereignisraten. Ebenso wiesen sie im adjustierten Modell geringere p-Werte und kleinere Spannweiten der Konfidenzintervalle auf. Dies könnte als Hinweis des wichtigen Beitrags von MR-proADM für die Vorhersage des Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrisikos in den Analysen dieser Dissertation gewertet werden. Die retrospektive Analyse von Morbach und Kolleg:innen zum prognostischen Potential von MR-proADM und natriuretischen Peptiden im Rahmen der dekompensierten systolischen Herzinsuffizienz (HFrEF) zeigte ebenfalls diesen wertvollen Beitrag des erstgenannten Biomarkers (Morbach et al., 2017). Höhere MR-proADM Spiegel waren unter anderem mit einer höheren Last an Komorbiditäten assoziiert und zeigten sich aussagekräftig in der Vorhersage des kardialen und nichtkardialen Mortalitätsrisikos (Morbach et al., 2017). Patient:innen mit niedrigem NT-proBNP und hohem MR-proADM hatten ein höheres Risiko an nichtkardialen Ursachen zu versterben (Morbach et al., 2017). Dies spiegelt die pathophysiologischen Hintergründe der Biomarker wider: Eine Ausschüttung natriuretischer Peptide ist hauptsächlich durch einen erhöhten kardialen Wandstress bedingt, wohingegen Adrenomedullin auch im Rahmen nichtkardialer Störungen freigesetzt wird (Yasue et al., 1994, Koyama et al., 2013, Lundberg et al., 2016). Eine Studie von Shah et al. stützt die prognostische Relevanz von MR-proADM im kurz- und langfristigen Nachverfolgungszeitraum von Patient:innen, die sich mit akuter Luftnot in einer Notaufnahme vorstellten (180 (32,14%) von 560 Studienteilnehmer:innen mit AHI) (Shah et al., 2012). Das multivariable Cox-Regressionsmodell der Studie für die Gesamtmortalität innerhalb von einem beziehungsweise vier Jahren ergab bei einem MR-proADM Cut-Off von 0,77 nmol/L eine HR von 2,7 ( $p < 0,001$ ; keine Angabe eines KI) und 1,55 ( $p = 0,02$ ; 95% KI 1,09-2,28) (Shah et al., 2012). Eine Hinzunahme von NT-proBNP veränderte die Ergebnisse des Modells nur marginal (Shah et al., 2012). Vergleichbar mit der Methodik dieser Promotionsarbeit definierten Shah und Kolleg:innen vier Biomarker-Phänotypen anhand MR-proANP- und MR-proADM-Konzentrationen oberhalb oder unterhalb der definierten Cut-Off Werte (Shah et al., 2012). Zu betonen ist, dass der Cut-Off von MR-proADM deutlich unterhalb des in dieser Arbeit verwendeten Cut-Offs lag (0,77 nmol/L gegenüber 1,98 nmol/L) (Shah et al., 2012). Zusätzlich verwendeten die Autor:innen

MR-proANP (ein Fragment des natriuretischen Peptids ANP) anstelle des in dieser Promotionsarbeit verwendeten NT-proBNP (Shah et al., 2012). Dennoch sind übereinstimmende Tendenzen erkennbar. So zeigte die Untersuchung des additiven Risikos durch Kombination eines kardialen und extrakardialen Biomarkers die höchste Ereignisrate innerhalb von 4 Jahren für die ANP-High/ADM-High-Phänotypen, gefolgt von den ANP-High/ADM-Low Phänotypen (HR 6,07; 95%-KI 3,84-9,60;  $p < 0,001$  und HR 2,82; 95% KI 1,76-4,54;  $p < 0,001$ ) (Shah et al., 2012). Zum Vergleich, die Ereignisraten der HH- und HL-Phänotypen waren auch in dieser Arbeit am höchsten. Die Erkenntnis der Arbeit von Shah et al., dass die Kombination eines kardialen und extrakardialen Biomarkers eine nützliche Methode zur langfristigen Risikostratifizierung von akut dyspnoischen Patient:innen darstellt, könnte mithilfe der Ergebnisse dieser Promotionsarbeit speziell auf die AHI transferiert werden (Shah et al., 2012). Unter der Annahme, dass zwischen den Ausschüttungsmechanismen von MR-proANP und NT-proBNP Ähnlichkeiten bestehen.

Die Kaplan Meier Kurve der Abbildung 4 visualisiert, dass insbesondere die Wahrscheinlichkeit des Versterbens nach Index-Aufenthalt für die HH-Phänotypen rasch anstieg. Dies deutet auf ein hohes poststationäres Mortalitätsrisiko dieser Phänotypen in der frühen Phase hin. Gegebenenfalls waren diese Phänotypen mit einer großen Morbidität belastet, welche sich limitierend auf die Etablierung und Intensivierung der dekongestiven und prognoseverbessernden Therapie auswirkte. Hinweisend sind die hohen, durchschnittlichen Retentionswerte dieser Gruppe (siehe Tabelle 11). Im weiteren Verlauf näherte sich die LH-Kurve der HH-Kurve an. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass unter höheren MR-proADM Spiegel, die frühe poststationäre Prognose detaillierter durch Beurteilung der NT-proBNP Konzentration abgeschätzt werden könnte. Somit ergäbe sich für diese Phänotypen unterschiedliche Nachbeobachtungsstrategien, in welcher die HH-Phänotypen einer engeren oder gegebenenfalls weiteren stationären Beobachtung unterzogen werden müssten. Das rasche Ansteigen der poststationären Wahrscheinlichkeit des Versterbens war ebenfalls in der Kurve der HL-Phänotypen zu beobachten, jedoch ist die Aussagekraft aufgrund der geringen „Numbers at Risk“ sehr eingeschränkt. Eventuell reflektieren die HH- und HL-Kurven ein erhöhtes kardiales Mortalitätsrisiko in der frühen poststationären Phase, repräsentiert durch persistierend erhöhte NT-proBNP Spiegel. Greene et al. postulierten in ihrem Review über die vulnerable Phase nach Hospitalisierung im Rahmen der Herzinsuffizienz, dass insbesondere persistierend erhöhte kardiale Füllungsdrücke mit frühen unerwünschten Ereignissen assoziiert seien (Greene et al., 2015). Sie zitierten Daten der EVEREST-Studie, in welcher die medianen NT-proBNP Konzentration der Überlebenden nach einem Jahr 3837 pg/mL und der Verstorbenen nach 3 Monaten 11 529 pg/mL betragen (Gheorghide et al., 2012). Interessant ist, dass die medianen NT-proBNP Konzentrationen der LL- und HL-Phänotypen dieser



Promotionsarbeit nahezu identisch dazu waren (3338 pg/mL und 11969,5 pg/mL). Denkt man zusätzlich an die von Kremer et al. postulierte Markerfunktion von Bio-ADM für eine persistierende Kongestion im Rahmen der AHI, so erklärt sich der rasche und aussagekräftigste Anstieg der Mortalitätswahrscheinlichkeit für die HH-Phänotypen am Anfang der X-Achse (Tage nach Entlassung) in der Kaplan Meier Kurve (Abbildung 4) (Kremer et al., 2018). Eine Annäherung der HH- und LH-Kurven nach etwa 300 Tagen könnte als Ausdruck des zunehmenden Einflusses der Komorbiditäten auf die Mortalität interpretiert werden, repräsentiert durch erhöhte MR-proADM Level. Dafür spricht die Arbeit von Morbach und Kolleg:innen, welche MR-proADM insbesondere als aussagekräftig hinsichtlich des nichtkardialen Mortalitätsrisikos nach einem Jahr benannten (Morbach et al., 2017). Eine Überprüfung dieser Theorie ist mit einer größeren Kohorte, Unterscheidung von kardialen und nichtkardialen Todesursachen sowie sequenziellen Biomarkermessungen im Nachverfolgungszeitraum notwendig.

#### **4.4 Klinische Implikationen**

Die Ergebnisse dieser Arbeit fügen sich in die Beobachtung aller großen Kohortenstudien zur AHI: Die Betroffenen waren älter, (kardiovaskulär) multimorbid und präsentierten sich am häufigsten mit einer akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz. Diese Informationen sind hilfreich bei der Ursachenidentifikation, wenn sich Patient:innen mit AHI-ähnlichen Symptomen vorstellen. Die pathophysiologischen Hintergründe und Einflüsse auf die Plasmakonzentrationen der verwendeten Biomarker spiegelte sich in der Verteilung der klinischen Charakteristika der definierten NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen wider (Maisel et al., 2002, Januzzi et al., 2006, Suthahar et al., 2020, Streng et al., 2017, Yasue et al., 1994, Morbach et al., 2017). Dies waren beispielsweise Geschlecht, Alter (nicht signifikant), BMI, systolischer Blutdruck und LVEF. So könnte durch Identifizierung des Biomarker-Phänotyps, nach Methodik dieser Dissertation, eine grobe Abschätzung der linksventrikulären Funktion erfolgen, wenn eine echokardiographische Untersuchung innerhalb der Notaufnahme aufgrund von Kapazitätsgründen nicht möglich ist. Faktoren, welche die Biomarker-Level beeinflussen, wie renale Funktion oder Alter, müssen dabei beachtet werden. In den Analysen der klinischen Charakteristika einzelner Biomarker Phänotypen fanden sich Hinweise, dass das Vorliegen eines LH- und insbesondere HH-Phänotyps auf eine lang vorbestehende, in extrakardiale Organsysteme vorangeschrittene und mit einer prognoserelevanten Komorbiditätslast einhergehende Herzinsuffizienz hindeutet (siehe der unter 3.2 präsentierte Anteil der akut dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz gegenüber der *de novo* AHI, durchschnittliche Retentions- und Hämoglobinkonzentrationen sowie Symptome der gastrointestinalen Stauung dieser Phänotypen). Die Bestimmung des Biomarker-Phänotyps im Rahmen der innerklinischen Notfalldiagnostik liefert nach den Ergebnissen dieser Promotionsarbeit einen signifikanten

prognostischen Informationswert hinsichtlich des innerklinischen Verlaufs der AHI. Dies könnte die kurzfristige Risikostratifizierung und Therapieplanung im klinischen Notfallmanagement vereinfachen. Eine kombinierte Interpretation der Ergebnisse des logistischen Regressionsmodells zum innerklinischen Endpunkt und des Sankey-Diagramms zur Entwicklung der Phänotypenverteilung im stationären Verlauf ergibt, dass HL-Phänotypen von den angewandten akuten Therapiestrategien am meisten profitiert haben könnten. NT-proBNP- scheinen im Gegensatz zu MR-proADM-Konzentrationen darunter eher eine Reduktion im stationären Verlauf zu vollziehen. Mit der Annahme, dass eine leitliniengerechte Therapie der untersuchten Fälle stattfand und der Beobachtung von Wettersten et al., dass eine NT-proBNP-Reduktion mit einer verbesserten Prognose einhergeht, könnte die aktuell von den Leitlinien definierte AHI-Therapie für den HL-Phänotyp am besten geeignet sein (Wettersten et al., 2019, McDonagh et al., 2021). Für die LH- und HH-Phänotypen müssten andere Therapiestrategien und -ziele gesucht und festgelegt werden. Gegebenenfalls würden die bisher allesamt neutral verlaufenen Studien zur Erprobung neuer, zielgerichteter AHI-Therapien andere Ergebnisse liefern, wenn eine durch diese Dissertation vorgeschlagene Phänotypisierung der Proband:innen durchgeführt werden würde. Zur Beurteilung des poststationären Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrisikos liefert die unternommene Phänotypisierung einen wichtigen Beitrag. Im Vergleich zum LL-Phänotyp zeigten die anderen Phänotypen im adjustierten Cox-Regressionsmodell zum poststationären Endpunkt eine höhere Ereignisrate. Die kombinierte Bewertung der Biomarkerspiegel zur Entlassung könnte also helfen, das angemessene Maß der poststationären, ambulanten Betreuungsstrategie zu finden. Eine differenzierte Bewertung der einzelnen HR dieser drei Phänotypen ist aufgrund der Anzahl der analysierten Daten schwierig. Dennoch scheint insbesondere die Hinzunahme von MR-proADM zu NT-proBNP im Prognosemodell, unter der kombinierten Betrachtung von Ergebnissen dieser Promotionsarbeit und der zitierten Literatur, einen wertvollen Beitrag zur Abschätzung des Rehospitalisierungs- und Mortalitätsrisikos zu liefern (Maisel et al., 2010, Morbach et al., 2017). Die Interpretation der Kaplan-Meier Kurve ergibt die Implikation, dass insbesondere HH-Phänotypen in der frühen poststationären Phase (<3 Monate nach Indexaufenthalt) einer achtsameren, ambulanten Betreuung zugeführt werden sollten. Das Vorliegen eines HH-Phänotyps könnte zur eigentlich geplanten Entlassung, Anlass für eine Verlängerung des Index-Aufenthalts und Intensivierung der Therapie sein.

#### **4.5 Limitationen**

Die CYCLE-Studie ist monozentrisch. Daraus ergibt sich die Gefahr einer Selektionsbias. So könnten nach Betrachtung von Charakteristika der Gesamtkohorte bevorzugt männliche, ältere und subjektiv als allgemein klinisch „kränker“ empfundene Patienten eingeschlossen worden sein. Zudem erfolgte die Diagnosestellung nicht unabhängig,

sondern durch die in der Notaufnahme und auf Station tätigen Ärzt:innen. Diese waren gegenüber den Biomarker-Spiegeln nicht verblindet, so könnte eine Verzerrung der Diagnose und Entwicklung von Biomarker-Spiegeln über den stationären Verlauf stattgefunden haben. NT-proBNP ist dabei deutlich gängiger in klinisch-diagnostischer Verwendung als MR-proADM, denn für ersteren Biomarker existiert eine deutliche Empfehlung zur Verwendung im Rahmen Diagnostik der AHI (McDonagh et al., 2021). So könnten (therapeutische) Strategien stärker an NT-proBNP, als an MR-proADM geknüpft worden sein, was zu einer Verzerrung der innerklinischen und poststationären Outcomes geführt haben könnte. Die angewandte Methodik zur Biomarker-Phänotypisierung war den Behandler:innen jedoch nicht bekannt. Die Vereinbarung der Daten- und Probengewinnung im Rahmen der CYCLE-Studie mit den Abläufen des klinischen Alltags in der Notaufnahme und auf den Stationen des universitären Herzzentrums gestaltete sich teilweise kompliziert, sodass nicht zu allen Proband:innen alle (Biomarker-)Daten vorliegen. Trotz einer intensiven Nachverfolgungsstrategie musste ein Viertel der Patient:innen, die über einen Biomarker-Phänotyp zur Entlassung verfügten, aus der Analyse des Cox-Regressionsmodells entfernt werden, da für diese noch keine Follow-up Daten gesammelt werden konnten. Damit ist insbesondere für die HL-Phänotypen die Interpretation der HR aufgrund der geringen Anzahl unter Risiko deutlich eingeschränkt bis nicht möglich. Ferner handelt es sich um eine Beobachtungsstudie, die statistische Zusammenhänge, aber letztendlich keine Kausalitäten aufzeigen kann.

## **5 ZUSAMMENFASSUNG**

### **DEUTSCH**

#### **5.1 Einleitung und Ziele**

Die akute Herzinsuffizienz (AHI) ist ein prävalentes Syndrom innerhalb der Notfall- und Regelversorgung in Deutschland. Die leitliniengerechte Behandlung verblieb in den letzten 45 Jahren größtenteils unverändert auf symptomatischem Niveau, ohne Optimierung der Prognose der Betroffenen. Es existiert ein übereinstimmender Konsens, dass eine verstärkte Individualisierung der Therapieführung notwendig ist. Die CYCLE-Studie hat es sich daher zum Ziel gemacht, Phänotypen im Rahmen der AHI zu charakterisieren und zu untersuchen. Darin untersucht diese Dissertation, inwieweit die kombinierte Bewertung der Biomarker NT-proBNP und MR-proADM im Rahmen der AHI einen Mehrwert bietende und sinnvolle Phänotypisierung darstellt.

#### **5.2 Methodik und Ergebnisse**

Die Endpunkte dieser Dissertation lauteten Verschlechterung der Herzinsuffizienz im stationären Verlauf sowie Herzinsuffizienz bedingte Rehospitalisierung oder Tod nach Indexaufenthalt. Im April 2023 verfügten 190 Patient:innen des CYCLE-Datensets über NT-

proBNP und MR-proADM Werte zur Baseline (durchschnittliches Alter 73,27 Jahre, 65,8% männlich, 80% akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz, 55,8% erreichten den Endpunkt Verschlechterung der Herzinsuffizienz im stationären Verlauf). Anhand der Mediane der Gesamtkohorte für NT-proBNP (7459 pg/mL) und MR-proADM (1,98 nmol/L) erfolgte die Einteilung der Patient:innen in vier Biomarker-Phänotypen. Diese unterschieden sich zur Baseline signifikant in 15 klinischen Charakteristika. Die Ergebnisse eines adjustierten, logistischen Regressionsmodells zum innerklinischen Endpunkt zeigten für die HL-Phänotypen (High/Low= NT-proBNP > jeweiliger Median in Gesamtkohorte  $\geq$  MR-proADM) eine OR von 0,29 (95%-KI 0,07-0,96,  $p= 0,05$ ) und für die HH-Phänotypen (High/High= NT-proBNP > jeweiliger Median in Gesamtkohorte < MR-proADM) eine OR von 3,09 (95%-KI 1,22-8,23,  $p= 0,02$ ) in Bezug auf die LL-Phänotypen. Die Ergebnisse eines adjustierten Cox-Regressionsmodells zum poststationären Endpunkt lauteten: LH-Phänotypen HR 3,07 (95%-KI 1,42-6,62,  $p= 0,004$ ), HL-Phänotypen HR 4,83 (95%-KI 1,38-16,95,  $p= 0,014$ ) und für die HH-Phänotypen HR 4,31 (95%-KI 1,82-10,23,  $p< 0,001$ ). Die HRs wurden ebenfalls in Bezug zu den LL-Phänotypen ermittelt.

### **5.3 Diskussion und Schlussfolgerungen**

Diese Dissertation zeigt, dass eine Phänotypisierung der Patient:innen mit AHI anhand der kombinierten Verwendung ihrer NT-proBNP- und MR-proADM-Konzentrationen möglich ist, eine Vielzahl der klinischen Charakteristika der Biomarker-Gruppen sich signifikant unterscheiden und deren innerklinischer Verlauf sowie poststationäre Prognose signifikant voneinander abweicht. Diese Informationen könnten die kurzfristige Risikostratifizierung im klinischen AHI-Management verbessern. In dieser Untersuchung zeigten die HL-Phänotypen ein reduziertes Chancenverhältnis einer intrahospitalen Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Gegebenenfalls profitieren Patient:innen mit diesem Biomarker-Profil stärker von den aktuellen Therapiestrategien. Im Vergleich zu den LL-Phänotypen, präsentierten die weiteren Phänotypen im adjustierten Cox-Regressionsmodell zum poststationären Endpunkt eine deutlich erhöhte Ereignisrate. Die kombinierte Bewertung der Biomarker-Spiegel zur Entlassung könnte also helfen, ein angemessenes Maß der poststationären Betreuungsstrategie festzulegen oder Anlass für eine Verlängerung des Index-Aufenthalts sein. Letztlich könnten anhand der hier präsentierten Phänotypisierung, neue Studiendesigns von zukünftigen randomisierten Studien gestaltet werden, welche an die Heterogenität der AHI angepasst sind. Ebenfalls könnten Ergebnisse bereits durchgeführter randomisierter, kontrollierter Studien mit dieser Phänotypisierung überprüft werden. Gegebenenfalls profitieren einzelne NT-proBNP/MR-proADM Phänotypen mehr von experimentellen, zielgerichteten Therapien als andere.

## ENGLISH

### 5.1 Introduction and Aims

Acute Heart Failure (AHF) is a prevalent syndrome within emergency and routine care. Current guideline-based treatment has remained mainly unchanged in the past 45 years at a symptoms-improving level without optimizing the prognosis of those affected. Therefore, there is a consensus that increased individualization of AHF-management is necessary. The CYCLE-Study aims to characterize and investigate phenotypes within AHF. As part of the CYCLE-Study, this dissertation investigates the combined assessment of the biomarkers NT-proBNP and MR-proADM in the context of phenotyping for AHF.

### 5.2 Methods and results

The endpoints of this dissertation were: First in-hospital worsening of heart failure and second heart failure related rehospitalization or death during the follow-up period. In April 2023, a total of 190 patients in the CYCLE-dataset had baseline NT-proBNP and MR-proADM values (mean age 73,27 years, 65,8% male, 80% acute decompensated chronic heart failure, 55,8% reached the in-hospital endpoint of worsening heart failure). Based on the medians of the cohort for NT-proBNP (7459 pg/mL) and MR-proADM (1,98 mmol/L), patients were divided into four biomarker phenotypes. These differed significantly in 15 clinical characteristics at baseline. The results of an adjusted, logistic regression model for the in-hospital endpoint were OR 0,29 (95%-CI 0,07-0,96,  $p=0,05$ ) for the HL-phenotypes (High/Low= NT-proBNP > respective median in total cohort  $\geq$  MR-proADM) and OR 3,09 (95%-CI 1,22-8,23,  $p=0,02$ ) for the HH-phenotypes (High/High= NT-proBNP > respective median in total cohort < MR-proADM) with respect to the LL-phenotypes. The results of an adjusted Cox-regression model for the post-discharge endpoint were LH-phenotypes HR 3,07 (95%-KI 1,42-6,62,  $p=0,004$ ), HL-phenotypes HR 4,83 (95%-KI 1,38-16,95,  $p=0,014$ ) and HH-phenotypes HR 4,31 (95%-KI 1,82-10,23,  $p<0,001$ ). The HR was also determined in relation to the LL-phenotypes.

### 5.3 Discussion and Conclusion

This dissertation shows that phenotyping of AHF-patients by their individual NT-proBNP/MR-proADM levels is possible and potentially beneficial. The biomarker groups differed significantly in several characteristics and their in-hospital and post-discharge prognosis vary among themselves. This information could improve short-term risk stratification in clinical AHF management. In this analysis HL-phenotypes showed a significantly reduced odds ratio of in-hospital heart failure worsening. Patients with this biomarker profile may benefit best from current therapy strategies. Compared to the LL-phenotypes, all other phenotypes showed a significantly higher hazard ratio for the post-hospital endpoint. Thus, the combined assessment of biomarker levels at discharge could

help to determinate an appropriate level of ambulant care strategy or prompt extension of the index stay. Finally, the presented phenotyping could be used for design of future RCTs that are more adapted to the heterogeneity of AHF. Results of RCTs that have already been carried out, could undergo re-analysis with this phenotyping. Maybe, individual NT-proBNP/MR-proADM phenotypes benefit more from new targeted therapies than others. This must be further investigated.

## 6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS (alphabetisch)

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACS	Akutes Coronarsyndrom
AF	Atemfrequenz
AT1	Angiotensin 1
ADCHF	Acute decompensated chronic heart failure
ADCHI	Akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry (Akronym einer AHI-Registerstudie)
ADM	Adrenomedullin
AHI	Akute Herzinsuffizienz
AHF	Acute Heart Failure
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
ARNI	Angiotensin Rezeptor Neprilysin Inhibitor
BACH	Biomarkers in Acute Heart Failure (prospektive, multizentrische Biomarkerstudie)
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
BNP	B-Typ/Brain natriuretisches Peptid
Bspw.	Beispielsweise
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CRP	C-reaktives Protein
CYCLE	Characterizing Phenotypes in ACute Heart FaiLure PatiEnts
<i>dn</i> AHI	<i>de novo</i> akute Herzinsuffizienz
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EHFS II	The EuroHeart Failure Survey programme part II (Akronym einer AHI-Registerstudie)
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology

ESC-HF Pilot	European Society of Cardiology – The Heart Failure Pilot Survey (Akronym einer AHI- und CHI-Registerstudie)
ESC-HF LT-Reg.	European Society of Cardiology – The Heart Failure Long Term – Registry (Akronym einer AHI und CHI-Registerstudie)
EVEREST	The Efficacy of Vasopressin Antagonism in HEaRt FailurE Outcome Study With Tolvaptan (Akronym einer Phase-3-Medikamentenstudie)
(e)GFR	(estimated) Glomeruläre Filtrationsrate
GI	Gastrointestinal
HF	Heart Failure (Eine Ausnahme stellt Tabelle 10 dar, hier bedeutet die Abkürzung Herzfrequenz)
HH	High-High (NT-proBNP > entsprechender Median in der Gesamtkohorte < MR-proADM)
HFmrEF	Heart Failure with mildly reduced Ejection Fraction
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HL	High-Low (NT-proBNP > entsprechender Median in der Gesamtkohorte $\geq$ MR-proADM)
HR	Hazard Ratio
Hs	High sensitivity
KI	Konfidenzintervall
IQR	Interquartile Range
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium
LAE	Lungenarterienembolie
LH	Low-High (NT-proBNP $\leq$ entsprechender Median in der Gesamtkohorte < MR-proADM)
LL	Low-Low (NT-proBNP $\leq$ entsprechender Median in der Gesamtkohorte $\geq$ MR-proADM)
LVEDP	Left ventricular end-diastolic pressure
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MR	Mineralkortikoid-Rezeptor
MR-proADM	Midregionales-Proadrenomedullin
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	Not available (Fehlende Daten)
NPR-A/B/C	Natriuretic peptide receptor A/B/C
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum

NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ (Brain) natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association
O.g.	oben genannt
OPTIMIZE-HF	Organized Programme To Initiate Lifesaving Treatment In Hospitalized Patients with Heart Failure (Akronym einer AHI-Registerstudie)
OR	Odds Ratio
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
PND	Paroxysmale nächtliche Dyspnoe
PROTECT	Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RG	Rasselgeräusche
RCT	Randomised controlled trial
RELAX-AHF2	Relaxin in Acute Heart Failure 2 (Akronym einer randomisierten Studie zur Anwendung von Relaxin bei AHI)
RR	Relatives Risiko
RVEDP	Right ventricular end-diastolic pressure
SAB	Subarachnoidalblutung
SE	Standarderror
SD	Standarddeviation
SBP	Systolic Blood Pressure
SM	Schrittmacher
s.o.	siehe oben
SVT	Supraventrikuläre Tachykardie
TAPSE	Tricuspidal annular plane systolic excursion
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TRACE	Time Resolved Amplified Cryptate Emission
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TTE	Transthorakale Echokardiographie
UHZ	Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg
UKE	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
VA-ECMO	Veno-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation
VAD	Ventricular Assist Device



VHF	Vorhofflimmern
Vgl.	Vergleiche
Vs.	Versus
VT	Ventrikuläre Tachykardie
∅	durchschnittlich (mean)

## 7 TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>Tabelle 1:</b> Diagnostik im Rahmen der AHI modifiziert nach aktueller ESC-Leitlinie (McDonagh et al., 2021) .....	13
<b>Tabelle 2:</b> Cut-Offs (pg/mL) für NT-proBNP in der Diagnostik der AHI modifiziert nach (Mueller et al., 2019) .....	16
<b>Tabelle 3:</b> Inhalte der intrahospitalen Daten- und Probenerhebung der CYCLE-Studie	25
<b>Tabelle 4:</b> Kardiovaskuläre bedeutsame Vorerkrankungen und Risikofaktoren .....	28
<b>Tabelle 5:</b> Herzinsuffizienz spezifische Medikationsanamnese der Gesamtkohorte ....	29
<b>Tabelle 6:</b> Diagnostische Ergebnisse der Gesamtkohorte bei Baseline .....	30
<b>Tabelle 7:</b> AHI-Formen der Biomarker Phänotypen bei Baseline .....	31
<b>Tabelle 8:</b> Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und kardiovaskuläre Risikofaktoren der Biomarker-Phänotypen bei Baseline .....	31
<b>Tabelle 9:</b> Verteilung der Herzinsuffizienz spezifischen Dauermedikation innerhalb der Biomarker-Phänotypen bei Baseline .....	32
<b>Tabelle 10:</b> Klinische Charakteristika der Biomarker-Phänotypen bei Baseline.....	33
<b>Tabelle 11:</b> Laborchemische Ergebnisse der Biomarker-Phänotypen bei Baseline .....	34
<b>Tabelle 12:</b> Unadjustiertes logistisches Regressionsmodell zum innerklinischen Endpunkt.....	35
<b>Tabelle 13:</b> Adjustiertes logistisches Regressionsmodell zum innerklinischen Endpunkt.....	36
<b>Tabelle 14:</b> Unadjustiertes Cox-Regressionsmodell über den Einfluss des Biomarker-Phänotyps bei Entlassung auf die poststationäre Prognose der Patient:innen .....	37
<b>Tabelle 15:</b> Adjustiertes* Cox-Regressionsmodell über den Einfluss des Biomarker-Phänotyps bei Entlassung auf die poststationäre Prognose der Patient:innen .....	38
<b>Abbildung 1:</b> Pathophysiologische Parallelen von BNP und ADM .....	20
<b>Abbildung 2:</b> Streudiagramm mit Regressionsmodell .....	35
<b>Abbildung 3:</b> Sankey Diagramm zur intrahospitalen Entwicklung der Phänotypenverteilung.....	37
<b>Abbildung 4:</b> Kaplan Meier Kurve der poststationären Wahrscheinlichkeit des Versterbens der einzelnen Biomarker Phänotypen .....	38

## 8 LITERATURVERZEICHNIS

- ADAMS, K. F., JR., FONAROW, G. C., EMERMAN, C. L., LEJEMTEL, T. H., COSTANZO, M. R., ABRAHAM, W. T., BERKOWITZ, R. L., GALVAO, M., HORTON, D. P., COMMITTEE, A. S. A. & INVESTIGATORS 2005. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*, 149, 209-16.
- AMBROSY, A. P., FONAROW, G. C., BUTLER, J., CHIONCEL, O., GREENE, S. J., VADUGANATHAN, M., NODARI, S., LAM, C. S. P., SATO, N., SHAH, A. N. & GHEORGHIADÉ, M. 2014. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*, 63, 1123-1133.
- AMBROSY, A. P., PANG, P. S., KHAN, S., KONSTAM, M. A., FONAROW, G. C., TRAVER, B., MAGGIONI, A. P., COOK, T., SWEDBERG, K., BURNETT, J. C., JR., GRINFELD, L., UDELSON, J. E., ZANNAD, F. & GHEORGHIADÉ, M. 2013. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J*, 34, 835-43.
- ARRIGO, M., JESSUP, M., MULLENS, W., REZA, N., SHAH, A. M., SLIWA, K. & MEBAZAA, A. 2020. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*, 6, 16.
- ARRIGO, M., PARISSIS, J. T., AKIYAMA, E. & MEBAZAA, A. 2016. Understanding acute heart failure: pathophysiology and diagnosis. *European Heart Journal Supplements*, 18, G11-G18.
- BAGGISH, A. L., SIEBERT, U., LAINCHBURY, J. G., CAMERON, R., ANWARUDDIN, S., CHEN, A., KRAUSER, D. G., TUNG, R., BROWN, D. F., RICHARDS, A. M. & JANUZZI, J. L., JR. 2006. A validated clinical and biochemical score for the diagnosis of acute heart failure: the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Acute Heart Failure Score. *Am Heart J*, 151, 48-54.
- BHATT, D. L., SZAREK, M., STEG, P. G., CANNON, C. P., LEITER, L. A., MCGUIRE, D. K., LEWIS, J. B., RIDDLE, M. C., VOORS, A. A., METRA, M., LUND, L. H., KOMAJDA, M., TESTANI, J. M., WILCOX, C. S., PONIKOWSKI, P., LOPES, R. D., VERMA, S., LAPUERTA, P., PITT, B. & INVESTIGATORS, S.-W. T. 2021. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*, 384, 117-128.
- BLAIR, J. E., PANG, P. S., SCHRIER, R. W., METRA, M., TRAVER, B., COOK, T., CAMPPIA, U., AMBROSY, A., BURNETT, J. C., JR., GRINFELD, L., MAGGIONI, A. P., SWEDBERG, K., UDELSON, J. E., ZANNAD, F., KONSTAM, M. A. & GHEORGHIADÉ, M. 2011. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. *Eur Heart J*, 32, 2563-72.
- BORBÉLY, A., FALCAO-PIRES, I., VAN HEEREBEEK, L., HAMDANI, N., EDES, I., GAVINA, C., LEITE-MOREIRA, A. F., BRONZWAER, J. G., PAPP, Z., VAN DER VELDEN, J., STIENEN, G. J. & PAULUS, W. J. 2009. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*, 104, 780-6.
- BRAAM, B., CUPPLES, W. A., JOLLES, J. A. & GAILLARD, C. 2012. Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart Fail Rev*, 17, 161-75.
- BUENDGENS, L., YAGMUR, E., GINSBERG, A., WEISKIRCHEN, R., WIRTZ, T., JHAISHA, S. A., EISERT, A., LUEDDE, T., TRAUTWEIN, C., TACKE, F. & KOCH, A. 2020. Midregional

- Proadrenomedullin (MRproADM) Serum Levels in Critically Ill Patients Are Associated with Short-Term and Overall Mortality during a Two-Year Follow-Up. *Mediators Inflamm*, 2020, 7184803.
- CAVALLAZZI, R., EL-KERSH, K., ABU-ATHERAH, E., SINGH, S., LOKE, Y. K., WIEMKEN, T. & RAMIREZ, J. 2014. Midregional proadrenomedullin for prognosis in community-acquired pneumonia: a systematic review. *Respir Med*, 108, 1569-80.
- CHARLES, C. J., LAINCHBURY, J. G., NICHOLLS, M. G., RADEMAKER, M. T., RICHARDS, A. M. & TROUGHTON, R. W. 2003. Adrenomedullin and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Regul Pept*, 112, 41-9.
- CHAUDHRY, S. I., WANG, Y., CONCATO, J., GILL, T. M. & KRUMHOLZ, H. M. 2007. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. *Circulation*, 116, 1549-54.
- CHIONCEL, O., MEBAZAA, A., HARJOLA, V. P., COATS, A. J., PIEPOLI, M. F., CRESPO-LEIRO, M. G., LAROCHE, C., SEFEROVIC, P. M., ANKER, S. D., FERRARI, R., RUSCHITZKA, F., LOPEZ-FERNANDEZ, S., MIANI, D., FILIPPATOS, G. & MAGGIONI, A. P. 2017. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*, 19, 1242-1254.
- CHOW, S. L., MAISEL, A. S., ANAND, I., BOZKURT, B., DE BOER, R. A., FELKER, G. M., FONAROW, G. C., GREENBERG, B., JANUZZI, J. L., JR., KIERNAN, M. S., LIU, P. P., WANG, T. J., YANCY, C. W. & ZILE, M. R. 2017. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 135, e1054-e1091.
- CHUN, T. H., ITOH, H., SAITO, T., YAMAHARA, K., DOI, K., MORI, Y., OGAWA, Y., YAMASHITA, J., TANAKA, T., INOUE, M., MASATSUGU, K., SAWADA, N., FUKUNAGA, Y. & NAKAO, K. 2000. Oxidative stress augments secretion of endothelium-derived relaxing peptides, C-type natriuretic peptide and adrenomedullin. *J Hypertens*, 18, 575-80.
- CORMIER-REGARD, S., NGUYEN, S. V. & CLAYCOMB, W. C. 1998. Adrenomedullin gene expression is developmentally regulated and induced by hypoxia in rat ventricular cardiac myocytes. *J Biol Chem*, 273, 17787-92.
- COTTER, G., FELKER, G. M., ADAMS, K. F., MILO-COTTER, O. & O'CONNOR, C. M. 2008. The pathophysiology of acute heart failure--is it all about fluid accumulation? *Am Heart J*, 155, 9-18.
- COX, Z. L., HUNG, R., LENIHAN, D. J. & TESTANI, J. M. 2020. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. *JACC Heart Fail*, 8, 157-168.
- DHAUN, N., GODDARD, J., KOHAN, D. E., POLLOCK, D. M., SCHIFFRIN, E. L. & WEBB, D. J. 2008. Role of Endothelin-1 in Clinical Hypertension. *Hypertension*, 52, 452-459.
- DSCHIETZIG, T., AZAD, H. A., ASSWAD, L., BÖHME, C., BARTSCH, C., BAUMANN, G. & STANGL, K. 2002. The adrenomedullin receptor acts as clearance receptor in pulmonary circulation. *Biochem Biophys Res Commun*, 294, 315-8.
- DUNLAY, S. M., SHAH, N. D., SHI, Q., MORLAN, B., VANHOUTEN, H., LONG, K. H. & ROGER, V. L. 2011. Lifetime costs of medical care after heart failure diagnosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 4, 68-75.
- FELKER, G. M., LEE, K. L., BULL, D. A., REDFIELD, M. M., STEVENSON, L. W., GOLDSMITH, S. R., LEWINTER, M. M., DESWAL, A., ROULEAU, J. L., OFILI, E. O., ANSTROM, K. J., HERNANDEZ, A. F., MCNULTY, S. E., VELAZQUEZ, E. J., KFOURY, A. G., CHEN, H. H., GIVERTZ, M. M., SEMIGRAN, M. J., BART, B. A., MASCETTE, A. M., BRAUNWALD, E. & O'CONNOR, C. M. 2011. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*, 364, 797-805.

- FISCHBACH, A. 2018. *Fälle Klinische Notfallmedizin: Die 100 wichtigsten Diagnosen*, Hrsg. FLEISCHMANN, T., 1. Auflage, Elsevier Health Sciences, München, 89-94.
- FONAROW, G. C., ABRAHAM, W. T., ALBERT, N. M., STOUGH, W. G., GHEORGHIADE, M., GREENBERG, B. H., O'CONNOR, C. M., PIEPER, K., SUN, J. L., YANCY, C. W. & YOUNG, J. B. 2008. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med*, 168, 847-54.
- FONAROW, G. C., PEACOCK, W. F., PHILLIPS, C. O., GIVERTZ, M. M. & LOPATIN, M. 2007. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 49, 1943-50.
- GANDHI, S. K., POWERS, J. C., NOMEIR, A.-M., FOWLE, K., KITZMAN, D. W., RANKIN, K. M. & LITTLE, W. C. 2001. The Pathogenesis of Acute Pulmonary Edema Associated with Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 344, 17-22.
- GHEORGHIADE, M., PANG, P. S., AMBROSY, A. P., LAN, G., SCHMIDT, P., FILIPPATOS, G., KONSTAM, M., SWEDBERG, K., COOK, T., TRAVER, B., MAGGIONI, A., BURNETT, J., GRINFELD, L., UDELSON, J. & ZANNAD, F. 2012. A comprehensive, longitudinal description of the in-hospital and post-discharge clinical, laboratory, and neurohormonal course of patients with heart failure who die or are re-hospitalized within 90 days: analysis from the EVEREST trial. *Heart Fail Rev*, 17, 485-509.
- GREENE, S. J., FONAROW, G. C., VADUGANATHAN, M., KHAN, S. S., BUTLER, J. & GHEORGHIADE, M. 2015. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*, 12, 220-9.
- HARJOLA, V. P., FOLLATH, F., NIEMINEN, M. S., BRUTSAERT, D., DICKSTEIN, K., DREXLER, H., HOCHADEL, M., KOMAJDA, M., LOPEZ-SENDON, J. L., PONIKOWSKI, P. & TAVAZZI, L. 2010. Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*, 12, 239-48.
- HIRANO, S., IMAMURA, T., MATSUO, T., ISHIYAMA, Y., KATO, J., KITAMURA, K., KOIWAYA, Y. & ETO, T. 2000. Differential responses of circulating and tissue adrenomedullin and gene expression to volume overload. *J Card Fail*, 6, 120-9.
- JANKOWSKA, E. A. & PONIKOWSKI, P. 2010. Molecular changes in myocardium in the course of anemia or iron deficiency. *Heart Fail Clin*, 6, 295-304.
- JANUZZI, J. L., JR., CHEN-TOURNOUX, A. A., CHRISTENSON, R. H., DOROS, G., HOLLANDER, J. E., LEVY, P. D., NAGURNEY, J. T., NOWAK, R. M., PANG, P. S., PATEL, D., PEACOCK, W. F., RIVERS, E. J., WALTERS, E. L. & GAGGIN, H. K. 2018. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol*, 71, 1191-1200.
- JANUZZI, J. L., VAN KIMMENADE, R., LAINCHBURY, J., BAYES-GENIS, A., ORDONEZ-LLANOS, J., SANTALO-BEL, M., PINTO, Y. M. & RICHARDS, M. 2006. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J*, 27, 330-7.
- JOUGASAKI, M., WEI, C. M., MCKINLEY, L. J. & BURNETT, J. C., JR. 1995. Elevation of circulating and ventricular adrenomedullin in human congestive heart failure. *Circulation*, 92, 286-9.
- KALOGEROPOULOS, A. P., TANG, W. H., HSU, A., FELKER, G. M., HERNANDEZ, A. F., TROUGHTON, R. W., VOORS, A. A., ANKER, S. D., METRA, M., MCMURRAY, J. J., MASSIE, B. M., EZEKOWITZ, J. A., CALIFF, R. M., O'CONNOR, C. M., STARLING, R. C. & BUTLER, J. 2014. High-sensitivity C-reactive protein in acute heart failure: insights from the ASCEND-HF trial. *J Card Fail*, 20, 319-26.

- KELLER, K., HOBOHM, L., OSTAD, M. A., GÖBEL, S., LANKEIT, M., KONSTANTINIDES, S., MÜNDEL, T. & WENZEL, P. 2020. Temporal trends and predictors of inhospital death in patients hospitalised for heart failure in Germany. *European Journal of Preventive Cardiology*, 28, 990-997.
- KIM, H. N. & JANUZZI, J. L., JR. 2011. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*, 123, 2015-9.
- KITAMURA, K., KANGAWA, K. & ETO, T. 2002. Adrenomedullin and PAMP: discovery, structures, and cardiovascular functions. *Microsc Res Tech*, 57, 3-13.
- KITAMURA, K., KANGAWA, K., KAWAMOTO, M., ICHIKI, Y., NAKAMURA, S., MATSUO, H. & ETO, T. 1993. Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 192, 553-60.
- KOYAMA, T., OCHOA-CALLEJERO, L., SAKURAI, T., KAMIYOSHI, A., ICHIKAWA-SHINDO, Y., IINUMA, N., ARAI, T., YOSHIZAWA, T., IESATO, Y., LEI, Y., UETAKE, R., OKIMURA, A., YAMAUCHI, A., TANAKA, M., IGARASHI, K., TORIYAMA, Y., KAWATE, H., ADAMS, R. H., KAWAKAMI, H., MOCHIZUKI, N., MARTÍNEZ, A. & SHINDO, T. 2013. Vascular endothelial adrenomedullin-RAMP2 system is essential for vascular integrity and organ homeostasis. *Circulation*, 127, 842-53.
- KREMER, D., TER MAATEN, J. M. & VOORS, A. A. 2018. Bio-adrenomedullin as a potential quick, reliable, and objective marker of congestion in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 20, 1363-1365.
- KRÜGER, W. 2017. *Acute Heart Failure. Putting the Puzzle of Pathophysiology and Evidence Together in Daily Practice, Second Edition*, Springer Nature, Cham (Switzerland), 81-104.
- KUAN, W. S., IBRAHIM, I., CHAN, S. P., LI, Z., LIEW, O. W., FRAMPTON, C., TROUGHTON, R., PEMBERTON, C. J., CHONG, J. P. C., TAN, L. L., LIN, W., OOI, S. B. S. & RICHARDS, A. M. 2020. Mid-regional pro-adrenomedullin outperforms N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure in the presence of atrial fibrillation. *Eur J Heart Fail*, 22, 692-700.
- LAM, C. S. P., ARNOTT, C., BEALE, A. L., CHANDRAMOULI, C., HILFIKER-KLEINER, D., KAYE, D. M., KY, B., SANTEMA, B. T., SLIWA, K. & VOORS, A. A. 2019. Sex differences in heart failure. *Eur Heart J*, 40, 3859-3868c.
- LARRÁYOZ, I. M., MARTÍNEZ-HERRERO, S., GARCÍA-SANMARTÍN, J., OCHOA-CALLEJERO, L. & MARTÍNEZ, A. 2014. Adrenomedullin and tumour microenvironment. *J Transl Med*, 12, 339.
- LASSUS, J., GAYAT, E., MUELLER, C., PEACOCK, W. F., SPINAR, J., HARJOLA, V. P., VAN KIMMENADE, R., PATHAK, A., MUELLER, T., DISOMMA, S., METRA, M., PASCUAL-FIGAL, D., LARIBI, S., LOGEART, D., NOUIRA, S., SATO, N., POTOCKI, M., PARENICA, J., COLLET, C., COHEN-SOLAL, A., JANUZZI, J. L., JR. & MEBAZAA, A. 2013. Incremental value of biomarkers to clinical variables for mortality prediction in acutely decompensated heart failure: the Multinational Observational Cohort on Acute Heart Failure (MOCA) study. *Int J Cardiol*, 168, 2186-94.
- LEVIN, E. R., GARDNER, D. G. & SAMSON, W. K. 1998. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*, 339, 321-8.
- LISY, O., JOUGASAKI, M., SCHIRGER, J. A., CHEN, H. H., BARCLAY, P. T. & BURNETT, J. C., JR. 1998. Neutral endopeptidase inhibition potentiates the natriuretic actions of adrenomedullin. *Am J Physiol*, 275, F410-4.

- LUNDBERG, O. H., BERGENZAUN, L., RYDÉN, J., ROSENQVIST, M., MELANDER, O. & CHEW, M. S. 2016. Adrenomedullin and endothelin-1 are associated with myocardial injury and death in septic shock patients. *Crit Care*, 20, 178.
- MACIVER, D. H., ADENIRAN, I., MACIVER, I. R., REVELL, A. & ZHANG, H. 2016. Physiological mechanisms of pulmonary hypertension. *Am Heart J*, 180, 1-11.
- MAGGIONI, A. P., DAHLSTRÖM, U., FILIPPATOS, G., CHIONCEL, O., CRESPO LEIRO, M., DROZDZ, J., FRUHWALD, F., GULLESTAD, L., LOGEART, D., FABBRI, G., URSO, R., METRA, M., PARISSIS, J., PERSSON, H., PONIKOWSKI, P., RAUCHHAUS, M., VOORS, A. A., NIELSEN, O. W., ZANNAD, F. & TAVAZZI, L. 2013. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*, 15, 808-17.
- MAGNUSSEN, C. & BLANKENBERG, S. 2018. Biomarkers for heart failure: small molecules with high clinical relevance. *J Intern Med*, 283, 530-543.
- MAISEL, A., MUELLER, C., NOWAK, R., PEACOCK, W. F., LANDSBERG, J. W., PONIKOWSKI, P., MOCKEL, M., HOGAN, C., WU, A. H., RICHARDS, M., CLOPTON, P., FILIPPATOS, G. S., DI SOMMA, S., ANAND, I., NG, L., DANIELS, L. B., NEATH, S. X., CHRISTENSON, R., POTOCKI, M., MCCORD, J., TERRACCIANO, G., KREMASTINOS, D., HARTMANN, O., VON HAEHLING, S., BERGMANN, A., MORGENTHALER, N. G. & ANKER, S. D. 2010. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*, 55, 2062-76.
- MAISEL, A., MUELLER, C., NOWAK, R. M., PEACOCK, W. F., PONIKOWSKI, P., MOCKEL, M., HOGAN, C., WU, A. H., RICHARDS, M., CLOPTON, P., FILIPPATOS, G. S., DI SOMMA, S., ANAND, I., NG, L. L., DANIELS, L. B., NEATH, S. X., CHRISTENSON, R., POTOCKI, M., MCCORD, J., HARTMANN, O., MORGENTHALER, N. G. & ANKER, S. D. 2011. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*, 58, 1057-67.
- MAISEL, A. S., KRISHNASWAMY, P., NOWAK, R. M., MCCORD, J., HOLLANDER, J. E., DUC, P., OMLAND, T., STORROW, A. B., ABRAHAM, W. T., WU, A. H., CLOPTON, P., STEG, P. G., WESTHEIM, A., KNUDSEN, C. W., PEREZ, A., KAZANEGRA, R., HERRMANN, H. C. & MCCULLOUGH, P. A. 2002. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 347, 161-7.
- MARTI, C. N., GHEORGHIADÉ, M., KALOGEROPOULOS, A. P., GEORGIPOULOU, V. V., QUYYUMI, A. A. & BUTLER, J. 2012. Endothelial dysfunction, arterial stiffness, and heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 60, 1455-69.
- MCDONAGH, T. A., METRA, M., ADAMO, M., GARDNER, R. S., BAUMBACH, A., BOHM, M., BURRI, H., BUTLER, J., CELUTKIENE, J., CHIONCEL, O., CLELAND, J. G. F., COATS, A. J. S., CRESPO-LEIRO, M. G., FARMAKIS, D., GILARD, M., HEYMANS, S., HOES, A. W., JAARSMA, T., JANKOWSKA, E. A., LAINSCAK, M., LAM, C. S. P., LYON, A. R., MCMURRAY, J. J. V., MEBAZAA, A., MINDHAM, R., MUNERETTO, C., FRANCESCO PIEPOLI, M., PRICE, S., ROSANO, G. M. C., RUSCHITZKA, F., KATHRINE SKIBELUND, A. & GROUP, E. S. C. S. D. 2021. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42, 3599-3726.
- MCMURRAY, J. J., PACKER, M., DESAI, A. S., GONG, J., LEFKOWITZ, M. P., RIZKALA, A. R., ROULEAU, J. L., SHI, V. C., SOLOMON, S. D., SWEDBERG, K. & ZILE, M. R. 2014. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*, 371, 993-1004.

- MEBAZAA, A., YILMAZ, M. B., LEVY, P., PONIKOWSKI, P., PEACOCK, W. F., LARIBI, S., RISTIC, A. D., LAMBRINOU, E., MASIP, J., RILEY, J. P., MCDONAGH, T., MUELLER, C., DEFILIPPI, C., HARJOLA, V.-P., THIELE, H., PIEPOLI, M. F., METRA, M., MAGGIONI, A., MCMURRAY, J. J. V., DICKSTEIN, K., DAMMAN, K., SEFEROVIC, P. M., RUSCHITZKA, F., LEITE-MOREIRA, A. F., BELLOU, A., ANKER, S. D. & FILIPPATOS, G. 2015. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine – short version. *European Heart Journal*, 36, 1958-1966.
- MEHTA, P. K. & GRIENGLING, K. K. 2007. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*, 292, C82-97.
- METRA, M., TEERLINK, J. R., COTTER, G., DAVISON, B. A., FELKER, G. M., FILIPPATOS, G., GREENBERG, B. H., PANG, P. S., PONIKOWSKI, P., VOORS, A. A., ADAMS, K. F., ANKER, S. D., ARIAS-MENDOZA, A., AVENDAÑO, P., BACAL, F., BÖHM, M., BORTMAN, G., CLELAND, J. G. F., COHEN-SOLAL, A., CRESPO-LEIRO, M. G., DOROBANTU, M., ECHEVERRÍA, L. E., FERRARI, R., GOLAND, S., GONCALVESOVÁ, E., GOUDEV, A., KØBER, L., LEMA-OSORES, J., LEVY, P. D., MCDONALD, K., MANGA, P., MERKELY, B., MUELLER, C., PIESKE, B., SILVA-CARDOSO, J., ŠPINAR, J., SQUIRE, I., STĘPIŃSKA, J., VAN MIEGHEM, W., VON LEWINSKI, D., WIKSTRÖM, G., YILMAZ, M. B., HAGNER, N., HOLBRO, T., HUA, T. A., SABARWAL, S. V., SEVERIN, T., SZECŚODY, P. & GIMPELEWICZ, C. 2019. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *New England Journal of Medicine*, 381, 716-726.
- MORBACH, C., MARX, A., KASPAR, M., GÜDER, G., BRENNER, S., FELDMANN, C., STÖRK, S., VOLLERT, J. O., ERTL, G. & ANGERMANN, C. E. 2017. Prognostic potential of midregional pro-adrenomedullin following decompensation for systolic heart failure: comparison with cardiac natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail*, 19, 1166-1175.
- MUELLER, C., MCDONALD, K., DE BOER, R. A., MAISEL, A., CLELAND, J. G. F., KOZHUHAROV, N., COATS, A. J. S., METRA, M., MEBAZAA, A., RUSCHITZKA, F., LAINSCAK, M., FILIPPATOS, G., SEFEROVIC, P. M., MEIJERS, W. C., BAYES-GENIS, A., MUELLER, T., RICHARDS, M. & JANUZZI, J. L., JR. 2019. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*, 21, 715-731.
- MUKOYAMA, M., NAKAO, K., SAITO, Y., OGAWA, Y., HOSODA, K., SUGA, S., SHIRAKAMI, G., JOUGASAKI, M. & IMURA, H. 1990. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Engl J Med*, 323, 757-8.
- MULLENS, W., DAUW, J., MARTENS, P., VERBRUGGE, F. H., NIJST, P., MEEKERS, E., TARTAGLIA, K., CHENOT, F., MOUBAYED, S., DIERCKX, R., BLOUARD, P., TROISFONTAINES, P., DERTHOOD, D., SMOLDERS, W., BRUCKERS, L., DROOGNE, W., TER MAATEN, J. M., DAMMAN, K., LASSUS, J., MEBAZAA, A., FILIPPATOS, G., RUSCHITZKA, F. & DUPONT, M. 2022. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med*, 387, 1185-1195.
- NICOLETTI, A. & MICHEL, J. B. 1999. Cardiac fibrosis and inflammation: interaction with hemodynamic and hormonal factors. *Cardiovasc Res*, 41, 532-43.
- NIEMINEN, M. S., BRUTSAERT, D., DICKSTEIN, K., DREXLER, H., FOLLATH, F., HARJOLA, V.-P., HOCHADEL, M., KOMAJDA, M., LASSUS, J., LOPEZ-SENDON, J. L., PONIKOWSKI, P.,

- TAVAZZI, L. & INVESTIGATORS, O. B. O. T. E. S. 2006. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *European Heart Journal*, 27, 2725-2736.
- NIJST, P., VERBRUGGE, F. H., GRIETEN, L., DUPONT, M., STEELS, P., TANG, W. H. W. & MULLENS, W. 2015. The pathophysiological role of interstitial sodium in heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 65, 378-388.
- NISHIKIMI, T., SAITO, Y., KITAMURA, K., ISHIMITSU, T., ETO, T., KANGAWA, K., MATSUO, H., OMAE, T. & MATSUOKA, H. 1995. Increased plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 26, 1424-31.
- NJOROGE, J. N. & TEERLINK, J. R. 2021. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Res*, 128, 1468-1486.
- NOHRIA, A., TSANG, S. W., FANG, J. C., LEWIS, E. F., JARCHO, J. A., MUDGE, G. H. & STEVENSON, L. W. 2003. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 41, 1797-1804.
- NOVEANU, M., BREIDTHARDT, T., POTOCKI, M., REICHLIN, T., TWERENBOLD, R., UTHOFF, H., SOCRATES, T., ARENJA, N., REITER, M., MEISSNER, J., HEINISCH, C., STALDER, S. & MUELLER, C. 2011. Direct comparison of serial B-type natriuretic peptide and NT-proBNP levels for prediction of short- and long-term outcome in acute decompensated heart failure. *Crit Care*, 15, R1.
- O'BRIEN, R. J., SQUIRE, I. B., DEMME, B., DAVIES, J. E. & NG, L. L. 2003. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail*, 5, 499-506.
- O'CONNOR, C. M., ABRAHAM, W. T., ALBERT, N. M., CLARE, R., GATTIS STOUGH, W., GHEORGHIADE, M., GREENBERG, B. H., YANCY, C. W., YOUNG, J. B. & FONAROW, G. C. 2008. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: An analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *American Heart Journal*, 156, 662-673.
- OWJI, A. A., SMITH, D. M., COPPOCK, H. A., MORGAN, D. G., BHOGAL, R., GHATEI, M. A. & BLOOM, S. R. 1995. An abundant and specific binding site for the novel vasodilator adrenomedullin in the rat. *Endocrinology*, 136, 2127-2134.
- PONIKOWSKI, P., KIRWAN, B. A., ANKER, S. D., MCDONAGH, T., DOROBANTU, M., DROZDZ, J., FABIEN, V., FILIPPATOS, G., GÖHRING, U. M., KEREN, A., KHINTIBIDZE, I., KRAGTEN, H., MARTINEZ, F. A., METRA, M., MILICIC, D., NICOLAU, J. C., OHLSSON, M., PARKHOMENKO, A., PASCUAL-FIGAL, D. A., RUSCHITZKA, F., SIM, D., SKOURI, H., VAN DER MEER, P., LEWIS, B. S., COMIN-COLET, J., VON HAEHLING, S., COHEN-SOLAL, A., DANCHIN, N., DOEHNER, W., DARGIE, H. J., MOTRO, M., BUTLER, J., FRIEDE, T., JENSEN, K. H., POCOCK, S. & JANKOWSKA, E. A. 2020. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*, 396, 1895-1904.
- RAMÍREZ, A. & ABELMANN, W. H. 1974. Cardiac decompensation. *N Engl J Med*, 290, 499-501.
- RAY, P., BIROLLEAU, S., LEFORT, Y., BECQUEMIN, M. H., BEIGELMAN, C., ISNARD, R., TEIXEIRA, A., ARTHAUD, M., RIOU, B. & BODDAERT, J. 2006. Acute respiratory failure in the elderly: etiology, emergency diagnosis and prognosis. *Crit Care*, 10, R82.
- ROGLER, G. & ROSANO, G. 2014. The heart and the gut. *Eur Heart J*, 35, 426-30.



- ROSANO, G. M., VITALE, C. & SEFEROVIC, P. 2017. Heart Failure in Patients with Diabetes Mellitus. *Card Fail Rev*, 3, 52-55.
- ROSCA, M., LANCELLOTTI, P., POPESCU, B. A. & PIÉRARD, L. A. 2011. Left atrial function: pathophysiology, echocardiographic assessment, and clinical applications. *Heart*, 97, 1982-9.
- ROSS, J., JR. 1976. The concept of afterload mismatch and its implications in the clinical assessment of cardiac contractility. *Jpn Circ J*, 40, 865-75.
- SCHÖNAUER, R., ELS-HEINDL, S. & BECK-SICKINGER, A. G. 2017. Adrenomedullin – new perspectives of a potent peptide hormone. *Journal of Peptide Science*, 23, 472-485.
- SCHÖNAUER, R., KAISER, A., HOLZE, C., BABILON, S., KÖBBERLING, J., RIEDL, B. & BECK-SICKINGER, A. G. 2015. Fluorescently labeled adrenomedullin allows real-time monitoring of adrenomedullin receptor trafficking in living cells. *J Pept Sci*, 21, 905-12.
- SHAH, R. V., TRUONG, Q. A., GAGGIN, H. K., PFANNKUCHE, J., HARTMANN, O. & JANUZZI, J. L., JR. 2012. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide and pro-adrenomedullin testing for the diagnostic and prognostic evaluation of patients with acute dyspnoea. *Eur Heart J*, 33, 2197-205.
- STIENEN, S., SALAH, K., MOONS, A. H., BAKX, A. L., VAN POL, P., KORTZ, R. A. M., FERREIRA, J. P., MARQUES, I., SCHROEDER-TANKA, J. M., KEIJER, J. T., BAYÉS-GENIS, A., TIJSSEN, J. G. P., PINTO, Y. M. & KOK, W. E. 2018. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation*, 137, 1671-1683.
- STORK, S., HANDROCK, R., JACOB, J., WALKER, J., CALADO, F., LAHOZ, R., HUPFER, S. & KLEBS, S. 2017. Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study. *Clin Res Cardiol*, 106, 913-922.
- STRENG, K. W., TER MAATEN, J. M., CLELAND, J. G., O'CONNOR, C. M., DAVISON, B. A., METRA, M., GIVERTZ, M. M., TEERLINK, J. R., PONIKOWSKI, P., BLOOMFIELD, D. M., DITTRICH, H. C., HILLEGE, H. L., VAN VELDHUISEN, D. J., VOORS, A. A. & VAN DER MEER, P. 2017. Associations of Body Mass Index With Laboratory and Biomarkers in Patients With Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail*, 10.
- STRUCK, J., TAO, C., MORGENTHALER, N. G. & BERGMANN, A. 2004. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*, 25, 1369-72.
- SUDOH, T., KANGAWA, K., MINAMINO, N. & MATSUO, H. 1988. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*, 332, 78-81.
- SUGO, S., MINAMINO, N., KANGAWA, K., MIYAMOTO, K., KITAMURA, K., SAKATA, J., ETO, T. & MATSUO, H. 1994a. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun*, 201, 1160-6.
- SUGO, S., MINAMINO, N., SHOJI, H., KANGAWA, K., KITAMURA, K., ETO, T. & MATSUO, H. 1994b. Production and secretion of adrenomedullin from vascular smooth muscle cells: augmented production by tumor necrosis factor-alpha. *Biochem Biophys Res Commun*, 203, 719-26.
- SUGO, S., MINAMINO, N., SHOJI, H., KANGAWA, K., KITAMURA, K., ETO, T. & MATSUO, H. 1995. Interleukin-1, tumor necrosis factor and lipopolysaccharide additively stimulate production of adrenomedullin in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 207, 25-32.

- SUTHAHAR, N., MEEMS, L. M. G., HO, J. E. & DE BOER, R. A. 2020. Sex-related differences in contemporary biomarkers for heart failure: a review. *Eur J Heart Fail*, 22, 775-788.
- VELAZQUEZ, E. J., MORROW, D. A., DEVORE, A. D., DUFFY, C. I., AMBROSY, A. P., MCCAGUE, K., ROCHA, R. & BRAUNWALD, E. 2019. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*, 380, 539-548.
- VERBRUGGE, F. H., DUPONT, M., STEELS, P., GRIETEN, L., MALBRAIN, M., TANG, W. H. & MULLENS, W. 2013. Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 62, 485-95.
- VOLPICELLI, G., ELBARBARY, M., BLAIVAS, M., LICHTENSTEIN, D. A., MATHIS, G., KIRKPATRICK, A. W., MELNIKER, L., GARGANI, L., NOBLE, V. E., VIA, G., DEAN, A., TSUNG, J. W., SOLDATI, G., COPETTI, R., BOUHEMAD, B., REISSIG, A., AGRICOLA, E., ROUBY, J. J., ARBELOT, C., LITEPLO, A., SARGSYAN, A., SILVA, F., HOPPMANN, R., BREITKREUTZ, R., SEIBEL, A., NERI, L., STORTI, E. & PETROVIC, T. 2012. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*, 38, 577-91.
- VOORS, A. A., ANGERMANN, C. E., TEERLINK, J. R., COLLINS, S. P., KOSIBOROD, M., BIEGUS, J., FERREIRA, J. P., NASSIF, M. E., PSOTKA, M. A., TROMP, J., BORLEFFS, C. J. W., MA, C., COMIN-COLET, J., FU, M., JANSSENS, S. P., KISS, R. G., MENTZ, R. J., SAKATA, Y., SCHIRMER, H., SCHOU, M., SCHULZE, P. C., SPINAROVA, L., VOLTERRANI, M., WRANICZ, J. K., ZEYMER, U., ZIEROTH, S., BRUECKMANN, M., BLATCHFORD, J. P., SALSALI, A. & PONIKOWSKI, P. 2022. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*.
- VOORS, A. A., KREMER, D., GEVEN, C., TER MAATEN, J. M., STRUCK, J., BERGMANN, A., PICKKERS, P., METRA, M., MEBAZAA, A., DÜNGEN, H. D. & BUTLER, J. 2019. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail*, 21, 163-171.
- WARRAICH, H. J., KITZMAN, D. W., WHELLAN, D. J., DUNCAN, P. W., MENTZ, R. J., PASTVA, A. M., NELSON, M. B., UPADHYA, B. & REEVES, G. R. 2018. Physical Function, Frailty, Cognition, Depression, and Quality of Life in Hospitalized Adults  $\geq 60$  Years With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail*, 11, e005254.
- WETTERSTEN, N., HORIUCHI, Y., VAN VELDHUISEN, D. J., MUELLER, C., FILIPPATOS, G., NOWAK, R., HOGAN, C., KONTOS, M. C., CANNON, C. M., MÜELLER, G. A., BIRKHAHN, R., TAUB, P., VILKE, G. M., BARNETT, O., MCDONALD, K., MAHON, N., NUÑEZ, J., BRIGUORI, C., PASSINO, C., MURRAY, P. T. & MAISEL, A. 2019. B-type natriuretic peptide trend predicts clinical significance of worsening renal function in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*, 21, 1553-1560.
- WHITE, P. & MYERS, M. 1921. The classification of cardiac diagnosis. *JAMA*, 77, 1414-1415.
- YASUE, H., YOSHIMURA, M., SUMIDA, H., KIKUTA, K., KUGIYAMA, K., JOUGASAKI, M., OGAWA, H., OKUMURA, K., MUKOYAMA, M. & NAKAO, K. 1994. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, 90, 195-203.
- YUYUN, M. F., NARAYAN, H. K., QUINN, P. A., STRUCK, J., BERGMANN, A., HARTMANN, O. & NG, L. L. 2017. Prognostic value of human mature adrenomedullin in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 18, 42-50.

ZILE, M. R., BENNETT, T. D., ST JOHN SUTTON, M., CHO, Y. K., ADAMSON, P. B., AARON, M. F., ARANDA, J. M., JR., ABRAHAM, W. T., SMART, F. W., STEVENSON, L. W., KUEFFER, F. J. & BOURGE, R. C. 2008. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation*, 118, 1433-41.

## 9 DANKSAGUNG

Zuerst möchte ich mich bei PD Dr. Christina Magnussen und PD Dr. Dr. Benedikt Schrage für die Aufnahme in die Gruppe der Doktorand:innen der CYCLE Studie und die damit verbundene Möglichkeit zur Niederschrift dieser Dissertation bedanken. Explizit möchte ich mich bei PD Dr. Dr. Benedikt Schrage für die sehr gute Betreuung im Rahmen des Auswertungs- und Schreibprozesses dieser Arbeit bedanken.

Mein Dank gilt außerdem Victoria Böhmer für die stets faire, produktive und freundschaftliche Zusammenarbeit im Rahmen der Datenerhebung der CYCLE-Studie. Weiter danke ich Lena Haak, Maximilian Scholl und Oliver Froebel für die Einarbeitung in die Abläufe der Datensammlung. Zusätzlich möchte ich dem gesamten Team der zentralen Notaufnahme des UKEs, insbesondere den Ärzt:innen der Chest-Pain-Unit sowie auf den Stationen des universitären Herzzentrums meinen Dank aussprechen.

Bedanken möchte ich mich bei meiner gesamten Familie, welche mich auf meinem Lebensweg stets unterstützt hat. Ohne diesen Einsatz wäre mein Traum des Medizinstudiums nicht realisierbar gewesen.

Abschließend bedanke ich mich bei Klara Welcker, die mir in jeder Situation meines Lebens hilft, immer positive und motivierende Worte für mich findet und stets an meiner Seite steht.

## 10 TABELLARISCHER LEBENS LAUF

ZUR PERSON	Alexander Zarfelder Geboren am 28.01.1996 in Stuttgart alexanderzarfelder@gmail.com
BILDUNGSWEG	<u>Studium der Humanmedizin - Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf</u> 04/2019 bis 12/2023: Klinisches Studium, Abschluss des zweiten (10/22) und dritten (12/23) Abschnitts der ärztlichen Prüfung <u>Studium der Humanmedizin - Semmelweis Universität Budapest</u> 09/2016 bis 04/2019: Vorklinisches Studium in Budapest, Abschluss des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung (05/18), klinisches Studium am Asklepios Campus Hamburg <u>Schulischer Werdegang</u> 05/2014: Erwerb der Hochschulreife am Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium Filderstadt
WISSENSCHAFTLICHE TÄTIGKEITEN	<u>Dissertation</u> Im Rahmen der prospektiven, observativen und monozentrischen Kohortenstudie CYCLE der Klinik für Kardiologie des universitären Herzzentrums Hamburg: „Phänotypisierung anhand NT-proBNP und MR-proADM zur Risikostratifizierung im Rahmen der akuten Herzinsuffizienz“ (Betreut durch PD Dr. Dr. Benedikt Schrage und PD Dr. Christina Magnussen) <u>Studienarbeit</u> „Epidemiologische und sozioökonomische Aspekte der akuten Herzinsuffizienz im Fokus der frühen poststationären Phase“

## 11 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....

*Alexander Zarfelder*