

Prognostische Aussagekraft der Primärdiagnostik bezüglich Erholung der
linksventrikulären Funktion bei Patienten mit Erstdiagnose einer idiopathischen
dilatativen Kardiomyopathie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Jung, Claudia
aus Frankfurt am Main

Gießen, 2019

Aus dem Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
und ihres Fachbereichs Medizin
Direktor Abteilung Kardiologie: Prof. Dr. med. C. Hamm

Gutachter: Prof. Dr. med. J. Sperzel
Gutachter: Prof. Dr. med. H. A. Ghofrani
Tag der Disputation: 17.01.2020

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
2.	Kardiomyopathien.....	2
2.1	Hypertrophe Kardiomyopathie mit oder ohne Obstruktion.....	4
2.2	Restriktive Kardiomyopathie	4
2.3	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie	5
2.4	Nicht-klassifizierte Kardiomyopathien	5
2.5	Dilatative Kardiomyopathie (DCM) und idiopathische DCM	5
3.	Dilatative Kardiomyopathien	6
3.1	Epidemiologie	6
3.2	Ätiologie.....	7
3.3	Physiologie und Pathophysiologie	7
3.4	Klinik.....	8
3.5	Diagnostik.....	9
3.6	Therapie	11
3.7	Prognose	12
4.	Kardiales Remodelling / Fibroneogenese / extrazelluläre Matrix.....	14
5.	Biomarker	17
5.1	Galectin-3	18
5.2	Myozytenstress-Marker: Natriuretische Peptide (NT-proBNP und BNP): .	20
5.3	Inflammatorische Marker	20
5.4	Myokardnekrosemarker-Kardiale Troponine (cTn).....	21
6.	Zielsetzung und Fragestellung.....	22
7.	Patienten, Material und Methoden	23
7.1	Patientenkollektiv.....	23
7.2	Flow-Diagramm	24
7.3	Charakteristika des Patientenkollektivs.....	25
7.4	Charakteristika des Patientenkollektivs mit einer FU-LVEF <35 % oder einer FU-LVEF ≥35 %.....	26
7.5	Charakteristika des Patientenkollektivs mit einer FU-LVEF < 50 % oder einer FU-LVEF ≥50 %.....	27
7.6	Geschlechterabhängigkeit für die Charakteristika des Patienten-kollektivs mit einer FU-LVEF <35 % oder einer FU-LVEF ≥35 %	28
7.7	Ethikvotum / Einwilligungserklärung.....	29

7.8	Körperliche Untersuchung / Anamnese.....	29
7.9	Echokardiographie.....	30
7.10	Laborparameter	30
7.11	Galectin-3-Bestimmung	31
7.12	EKG.....	32
7.13	LHK-Untersuchung	33
7.14	Myokardbiopsie.....	33
7.15	Kardiales MRT	33
7.16	Statistische Auswertung.....	33
8.	Ergebnisse.....	35
8.1	Charakteristika des Gesamtkollektivs	35
8.1.1	Patientenbezogene Parameter	35
8.1.2	Echokardiographie.....	39
8.1.3	Gal-3.....	42
8.1.4	Vorerkrankungen	42
8.1.5	EKG.....	44
8.1.6	Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) im Verlauf	45
8.1.7	LHK / Herzfunktionsparameter.....	46
8.1.8	LGE im MRT	46
8.1.9	Laborwerte / Biomarker.....	47
9.	Subgruppenanalyse.....	49
9.1	Analyse potentieller Prognosefaktoren für eine Erholung der LVEF (Vergleich der Subgruppen FU-LVEF <50 % und FU-LVEF ≥50 %).....	50
9.2	Analyse potentieller Prognosefaktoren für eine partielle Erholung der LVEF (Vergleich der Subgruppen FU-LVEF <35 % und FU-LVEF ≥35 %) %).....	53
9.3	Identifikation von Prognoseparameter für eine (partielle) Erholung der LVEF (FU-LVEF ≥50 % bzw. FU-LVEF ≥35 %) Cox-Regressionsanalyse)	56
9.4	Prognoseparameter für eine partielle Erholung der FU-LVEF; ROC- Analyse, Sensitivität und Cut-off-Werte.....	58
9.5	Verteilung der Patienten mit einer FU-LVEF ≥35 %/FU-LVEF <35 % unter Nutzung der Cut-off-Werte der Prognoseparameter.....	60
9.5.1	Prognoseparameter – Gal-3	60

9.6	Prognoseparameter – NT-proBNP	62
9.6.1	Prognoseparameter – Gal-3 + NT-proBNP	63
10.	Diskussion	64
10.1	Geschlechtsverteilung bei der DCM.....	65
10.2	Fibrosemarker: Gal-3 als Biomarker	66
10.3	Laborwerte: Gal-3 und Inflammation	69
10.4	Laborwerte: Gal-3, NT-proBNP und HF	71
10.5	Laborwerte: HsTnT	72
10.6	Herzfunktionsparameter: Linksventrikuläres reverses Remodelling (LVRR) oder Erholung der FU-LVEF	73
10.7	Herzfunktionsparameter: LVEDD in Abhängigkeit von der FU-LVEF ≥ 35 %	75
10.8	Herzrhythmusstörungen.....	75
10.9	LGE im MRT	77
10.10	Gal-3, Arrhythmien und ICD-Implantation	79
10.11	CRT-Implantation: Gal-3 und CRT	80
10.12	Mortalität.....	81
10.13	Weitere Faktoren	81
10.14	Limitationen und Ausblick	82
11.	Zusammenfassung	84
12.	Zusammenfassung in Englisch	85
13.	Abkürzungsverzeichnis	86
14.	Abbildungsverzeichnis	88
15.	Tabellenverzeichnis	90
16.	Literaturverzeichnis.....	92
17.	Danksagung	109
18.	Erklärung zur Dissertation.....	110

1. Einleitung

Bei den Kardiomyopathien handelt es sich um eine Gruppe heterogener Erkrankungen des Herzmuskels. Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) ist die häufigste Form der Kardiomyopathie und einer der Hauptgründe für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (engl. heart failure, HF). Die Erstdiagnose (ED) wird häufig bei Kindern und bei jüngeren Menschen gestellt. Unter den Herzmuskelerkrankungen ist die DCM die häufigste Ursache für Herztransplantationen (Luk et al. 2009). Prinzipiell kann die DCM in allen Altersgruppen, ethnischen Gruppierungen und in beiden Geschlechtern auftreten, wobei Männer und Jungen häufiger betroffen sind als Frauen und Mädchen (Towbin et al. 2006).

Die Erkrankung des Herzmuskels geht bei der DCM mit einer Erweiterung der Herzkammern und Reduktion und, vornehmlich, der linksventrikulären Ejektionsfraktionen (LVEF) einher. Es können vornehmlich sowohl der linke als auch der rechte oder beide Ventrikel betroffen sein (Elliott et al. 2008).

Die Inzidenz der DCM ist steigend. Die Erkrankung wird aufgrund der besseren Früherkennung, eines verbesserten Familienscreenings und einer strukturierten Behandlung und Nachbetreuung zunehmend früher und damit auch häufiger diagnostiziert. Durch das Familienscreening bei der ED können familiäre Fälle schneller einer Behandlung zugeführt werden. Die verbesserte Medikation und die frühere Erkennung der Erkrankung durch sensitivere Diagnosemethoden erhöht die Überlebensraten bei DCM-Patienten (Castelli et al. 2013; Di Lenarda et al. 1994).

Die DCM resultiert häufig in einer chronischen HF. Die Erkrankung besitzt neben erheblichen Auswirkungen auf die Patienten auch eine relevante volkswirtschaftliche Dimension. In westlichen Ländern (Schweden, USA, Neuseeland, Großbritannien) betragen die Kosten für die Behandlung der chronischen HF 1996 1–2 % der gesamten Gesundheitskosten (McMurray et al. 1998).

Die Ursachen für Kardiomyopathien sind vielfältig; daher unterscheidet man ischämische, diabetische, peripartale, äthyltoxische, tachykardiebedingte, inflammatorische oder Chemotherapeutika-induzierte Entitäten. Einige Kardiomyopathien sind durch eine Dilatation charakterisiert (DCM). Bei etwa 50 % der DCM-Fälle kann die Ursache nicht geklärt werden, diese Fälle werden als idiopathisch bezeichnet. Diskutiert wird häufig eine inflammatorische Genese nach einer myokardialen Virusinfektion, diese ist jedoch nicht immer nachweisbar.

Diagnostiziert wird eine DCM nach Ausschluss von anderen herzspezifischen Erkrankungen wie Herzklappenerkrankungen oder einer koronaren Herzerkrankung (KHK).

Nach der ED besteht eine Wahrscheinlichkeit von jeweils ca. 33 % einer vollständigen Ausheilung der Erkrankung mit Wiederherstellung einer normalen Herzleistung (Pumpfunktion), einer teilweisen Ausheilung und einer fortbestehenden Erkrankung mit relevanter Einschränkung (Masci et al. 2014; Merlo et al. 2014b; Merlo et al. 2014a; Figulla et al. 1985). Über prognostische Marker des Langzeitverlaufs ist derzeit wenig bekannt. Als gesichertes Zeichen einer ungünstigen Prognose wird das Ausmaß einer myokardialen Fibrose in der kardialen Magnetresonanztomographie (MRT) angesehen (Masci et al. 2014; Lupón et al. 2017).

Im Unterschied zu anderen Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist die Erstdiagnostik bei der DCM nur unzureichend standardisiert. Die Elektrokardiographie (EKG), Echokardiographie, Koronarangiographie und ein Basislabor gehören zu den Standardmaßnahmen. In einigen Zentren wird eine MRT durchgeführt, um eine Myokarditis oder andere Kardiomyopathie-Ursachen zu identifizieren (z. B. Speichererkrankungen) sowie das Fibroseausmaß zu bestimmen. Eine Myokardbiopsie ist eher die Ausnahme und wird in der Regel nur in Abhängigkeit vom Ergebnis des MRT durchgeführt; eine einheitliche Vorgehensweise existiert aber auch hier nicht.

2. Kardiomyopathien

Kardiomyopathien sind Erkrankungen des Herzmuskels mit funktionellen und strukturellen Veränderungen, die häufig in eine akute oder chronische HF oder in einen plötzlichen Herztod münden. Die Diagnose Kardiomyopathie im engeren Sinne wird als Ausschlussdiagnose gestellt, wenn eine koronare Herzkrankheit (KHK), eine arterielle Hypertonie (aHT), Herzklappenfehler oder angeborene Herzfehler nicht als Ursache für die Strukturveränderungen des Myokards infrage kommen (Jefferies und Towbin 2010; Elliott et al. 2008). Im medizinischen Sprachgebrauch ist die Bezeichnung Kardiomyopathie jedoch auch für die o.g. Arten von Herzmuskelschäden üblich, wie z. B. ischämische, hypertensive oder valvuläre Kardiomyopathie. Die führenden internationalen Fachgesellschaften teilen Kardiomyopathien nach ätiologischen oder pathophysiologischen Kriterien ein.

1980 definierte die World Health Organization (WHO) und die International Society and Federation of Cardiology (ISCF) Task Force Kardiomyopathien als „Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ätiologie“ und 1995 als „Herzmuskelerkrankungen, assoziiert mit einer kardialen Dysfunktion“. Mit systemischen Erkrankungen assoziierte Herzerkrankungen oder solche mit bekannter Ursache wurden als sekundäre oder spezifische Myokarderkrankungen bezeichnet (Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies 1996). Die modernen Einteilungen erfolgen nach ventrikulären, morphologischen und klinischen Gesichtspunkten, basierend auf dem Statement der European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases und der Definition der American Heart Association (AHA) (Elliott et al. 2008; Maron et al. 2006). Laut AHA (Maron et al. 2006) sind Kardiomyopathien eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Myokards mit einer elektrischen und/oder mechanischen Dysfunktion, aus der eine Dilatation oder Hypertrophie resultieren kann. Zu den diversen möglichen Ursachen zählt auch eine genetische Prädisposition. Die AHA unterteilt zwischen primären und sekundären Kardiomyopathien:

- **primäre Kardiomyopathien:** Erkrankungen, die vorwiegend oder ausschließlich den Herzmuskel betreffen,
- **sekundäre Kardiomyopathien:** Erkrankungen, bei denen die myokardiale Dysfunktion Teil einer Systemerkrankung ist.

Laut der European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases sind Kardiomyopathien Herzmuskelerkrankungen, bei denen der Herzmuskel unter Abwesenheit von KHK, Herzklappenerkrankungen, aHT oder angeborenen Herzerkrankungen strukturelle und funktionelle Abnormalitäten aufweist. Die Kardiomyopathien werden in morphologische und funktionelle Phänotypen eingeteilt, da man zwar im Verlauf der Erkrankung häufig eine Ursache findet, diese jedoch bei der ED noch nicht ersichtlich ist (s. Abb. 1). Weiter werden die Kardiomyopathien in familiäre/genetische oder nicht-familiäre/nicht-genetische Formen unterteilt (Elliott et al. 2008). Die Nutzung der Definitionen durch die verschiedenen Fachgesellschaften erfolgt nicht einheitlich.

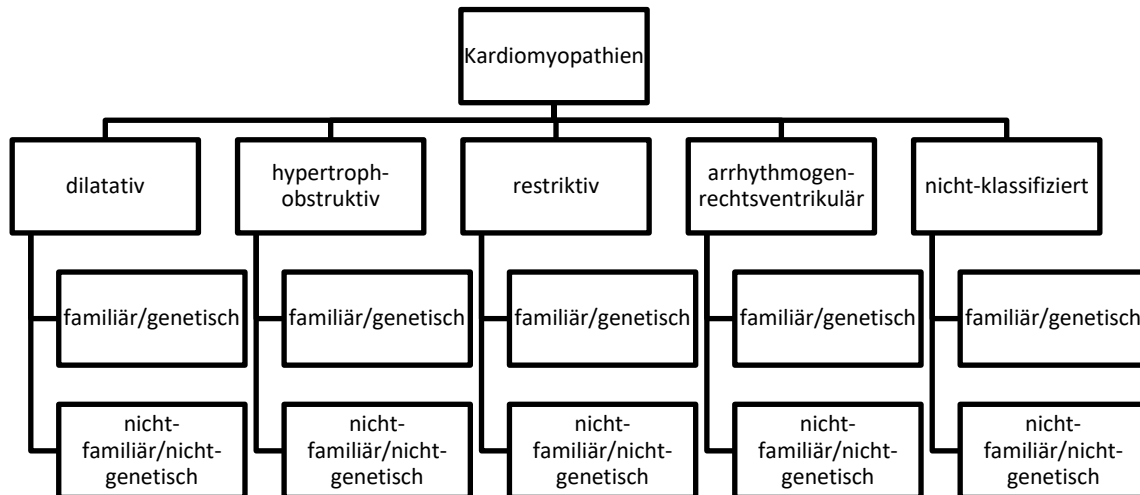


Abbildung 1: Einteilung der Kardiomyopathien nach European Society of Cardiology (ESC)

2.1 Hypertrophe Kardiomyopathie mit oder ohne Obstruktion

Die hypertrophe Kardiomyopathie wird definiert als eine myokardiale Hypertrophie des linken und/oder rechten Ventrikels, bei der kein hämodynamischer Stress und keine Speichererkrankung (z. B. Amyloidose, Glykogenspeichererkrankung) ursächlich sind. Es kommt zu einer diastolischen Relaxationsstörung. Die hypertrophe Kardiomyopathie kann mit und ohne Obstruktion des Ausflusstraktes auftreten. Die Diagnose muss häufig post mortem gestellt werden, da sich die Erkrankung klinisch meist nicht von einer normalen Herzhypertrophie abgrenzen lässt.

2.2 Restriktive Kardiomyopathie

Die restriktive Kardiomyopathie ist eine Erkrankung der linken Ventrikelhälfte mit einer Versteifung des Myokards, bei der die systolische oder diastolische Funktion normal bis reduziert sein kann. Das Myokard ist nicht verdickt. Der linke Ventrikel füllt sich, wobei die zunehmende Steifheit des Myokards den ventrikulären Druck erhöht. Das Volumen erhöht sich dabei nur geringfügig. Die genaue Prävalenz der Erkrankung ist unklar. Ätiologisch kommen familiäre oder genetische Ursachen, verschiedene Systemerkrankungen, Amyloidose, Sarkoidose, ein Karzinoid, Sklerodermie oder eine Anthrazyklin-Überdosierung infrage.

2.3 Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

Die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie ist durch eine fortschreitende Atrophie im rechtsventrikulären Myokard mit Einlagerung von fibrotischem und lipomatösem Material charakterisiert. Die Erkrankung wird mittels Echokardiographie, Rechtsherzkatheter (RHK)-Untersuchung oder einer kardialen MRT diagnostiziert. Die meisten Fälle werden durch Mutationen verursacht.

2.4 Nicht-klassifizierte Kardiomyopathien

Linksventrikuläre Non-Compaction-Kardiomyopathie: Charakteristisch sind prominente linksventrikuläre Trabekel und tiefe Recessus zwischen den Trabekeln, insbesondere apikal. Die Muskelwände sind oft verdickt und weisen eine dünne, kompakte epikardiale Schicht auf. Bei einigen Patienten tritt eine linksventrikuläre Dilatation und systolische Dysfunktion auf. Die Erkrankungsursache und -häufigkeit ist unbekannt, man geht von einer mangelnden Weiterentwicklung des embryonalen Myokardgewebes aus. Die Erkrankung wird häufig von kongenitalen Störungen begleitet.

Takotsubo-Kardiomyopathie: Bei der Erkrankung kommt es zu einer regionalen systolischen Dysfunktion, die den linken Ventrikel und/oder die Herzspitze betrifft (apical ballooning). In der Linksherzkatheter (LHK)-Untersuchung lässt sich keine KHK oder andere Auffälligkeiten feststellen. Meist tritt die Erkrankung plötzlich mit retrosternalen oder thorakalen Beschwerden auf. Häufig sind post-menopausale, mitteleuropäische Frauen nach besonders belastenden Situationen betroffen. Im EKG sind diffuse negative T-Wellen oder unspezifische ST-Strecken-Hebungen erkennbar. Zum Teil finden sich laborchemisch leicht erhöhte Herzenzyme. Die Erkrankung verschwindet in der Regel von selbst nach einigen Wochen.

2.5 Dilatative Kardiomyopathie (DCM) und idiopathische DCM

Die DCM beschreibt eine Erkrankung des Herzmuskels, bei der eine Dilatation des linken Ventrikels mit eingeschränkter systolischer Funktion vorliegt. Es können aber auch der rechte oder beide Ventrikel betroffen sein (Herath et al. 2015; Elliott et al. 2008). In vielen Fällen ist die Ursache unbekannt. Diese Fälle werden als idiopathische DCM bezeichnet.

3. Dilatative Kardiomyopathien

3.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der DCM variiert mit dem Alter und der Geographie. Die Erkrankung kann im frühen Kindesalter auftreten, der Altersgipfel liegt aber zwischen 20 und 50 Jahren (Olbrich 2001).

Bei 25–48 % der Patienten in westlichen Populationen gibt es Hinweise auf ein familiäres Vorkommen der Erkrankung (D'Anastasi et al. 2013; Ehlermann und Katus 2012; Olbrich 2001; Codd et al. 1989; Jefferies und Towbin 2010). Bei Männern tritt die DCM etwa dreimal häufiger auf als bei Frauen (Olbrich 2001; Codd et al. 1989). Die genaue Prävalenz der DCM ist unbekannt; sie wird für Europa mit 1 pro 2500 Personen angegeben. Die Inzidenz beträgt 7 pro 100.000 Einwohner. In den USA liegt die Prävalenz der DCM bei 36,5 pro 100.000 Personen (Merlo et al. 2011; McNamara et al. 2011). Es wird von einer hohen Dunkelziffer bei zum Teil asymptomatischen Patienten ausgegangen (Elliott et al. 2008; Taylor et al. 2006; D'Anastasi et al. 2013; Olbrich 2001; Codd et al. 1989).

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren beträgt die Inzidenz 1,13 pro 100.000 Personen, für Kinder unter einem Jahr 5 bis 8 pro 100.000 Personen (Herath et al. 2015; Towbin et al. 2006). Viele Fälle bei Kindern gelten als idiopathische DCM, da die Ursache nicht erkennbar ist (Towbin et al. 2006). 40–50 % der kindlichen Patienten sterben oder werden herztransplantationspflichtig (Kreuder 2004).

Als Risikofaktoren für eine DCM gelten eine dunkle Hautfarbe, ein männliches Geschlecht, niedrige Einkommensverhältnisse, ein niedriger Ausbildungsstand sowie Tätigkeiten mit Lärm, Staub und hohen Temperaturen (Pankuweit et al. 2008).

Die DCM geht oft in eine chronische HF über und ist die häufigste Ursache für Herztransplantationen (Karatolios et al. 2016; Elliott et al. 2008; Demming et al. 2015; Manolio et al. 1992).

3.2 Ätiologie

Die Ursachen der DCM sind vielfältig. Verschiedene Erkrankungen können in eine DCM übergehen. Dazu zählt vor allem die Myokarditis, die als Hauptursache für die entzündliche Form der DCM histologisch oder immunhistochemisch gesichert werden muss. Zu einer familiären Häufung der DCM kommt es bei mitochondrialen Zytopathien. Sie kann aber auch als Folge eines Nährstoffmangels, durch eine endokrine Dysfunktion, durch Zuführung toxischer Stoffe (z. B. Chemotherapeutika, Drogen, Alkohol) oder auf dem Boden von Herzrhythmusstörungen (HRS) (Tachykardiomyopathie) entstehen. Die peripartale DCM wird im letzten Monat der Schwangerschaft bis fünf Monate post partum manifest (Elliott et al. 2008; Daubeney et al. 2006).

In etwa der Hälfte der Fälle bleibt die Ursache unbekannt (idiopathische DCM), obwohl häufig ein immungesteuerter Entzündungsprozess vermutet wird (Rapezzi et al. 2013).

3.3 Physiologie und Pathophysiologie

Bei DCM-Patienten sind der linken Ventrikel (oder beide) dilatiert und sphärischer als bei gesunden Patienten. Durch die Veränderung der Form kann das Myokard nicht mehr ausreichend kontrahieren. Die höhere Wandspannung bewirkt eine eingeschränkte systolische Funktion. Neben der systolischen Funktionsstörung kommt es im Verlauf häufig zusätzlich zu einer diastolischen Relaxationsstörung. Die Myokardwand-Dicke kann hypertrophiert, normal oder ausgedünnt sein. Meist ist sie aufgrund der Dilatation jedoch verdünnt (Weber 1989). Die Kraftentwicklung im Myokard ist aufgrund der Veränderung von Sarkomer- und Zytoskelettproteinen oder durch Störungen des Kalzium-Stoffwechsels unzureichend (Kreuder 2004; Osterziel et al. 2005). Makroskopisch fehlen in explantierten Herzpräparaten bei End-stage-DCM-Patienten entsprechend der Pathogenese zusammenhängende Fibrosen wie nach einem Myokardinfarkt (Beltrami et al. 1995).

In histologischen Präparaten findet man eine Hypertrophie und/oder Atrophie der Kardiomyozyten, jedoch keine Reduktion der Kardiomyozytenzahl. Die Hypertrophie der Kardiomyozyten in den Myokardwänden wird durch eine Verlängerung und durch ein side-to-side slippage verursacht. Das side-to-side slippage beschreibt die Zerstörung der Kollagenstruktur zwischen den Myozyten. Das daraus resultierende „Verrutschen“ der Myozyten hat eine Dilatation des Ventrikels zur Folge. Die Anzahl der Nuclei wirkt aufgrund der Hypertrophie der Wände reduziert (Beltrami et al. 1995).

In allen Myokardabschnitten und -schichten, vor allem aber endokardial und subendokardial in der freien Wand und an der septalen Seite des linken Ventrikels, finden sich diffus und feldförmig verteilt verschiedene Stadien einer perivaskulären und interstitiellen Fibrose (Unverferth et al. 1986). Häufig gruppiert sich die Fibrose um den Mitralklappenring (Beltrami et al. 1995; Roberts et al. 1987; Unverferth et al. 1986). Teilweise ist ein zelluläres Ödem sichtbar. Es findet ein exzessives Remodelling der Kollagene statt (Dec und Fuster 1994; Gunja-Smith et al. 1996; Leeuw et al. 2001). Häufig besteht eine Mitralsuffizienz aufgrund der Dilatation des Klappenrings. Daraus resultieren HRS, wie Vorhofflimmern (VHF), ventrikuläre Arrhythmien und Überleitungsstörungen (Luk et al. 2009; Towbin et al. 2006).

3.4 Klinik

Die Symptome von DCM-Patienten können vielfältig sein. Häufig fallen erwachsene Patienten zuerst mit Symptomen einer HF auf, dazu gehören Dyspnoe, Orthopnoe, Belastungsintoleranz, schnelle Erschöpfbarkeit, Bauchschmerzen, retrosternale Schmerzen, Lungenödem, HRS und Beinödeme. Jugendliche und Kinder leiden häufig unter Appetitlosigkeit, Kachexie, Sinustachykardie, gestauten Jugularvenen, einem „galoppierenden“ Puls, kalten Händen und Füßen oder einem Klappenitium, wie z. B. einer Mitralsuffizienz. Als spätere Symptome können eine Hepatomegalie, Aszites und Beinödeme auftreten (Jefferies und Towbin 2010; Rapezzi et al. 2013; Towbin et al. 2006; Elliott et al. 2008). Auch ein plötzlicher Herztod oder thromboembolische Ereignisse durch atriale oder ventrikuläre Thromben sowie auch ein VHF können erste Manifestationen einer DCM darstellen (Roberts et al. 1987). Teilweise bleiben die Patienten trotz eingeschränkter Pumpfunktion des Myokards lange asymptomatisch und fallen bei Routineuntersuchungen beispielsweise durch HRS, einen pathologischen EKG-Befund oder eine Kardiomegalie in einem Röntgen-Thorax-Bild auf (D'Anastasi et al. 2013; Jefferies und Towbin 2010).

3.5 Diagnostik

Die Diagnostik der DCM ist nur unzureichend standardisiert. Meist wird sie in Form einer Ausschlussdiagnostik bezüglich der häufigsten Ursachen einer reduzierten Herzfunktion durchgeführt. Folgende Untersuchungsmethoden kommen zum Einsatz:

Anamnese und körperliche Untersuchung: Da die DCM in circa 25 % der Fälle familiär auftritt, ist eine Familienanamnese obligat. Weiter sollte eine komplette Sozial- und Arbeitsanamnese erfolgen. Die körperliche Untersuchung dient der Detektion gestauter Halsvenen, feuchter Rasselgeräusche über den Lungen (vereinbar mit einem Lungenödem), Unterschenkelödemen, einem verbreiterten Herzspitzenstoß, einer palpablen Verbreiterung der Herzkontur und der Auskultation von Herzklappenvitien.

Venöse und arterielle Blutentnahmen: Eine venöse Blutentnahme dient der Analyse von Blutbild, Elektrolyten, Blutgerinnung, kardialen Enzymen, Nierenfunktionsparametern, Entzündungsmarkern (C-reaktives Protein, CRP) und de HF-Marker „N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide“ (NT-proBNP). Eine arterielle Blutgasanalyse gibt Aufschluss über den Säure-Basen-Haushalt, Elektrolytverschiebungen (z. B. als Ursache kardialer Arrhythmien) und die Sauerstoffversorgung des Patienten.

Röntgen-Thorax: Im Röntgen-Thorax lassen sich eine Kardiomegalie sowie Zeichen einer pulmonalvenösen Stauung oder eines Lungenödems darstellen.

Oberflächen-EKG: Ein EKG mit den zwölf Standardableitungen nach Goldberger und Wilson liefert erste Hinweise auf Hypertrophiezeichen, HRS, Überleitungsstörungen (z. B. Linksschenkelblock (LSB), atrioventrikulärer (AV-) Block), Präexzitations-syndrome oder ST-Streckenveränderungen und somit auf eine Myokarderkrankung.

Echokardiographie: Die Echokardiographie dient der Diagnostik der Dilatation der Herzhöhlen. Zusätzlich erlaubt sie die Beurteilung der Funktion der Herzklappen (z. B. einer Mitralinsuffizienz), einer abnormen Beweglichkeit des Herzseptums, diffuser hypo- und dyskinetischen Wandbewegungsstörungen sowie eines Perikardergusses. Echokardiographische Kriterien für die DCM-Diagnose sind eine eingeschränkte systolische Pumpfunktion mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $< 45\%$, sowie einem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD) $> 117\%$ der Norm.

LHK-Untersuchung: Der LHK wird zur Darstellung des Verlaufs der Koronargefäße genutzt. So können höhergradige Stenosen oder Verschlüsse als Ursache der DCM ausgeschlossen werden. Zusätzlich lassen sich die linksseitigen Herzklappen im Hinblick auf Insuffizienzen oder Stenosen beurteilen. Die LVEF und die systolische/diastolische Veränderung der Durchmesser der Ventrikel können

mitbeurteilt werden, jedoch ist dies wie die Klappendiagnostik eine Domäne der Echokardiographie.

Zusätzlich können folgende Untersuchungen optional durchgeführt werden:

Kardiale MRT: Die kardiale MRT dient der Darstellung des Myokards und der umliegenden Strukturen, der Bestimmung von Morphologie und Funktion, Kontraktilität, Herzklappeninsuffizienzen, Myokardmasse, Ventrikelthromben und der LVEF.

Zusätzlich sind Gewebecharakterisierungen möglich, wie die Darstellung eines „Late Gadolinium Enhancement“ (LGE) als Äquivalent einer Fibrose, das als unabhängiger Prädiktor für die DCM-Prognose gilt. Bei Patienten mit „Midwall sign“ (midmyokardiale Fibrose) beträgt die Mortalität 26,8 % im Vergleich zu 10,8 % bei Patienten ohne Fibrose (Fichtner und Kaab 2013). Sichtbar werden auch lipomatöse Veränderungen, myokardiale Ödeme und Ergüsse.

Myokardbiopsie: Die Indikation zur Myokardbiopsie kann bei hämodynamisch stabilen Patienten mit Dilatation eines oder beider Ventrikel, die nach den HF-Leitlinien therapiert wurden und bei denen sich die LVEF nicht verbessert oder verschlechtert hat, gestellt werden sowie bei Verdacht auf eine Speichererkrankung oder eine inflammatorische Genese, wenn eine therapeutische Konsequenz zu erwarten ist. Die Überlegenheit der Biopsie im Vergleich zu anderen Methoden und damit ihr Stellenwert in der Routinediagnostik ist bisher nur für die ätiologische Differenzierung inflammatorischer Kardiomyopathien (persistierende Virusinfektion/immunreaktiver Prozess) erwiesen. Bei der DCM fehlt eine spezifische histologische Morphologie (McMurray et al. 2012; Ponikowski et al. 2016).

RHK-Untersuchung: Bei der RHK werden Druckmessungen in der Pulmonalarterie und im rechten Herzen sowie funktionelle Messungen (Herzzeitvolumen) vorgenommen. Der Zugang erfolgte durch Punktion der Vena jugularis interna oder auch durch eine Armvene rechts oder links. Bei Katheterlage in einem peripheren Pulmonalarterienast wird das Gefäß durch den an der Katheterspitze befindlichen Ballon durch Aufblasen okkludiert, sodass der pulmonalarterielle Verschlussdruck gemessen werden kann, der in etwa dem Druck im linken Ventrikel entspricht. Indirekt können Öffnungen in den myokardialen Septen (Shunts) nachgewiesen werden. Im Rahmen der DCM dient die RHK der Einschätzung der Hämodynamik und der Diagnostik assoziierter Erkrankungen. Die RHK kann mit einer Rechtsherzsondierung zur Entnahme von Myokardbiopsien kombiniert werden (Rapezzi et al. 2013).

3.6 Therapie

Für die DCM existiert keine spezielle Therapie; lediglich in Einzelfällen (z. B. bei einer persistierenden Virusinfektion oder Immunreaktion) kann ein spezifischer Therapieansatz sinnvoll sein. Im Allgemeinen wird eine medikamentöse Therapie in Abhängigkeit von der HF-Symptomatik durchgeführt. Die Therapie soll die Leistungsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten verbessern sowie die Rehospitalisierungsrate und Mortalität reduzieren (Ponikowski et al. 2016). Durch eine standardisierte Therapie und eine frühere Diagnose der DCM verbesserte sich das Überleben der Patienten (Merlo et al. 2014b). Medikamentös kommen folgende Substanzklassen zum Einsatz:

Standard-Basistherapie

- Beta (β)-Blocker
- Angiotensin-Converting Enzyme (ACE)-Hemmer
- Alternativ Sacubitril/Valsartan

Im Einzelfall:

- Diuretika bei Volumenüberschuss
- If-Rezeptor-Inhibitoren, bei gegebener Indikation
- ggf. Antiarrhythmika wie Amiodaron
- ggf. Digitalis

Die medikamentöse Therapie hat im Wesentlichen die Blockade überaktiver neurohumoralen Systeme (sympathoadrenerges System, Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) zum Ziel. Dadurch wird eine Senkung der Vor- und Nachlast und konsekutiv eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauchs erzielt. Außerdem soll das kardiale Remodelling verringert werden.

Zusätzlich sollte der Lebensstil der Patienten optimiert werden, ggf. sind eine Gewichtsabnahme oder auch -zunahme anzuraten. Eine Kochsalzrestriktion, ein Alkohol- und Nikotinverzicht und eine an die körperliche Leistungsfähigkeit angepasste moderate Bewegung verbessern das Wohlbefinden und das Langzeitüberleben der Patienten (McMurray et al. 2012; Ponikowski et al. 2016).

Patienten nach einer erfolgreichen Reanimation bei einem plötzlichen Herztod und Patienten mit wiederkehrenden ventrikulären Tachykardien erhalten sekundärprophylaktisch einen implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD). Für Patienten mit einer LVEF <35 %, einem New York Heart Association (NYHA)-Stadium II-III und einer Lebenserwartung von >1 Jahr ist der ICD unter Umständen eine primär-

prophylaktische Maßnahme. In Abhängigkeit von der Ätiologie senkt der ICD die Mortalität; bei der DCM gibt es dazu kontroverse Studiendaten (McMurray et al. 2012; Fichtner und Kaab 2013; Bardy et al. 2005).

Bei einer LVEF <30 % in Verbindung mit einem LSB >120 ms im EKG kann in Abhängigkeit von der Symptomatik eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erwogen werden (Demming et al. 2015; Fichtner und Kaab 2013; McMurray et al. 2012). Bei unaufhaltsamem DCM-Progress kann eine Herztransplantation als Ultima Ratio indiziert sein (Merlo et al. 2014b).

3.7 Prognose

Derzeit existieren kaum Daten zur Prognose und Risikostratifizierung der DCM (Karatolios et al. 2016). Durch eine frühe Diagnosestellung, eine evidenzbasierte Therapie und eine strukturierte Nachbetreuung der Patienten wurde die Mortalität in den vergangenen 30 Jahren deutlich gesenkt (Merlo et al. 2014b; Kubo et al. 2008; Merlo et al. 2014a; Castelli et al. 2013).

In einer Studie betrug die Inzidenz kardialer Arrhythmien 2 % pro Jahr und die transplantationsfreie Zeit nach acht Jahren 85 %. Die Inzidenz des plötzlichen Herztodes lag bei jährlich 0,5 % (Merlo et al. 2014b). Ältere Studien beschreiben 1-Jahres-Überlebensraten bei Patienten mit symptomatischer HF und DCM von 25 % und 5-Jahres-Überlebensraten von 50 % (Dec und Fuster 1994; Diaz et al. 1987; Yancy et al. 2013; Levy et al. 2002). 70 % der Patienten verstarben an einem Pumpversagen des Myokards und 30 % an einem plötzlichen Herztod (Luk et al. 2009; Grogan et al. 1995). Als gemeinsame Endstrecke verschiedener pathophysiologischer Vorgänge mündet die DCM in 10 % der Fälle in eine HF (Bielecka-Dabrowa et al. 2013). In 25–33 % der Fälle erholt sich die LVEF der Patienten vollständig (Moon et al. 2016; McNamara et al. 2011; Yancy et al. 2013). Bei 30–70 % der Patienten findet eine Teilerholung der LVEF statt (McNamara et al. 2011; McNamara et al. 2001; Steimle et al. 1994; Binkley et al. 2008; Codd et al. 1989). Patienten mit länger als drei Monate bestehenden Symptomen und akut dekompensierter HF (ADHF) besitzen eine schlechtere Chance auf Erholung der LVEF (Yancy et al. 2013). Die variable Überlebensrate bei Kindern und Jugendlichen wird mit 70 % nach zwei Jahren, 64 % nach fünf Jahren und 52 % nach 11,5 Jahren angegeben. Die höchste Sterblichkeit findet sich bei Kindern und Jugendlichen bis zu sechs Monate nach der Erstmanifestation (EM) (Lewis und Chabot 1991). Andere Quellen geben die Sterblichkeit nach zwei Jahren mit 50 % und nach fünf Jahren mit 34 % an (Taliencio et al. 1985). Es gibt Hinweise darauf, dass die Krankheit bei Patienten mit einer

langsamen LVEF-Normalisierung durch eine optimale HF- oder eine CRT-Therapie nicht vollständig ausheilt. Bei diesen Patienten kann sich im weiteren Langzeitverlauf die LVEF trotz optimaler Therapie wieder verschlechtern. Diese Patienten besitzen ein höheres arrhythmisches Potential (Merlo et al. 2014a).

4. Kardiales Remodelling / Fibroneogenese / extrazelluläre Matrix

Das ventrikuläre Remodelling beschreibt strukturelle Veränderungen des linken Ventrikels durch chronische Veränderungen im Füllungszustand. Drei Mechanismen spielen eine Rolle (s. Abb.2):

- **Konzentrisches Remodelling:** die Druckbelastung führt zur Wandverdickung der Kardiomyozyten,
- **exzentrische Hypertrophie:** Volumenüberlastung führt zu einer Überdehnung der Kardiomyozyten,
- **Myokardinfarkt:** überdehnte und dilatierte Infarktzone erhöhen das linksventrikuläre Volumen und führen zu einer kombinierten Druck- und Volumenbelastung des umgebenden Myokards.

Initial kommt es durch einen unphysiologischen Reiz (z. B. Volumen- oder Drucküberlastung, myokardiale Ischämie) zu einer Hypertrophie der Kardiomyozyten und gleichzeitiger Aktivierung des neurohormonellen Systems mit einer erhöhten Zytokin-Aktivierung. Im weiteren Verlauf dilatiert das Ventrikelmyokard (Swynghedauw 2006; Unverferth et al. 1986; Weber und Brilla 1991), das aus den Hauptkomponenten Kardiomyozyten mit ihrem kontraktilem Apparat und der von den Zellen gebildete ECM (6 % der Myokardmasse) besteht. Die ECM bettet die Kardiomyozyten ein, ernährt sie und spielt bei der Immunabwehr eine Rolle. Sie enthält Proteine (z. B. Kollagene, Elastin, nichtkollagene Glykoproteine, Proteoglykane), Kohlenhydrate und Flüssigkeit. Auch kardiale Nerven und Gefäße liegen in der ECM (Weber 1989). Von den 20 existierenden Kollagentypen sind im Myokard vor allem Kollagen Typ I und III vertreten. Das Kollagen Typ I (ca. 80 % des Kollagens) ist steifer als das Kollagen Typ III (ca. 10 % des Kollagens im Myokard) (Marjaniowski et al. 1995; Pauschinger et al. 1999; Pauschinger et al. 2002; Weber 1989).

Kollagene werden als Prokollagen von myokardialen Fibroblasten in die ECM sezerniert und von Kollagenasen in Kollagene gespalten. Die Kollagenmoleküle lagern sich zu Kollagenfibrillen zusammen und vernetzen sich miteinander, wodurch sich die Stabilität erhöht (Prockop und Kivirikko 1995). Die Kollagenfibrillen bilden ein Gerüst um die Kardiomyozyten, die durch Verkürzung die Kraft auf das Myokard übertragen und damit die Pumpleistung des Myokards ermöglichen (Prockop und Kivirikko 1995). Die Kollagene des Myokards bilden auch die Herzklappen, die Chorda tendinae sowie das interstitielle und paravaskuläre Kollagennetzwerk (Gunja-Smith et al. 1996). Die Synthese und Degradation der ECM-Bestandteile erfolgt über verschiedene Isoformen

von ECM-Metalloproteasen (MMP) und deren Inhibitoren (Tissue Inhibitors of Metalloproteases, TIMP), die von den kardialen Fibroblasten exprimiert werden (Ohuchi et al. 1997). Diese Proteine sorgen für ein Gleichgewicht zwischen Ab- und Aufbau der Matrixproteine und spielen eine Rolle bei der Kollagenolyse (JENSEN und HOST 1997). Im Endstadium der DCM bewirkt ein erhöhtes Kollagen Typ I/Typ III-Verhältnis eine Versteifung des Myokards (Marrijanowski et al. 1995; Pauschinger et al. 1999). Der interstitielle Matrixraum vergrößert sich durch eine diffuse interstitielle Fibrose und durch den post-nekrotischen Umbau der ECM mit fibrotischem Material (Weber 1989). Eine mögliche Folge entzündlicher Prozesse sind myokardiale Ödeme. Neben der Fibroblastenaktivierung verursacht auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System myokardiale Kollagenablagerungen (Unverferth et al. 1986). Aldosteron wird vor allem von der Nebennierenrinde, in kleineren Mengen aber auch lokal in den Vorhöfen und Ventrikeln produziert und bei einer Hyponatriämie, Hypotonie oder einer myokardialen Ischämie ausgeschüttet (Brilla et al. 1990). Aldosteron und Angiotensin II (AT II) spielen eine Rolle bei der myokardialen Fibrose (s. Abb. 2). Bei Ratten führte eine dauerhafte Aldosteron-Infusion zu einer Fibrose, wobei nicht klar ist, ob es sich um einen direkten oder indirekten Effekt von Aldosteron handelt (Brilla et al. 1990). Bei der Gabe des Aldosteron-Antagonisten Spironolacton in subhypertensiver Dosis blieb die Fibrose aus (Young et al. 1995; Robert et al. 1994).

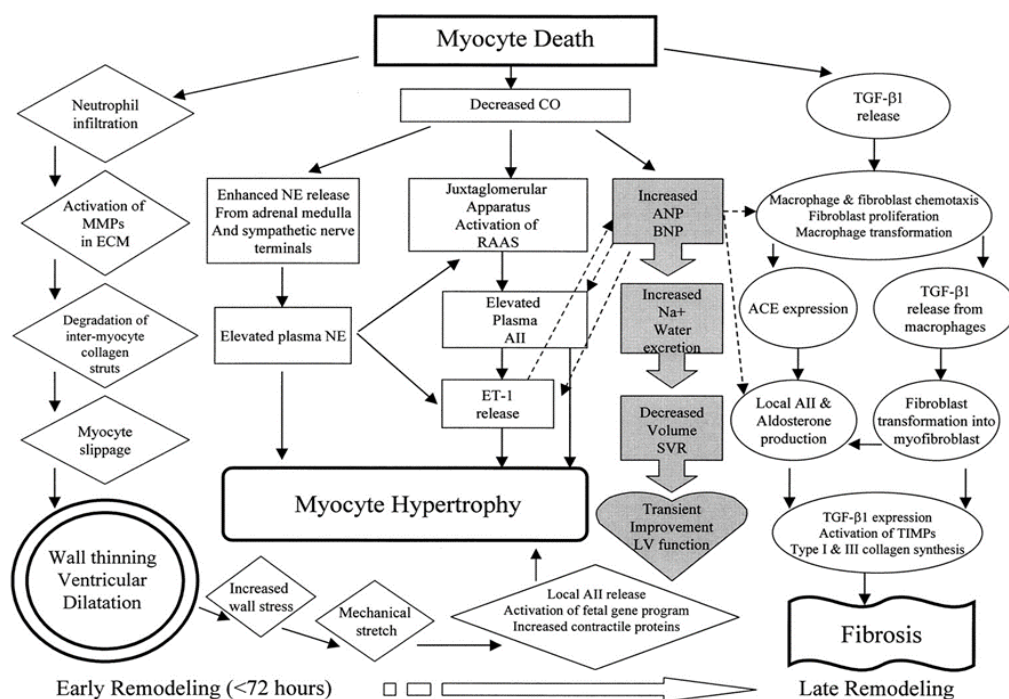


Abbildung 2: Mechanismus des kardialen Remodellings

Diagrammatic representation of the many factors involved in the pathophysiology of ventricular Remodelling. ECM indicates extracellular matrix; RAAS, renin-angiotensin-aldosterone system; CO, cardiac output; SVR, systemic vascular resistance; LV, left ventricular; and AII, angiotensin II (Sutton, M. G. St. J. und Sharpe 2000). Mit freundlicher Genehmigung der Wolters Kluwer Health Inc.

Rolle der Zytokine bei der Fibrogenese

Beim Progress der HF spielt die Überexpression von Zytokinen (z. B. Tumor-Nekrosefaktor alpha (TNF- α)) oder Peptid Growth Factor (PGF) oder lokale Faktoren bei Volumenüberschuss (z. B. Angiotensin II, Endothelin, natriuretische Peptide) eine Rolle.

Zytokine sind Proteine, die z. B. Immunzellen zu einem Entzündungsort locken. Sie stimulieren die Zellproliferation und -differenzierung (Torre-Amione 2005) und werden u. a. von Makrophagen, B- und T-Lymphozyten und Fibroblasten gebildet. Zytokine können sowohl auto- als auch parakrin wirken und Schäden am Herz- und Gefäßsystem verursachen (Wrigley et al. 2011; Mann und Bristow 2005).

Verschiedene Zytokine (z. B. IL-6, TNF- α) können HF-Symptome auslösen. Eine Zytokin-Inhibition resultiert dagegen in einer Besserung der HF (Wrigley et al. 2011; Mann und Bristow 2005).

Eine Entzündung gehört zu den frühen Prozessen im Rahmen einer kardialen Stresssituation (z. B. Volumen- oder Drucküberlastung). Dabei steigen die Spiegel endothelialer, vaskulärer und interzellulärer Adhäsionsmoleküle und es werden vermehrt inflammatorische Zytokine und Chemokine freigesetzt. Diese wiederum rekrutieren aktivierte Entzündungszellen (z. B. Monozyten) aus dem Blutkreislauf. Monozyten differenzieren zu Makrophagen, die die Entzündung, Gewebeverletzung und Myokardfibrose fördern (Passino et al. 2015; Wrigley et al. 2011).

Zytokin-Level (z. B. TNF- α , lösliche Typ-1- und -2 TNF-Rezeptoren, und Glykoprotein-130 (gp130, Bestandteil des IL-6-Rezeptors) korrelieren mit der NYHA-Klasse, der Krankheitsschwere und der Mortalität bei chronischer HF (Hartupee und Mann 2013; Bozkurt et al. 2010; Rauchhaus et al. 2000).

Makrophagen sezernieren auch Gal-3, das die Proliferation von Fibroblasten, Kollagenablagerungen und eine ventrikuläre Dysfunktion fördert (Passino et al. 2015; Sharma et al. 2004; Henderson et al. 2006).

5. Biomarker

Biomarker sind körpereigene Substanzen (z. B. Enzyme, Hormone), die beispielsweise myokardialen Stress und myokardiale Schäden anzeigen. Idealerweise sollen Biomarker Informationen über die Risikostratifikation, Diagnose und Prognose einer Erkrankung geben oder als Verlaufsparemeter dienen, um den Therapieerfolg zu kontrollieren. Um diesen Aufgaben gerecht zu werden, müssen Biomarker im Idealfall folgende Kriterien erfüllen (Braunwald 2008; Morrow und Lemos 2007):

- zuverlässige, wiederholbare, kostengünstige und schnelle Messbarkeit,
- Lieferung von Informationen, die nicht durch andere Methoden ermittelt wurden,
- Werte haben Auswirkungen auf die Therapieplanung,
- hohe Spezifität / Sensitivität.

Zahlreiche Studien/Reviews beschreiben die Rolle von Biomarkern im Rahmen der HF (Bielecka-Dabrowa et al. 2013; Bielecka-Dabrowa et al. 2008; Boer et al. 2011; Braunwald 2008). Folgende Biomarker werden im Zusammenhang mit HF diskutiert: Brain natriuretic peptide (BNP), NT-proBNP, kardiale Troponine (cTn) T und I (cTnT, cTnI), Gal-3 und soluble ST2 (sST2; Mitglied der Interleukin (IL-1)-Rezeptor-Familie. In den europäischen Leitlinien werden bisher NT-proBNP, BNP sowie die cTnT und cTnI empfohlen (Yancy et al. 2013; Ponikowski et al. 2016; McMurray et al. 2012). Über den Stellenwert von Biomarkern in der DCM-Primärdiagnostik gibt es bisher kaum Informationen (Bielecka-Dabrowa et al. 2013; Kantor et al. 2011). Biomarker könnten wertvolle Informationen zur Diagnostik und Prognose der DCM liefern. Im Rahmen der DCM ist das frühe Erkennen des Remodellings für eine gezielte Therapie wichtig. Zusätzlich könnten Biomarker Hochrisiko-Patienten frühzeitig – im Idealfall vor Beginn der Symptomatik – diagnostizieren (Kantor et al. 2011).

40 % der mit HF-Symptomen in ein Krankenhaus eingelieferten Patienten sterben im ersten Jahr nach der Erstmanifestation (EM) oder werden innerhalb eines Jahres erneut ins Krankenhaus aufgenommen (Bielecka-Dabrowa et al. 2013). Die HF-Prävalenz beträgt ca. 2 %; bei über 70-jährigen Patienten kann sie auf >10 % ansteigen (Mozaffarian et al. 2016). Eine frühzeitige Diagnose und die Verhinderung des Progresses der DCM in eine HF sind wichtige Ziele beim Einsatz von Biomarkern (Bielecka-Dabrowa et al. 2013). Die im Blut oder im Urin vorkommenden Biomarker lassen sich in acht Kategorien einteilen (Braunwald 2008):

- inflammatorische Marker
- Marker für oxidativen Stress
- Marker für das Remodelling der extrazellulären Matrix (ECM)
- Neurohormone
- Marker für eine Myozytenschädigung
- Marker für Myozytenstress
- andere Biomarker: Chromogranin, Osteoprotegerin, Adiponectin, Growth differentiation factor (GDF)-15
- Fibrose-Marker: Galectin-3 (Gal-3)

5.1 Galectin-3

Gal-3 ist ein β -Galactosid bindendes Lektin. In Säugetieren wurden bisher 15 Galectine identifiziert. Mit seiner Carbohydrat recognition binding domain bindet Gal-3 spezifisch an β -Galactoside. Es ist primär im Zytoplasma und teilweise im Nukleus verschiedener Zelltypen lokalisiert. Gal-3 wird von Makrophagen in den Extrazellularraum sezerniert, wo es inaktive Fibroblasten aktiviert (Sharma et al. 2004; Henderson et al. 2006). Es kann aber auch von Eosinophilen, Neutrophilen und Mastzellen ausgeschüttet werden (Hughes 1997). Man findet Gal-3 in verschiedenen Geweben wie Lunge, Milz, Leber, Magen, Darm, Nebennieren, Uterus sowie Ovarien und weniger stark in Nieren, Herz, Gehirn, Pankreas und Leber (Kim et al. 2007).

Aufgrund seiner Struktur, bestehend aus einer Carbohydrat-Recognition- und einer Kollagen-like Domäne, kann Gal-3 mit verschiedenen ECM-Bestandteilen (z. B. Kohlenhydrate, Zelloberflächenrezeptoren (Makrophagen) und extrazellulären Rezeptoren (Typ-IV-Kollagen) interagieren (Rosenberg et al. 1991). Hauptsächlich bindet Gal-3 an glykosilierte Proteine der ECM (z. B. Laminin, Fibronectin, Tenascin). Durch die Interaktion mit ECM-Proteinen kann Gal-3 trotz des Fehlens eines Signalpeptids die Plasmamembran passieren (Ochieng et al. 2004).

Eine Gal-3-Erhöhung stimuliert die Ausschüttung verschiedener Mediatoren (z. B. Transforming Growth Factor (TGF)- β 1) und fördert die Proliferation von kardialen Fibroblasten, die Kollagenbildung und die ventrikuläre Dysfunktion. Die Gal-3-Konzentration ist nach der Aktivierung von Makrophagen um ein Vielfaches erhöht (Elliott et al. 1991; Sano et al. 2003). Bei Ratten führte eine Gal-3-Infusion in das Perikard zu einer Fibrose mit einem erhöhten Anteil an Kollagen Typ I (Sharma et al. 2004) und zu einer Fibroneogenese (Liu et al. 2009). Die Zugabe von Gal-3 zu

myokardialen Ratten-Fibroblasten erhöht dosisabhängig sowohl die Fibroblastenproliferation als auch die Kollagenproduktion (Sharma et al. 2004).

In Biopsien von Rattenherzen konnten vor der Entwicklung einer klinisch manifesten HF eine Hypertrophie und erhöhte Gal-3-Spiegel nachgewiesen werden (Sharma et al. 2004). Gal-3 spielt eine Rolle bei der Fibroblastenproliferation und dem ECM-Umsatz bei einer HF (Vergaro et al. 2015; Sharma et al. 2004).

Gal-3 ist ein unabhängiger Marker für eine myokardiale Fibrose (Vergaro et al. 2015) und Fibrose-assoziierte Erkrankungen wie die idiopathische Lungenfibrose, die Leberzirrhose und die chronische Pankreatitis (Henderson et al. 2006; Nishi et al. 2007; Wang et al. 2000). Gal-3 spielt eine Rolle beim kardialen Remodelling und bei der Fibrozytogenese (Boer et al. 2009).

Die AHA empfiehlt in ihren aktuellen Leitlinien zur HF-Therapie Gal-3 als prognostischen Parameter. Die aktuellen europäischen Leitlinien zur HF-Therapie der HF beinhalten dagegen lediglich eine IIb-Empfehlung, da die Datenlage als nicht ausreichend erachtet wird (Yancy et al. 2013; Ponikowski et al. 2016). Verschiedene Studien identifizierten Gal-3 als geeigneten Biomarker für die Prognose und Risikostratifikation der HF (Boer et al. 2009; Lok et al. 2013; Motiwala et al. 2013; van Kimmenade et al. 2006; Boer et al. 2011; Carrasco-Sánchez et al. 2013). In einer gepoolten Analyse dreier Studien (PRIDE (ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department), COACH (Co-ordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure) und Maryland-Studie) waren die Gal-3-Spiegel der Patienten, die später rehospitalisiert werden mussten, signifikant erhöht (Meijers et al. 2014).

Eine Fibrose und Narbenbildung sind die physiologischen Reaktionen des Körpers auf eine Verletzung. Fibroblasten, Myofibroblasten und Makrophagen spielen dabei eine zentrale Rolle. Die Fibrose bei der DCM entsteht durch eine fehlregulierte Kollagenproduktion und eine diffuse interstitielle und perivaskuläre Kollagenanreicherung. Die daraus resultierende Verschlechterung der Ventrikelfüllung und der Kontraktilität beeinträchtigt die myokardialen Funktionen. Patienten mit HF und einer histologisch nachgewiesenen Fibrose zeigen eine erhöhte Mortalität (Aoki et al. 2011).

Studien belegen den Nutzen von Gal-3 als prognostischen Parameter für ein sogenanntes „Left Ventricular Reverse Remodelling“ (LVRR) bei Patienten mit chronischer HF. NT-proBNP erwies sich dagegen als nicht geeignet (Lok et al. 2013). Zusätzlich konnte eine erhöhte Mortalität für die Patientengruppe mit chronischer HF gezeigt werden (Boer et al. 2011; Lok et al. 2013). Weiter war Gal-3 in Verbindung mit NT-proBNP besser in der Lage, die Mortalität vorherzusagen, als die beiden Marker für sich alleine (van Kimmenade et al. 2006).

5.2 Myozytenstress-Marker: Natriuretische Peptide (NT-proBNP und BNP):

Bei BNP bzw. NT-proBNP handelt es sich um kardiale Peptidhormone. BNP wird hauptsächlich in den Vorhöfen (geringere Bildung in den Ventrikeln) und NT-proBNP wird im linken Ventrikel gebildet. Auslöser für die BNP-/NT-proBNP-Freisetzung ist die Dehnung des Myokards bei hämodynamischer Überlastung des Herzens, z. B. bei Herzinsuffizienz. Das BNP wirkt vasodilatatorisch und hemmt das aktivierte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), das für den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt des Körpers zuständig ist und dadurch Einfluss auf den Blutdruck nimmt. Weiterhin besitzt BNP einen diuretischen Effekt. Das NT-proBNP ist das biologisch inaktive Singalpeptid, das in äquimolarer Menge produziert wird. Es bleibt länger in der Blutprobe stabil und eignet sich deswegen besser zur Messung aussagekräftigerer Werte.

5.3 Inflammatorische Marker

Im Rahmen der HF kommt es zu Entzündungsreaktionen (Torre-Amione 2005) mit einem Anstieg inflammatorischer Zytokine (z. B. IL-1, IL-6, IL-18 und TNF- α) sowie des CRP. CRP ist ein Protein, das in der Leber gebildet und ins Blut abgegeben wird. CRP gehört zu den Akute-Phase-Proteinen, das sind Eiweiße im Blut, deren Blutkonzentrationen im Rahmen entzündlicher Erkrankungen ansteigen. Den stärksten Stimulus der Akute-Phase-Reaktion bilden dabei bakterielle Infektionen.

IL-6 gehört zu den Interleukinen, durch die Entzündungsreaktion des Organismus reguliert werden. IL-6 kommt durch die Art seiner komplexen Regelung und Funktionen in den Kaskaden der anderen Zytokine und Zellen u. a. eine Schlüsselstellung im Übergang von Mechanismen der angeborenen Immunität hin zu Mechanismen der erworbenen Immunität zu. IL-6 und sein Membranrezeptorkomplex sind prognostische Marker für die Morbidität und Mortalität bei Patienten mit HF oder Myokardinfarkt (Fischer und Hilfiker-Kleiner 2008; Gabriel et al. 2004). DCM-Patienten zeigen eine erhöhte Expression von TNF- α und IL-6 (Buzas et al. 2004). Erhöhte TNF- α -Werte gehen mit einer erhöhten 1-Jahres-Mortalität, unabhängig von der LVEF einher (Dunlay et al. 2008).

5.4 Myokardnekrosemarker-Kardiale Troponine (cTn)

cTn sind spezielle, vom Myokard exprimierte Marker, die in verschiedenen Formen (cTnT, cTnI) vorkommen. Die cTn-Freisetzung ist mit der Anwesenheit und Ausdehnung einer myokardialen Nekrose oder Fibrose assoziiert. Bei HF-Patienten ohne myokardiale Ischämie wurde in 25–45 % der Fälle eine cTn-Erhöhung gefunden (Takashio et al. 2014). Bisher wurde das cTnT gemessen, um einen Myokardschaden zu detektieren. Aktuell wird in vielen Kliniken das high-sensitive (hs) TnT gemessen, welches im Bereich der niedrig erhöhten cTnT-Werte erheblich sensitiver ist als das bisher gemessene cTnT (Schofer et al. 2014). Von den bislang untersuchten Biomarkern des Matrix-Remodellings bzw. der Fibrose konnte sich bisher keiner für die DCM-Prognose etablieren.

6. Zielsetzung und Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob die primäre Diagnostik frühe Aussagen über eine mögliche Erholung der Patienten erlaubt. Der Fokus lag dabei auf Parametern, die üblicherweise bei der Erstdiagnose erhoben werden. Es wurden folgende Parameter erhoben:

- **patientenbezogene Parameter:** Alter, Geschlecht, Zeit bis zur ED, BMI, NYHA-Stadium, Medikation bei Entlassung
- **Fibrosemarker:** Biomarker Galectin-3 (Gal-3).
- **Laborwerte:** CRP, NT-proBNP, hsTnT, glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
- **Herzfunktionsparameter:** LVEF bei ED und beim FU; rechtsventrikulärer systolischer Druck (RVSD), rechtsventrikuläre Funktion (RVF), linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD)
- **Vorerkrankungen:** aHT, systolischer Blutdruck, ADHF
- **Parameter der apparativen Untersuchungen:** EKG, QRS-Breite, Vorhandensein eines LSB, HRS, LGE im MRT
- **CRT-Implantation**

Gal-3 ist ein gut untersuchter Biomarker bei der chronischen HF (Lok et al. 2013). Es wurde von der amerikanischen Food and Drug-Administration (FDA) als Biomarker zur Risikostratifikation bei der HF zugelassen. Gal-3 spielt eine Rolle bei der Fibrogenese, bei Entzündungen, immunvermittelten Erkrankungen sowie in der Tumorgenese (Danguy 2002). Da die DCM häufig das klinische Syndrom einer HF nach sich zieht, ist es möglich, dass Gal-3 auch bei der DCM eine prognostische Rolle spielen könnte. In der hier vorliegenden Untersuchung waren 110 Patienten eingeschlossen worden. Diesen Patienten wurden zum Zeitpunkt der ED eine Blutprobe zur Messung verschiedener Laborparameter (u. a. Gal-3, CRP, Nt-proBNP, hsTnT, GFR) entnommen. 80 Patienten davon konnten zur ED und nach einem Follow-up (FU) von mindestens 10 Monaten echokardiographisch untersucht und hinsichtlich ihrer Erholung der Herzfunktion (LVEF) bewertet werden.

7. Patienten, Material und Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine pro- und retrospektive Beobachtungsstudie mit Messung der LVEF mittels Echokardiographie zum Zeitpunkt der ED (Einschluss in die Studie) und mindestens zehn Monate (Median: 14 Monate) später. Dabei wurde die prognostische Aussagekraft der Primärdiagnostik und des neuen Biomarkers Gal-3 für die Erholung der LVEF untersucht.

7.1 Patientenkollektiv

Insgesamt waren 110 Patienten im Alter über 18 Jahre mit einer diagnostizierten DCM nach erfolgter Einwilligungserklärung in die Studie eingeschlossen. Dabei galten folgende Einschlusskriterien:

- LVEF ≤ 45 %
- ED ≤ 3 Monate
- Ausschluss einer KHK als Ursache für die Symptome
- maximal geringgradige Klappenvitien $\leq \text{II}^\circ$
- bekannte Ursache der DCM (z. B. Speichererkrankungen, Muskeldystrophien)

Prospektiv waren 68 Patienten im Zeitraum von Juni 2012 bis Dezember 2013 eingeschlossen. Zusätzlich wurden retrospektiv 42 Patienten mit eingefrorenen Blutproben der Jahre 2009–2011 aus der klinikeigenen Forschungsdatenbank eingeschlossen, bei denen eine Einwilligungserklärung vorlag.

Die Auswahl der prospektiv eingeschlossenen Patienten (n=68) erfolgte zufällig, indem konsekutiv stationär behandelte Patienten bei ED einer nicht-ischämischen Kardiomyopathie eingeschlossen wurden. Die Patienten kamen entweder mit dem Rettungsdienst wegen kardialer Beschwerden (z. B. Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS)) oder von anderen Kliniken oder niedergelassenen Kardiologen zur weiteren Diagnostik (z. B. bei Verdacht auf ein ACS, ADHF, Ausschluss eines ACS per LHK, pectanginösen Beschwerden). Zudem war bei den Patienten in der Echokardiographie die Dilatation eines oder beider Ventrikel aufgefallen.

Eine FU-Echokardiographie wurde bei allen Patienten nach zwölf Monaten angestrebt, als Mindestabstand galten zehn Monate nach der ED. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden entweder in der Kerckhoff-Klinik oder bei ihrem niedergelassenen Kardiologen erneut echokardiographisch untersucht. Diese Befunde wurden von den Patienten selber oder, nach Zustimmung durch die Patienten, per Fax

oder Post angefordert. Ausgewertet wurden die EF (FU-LVEF). Abbildung 3 stellt in einem Flussdiagramm den Verlauf der Studie dar. Schlussendlich konnten die Daten von 80 Patienten ausgewertet werden.

7.2 Flow-Diagramm

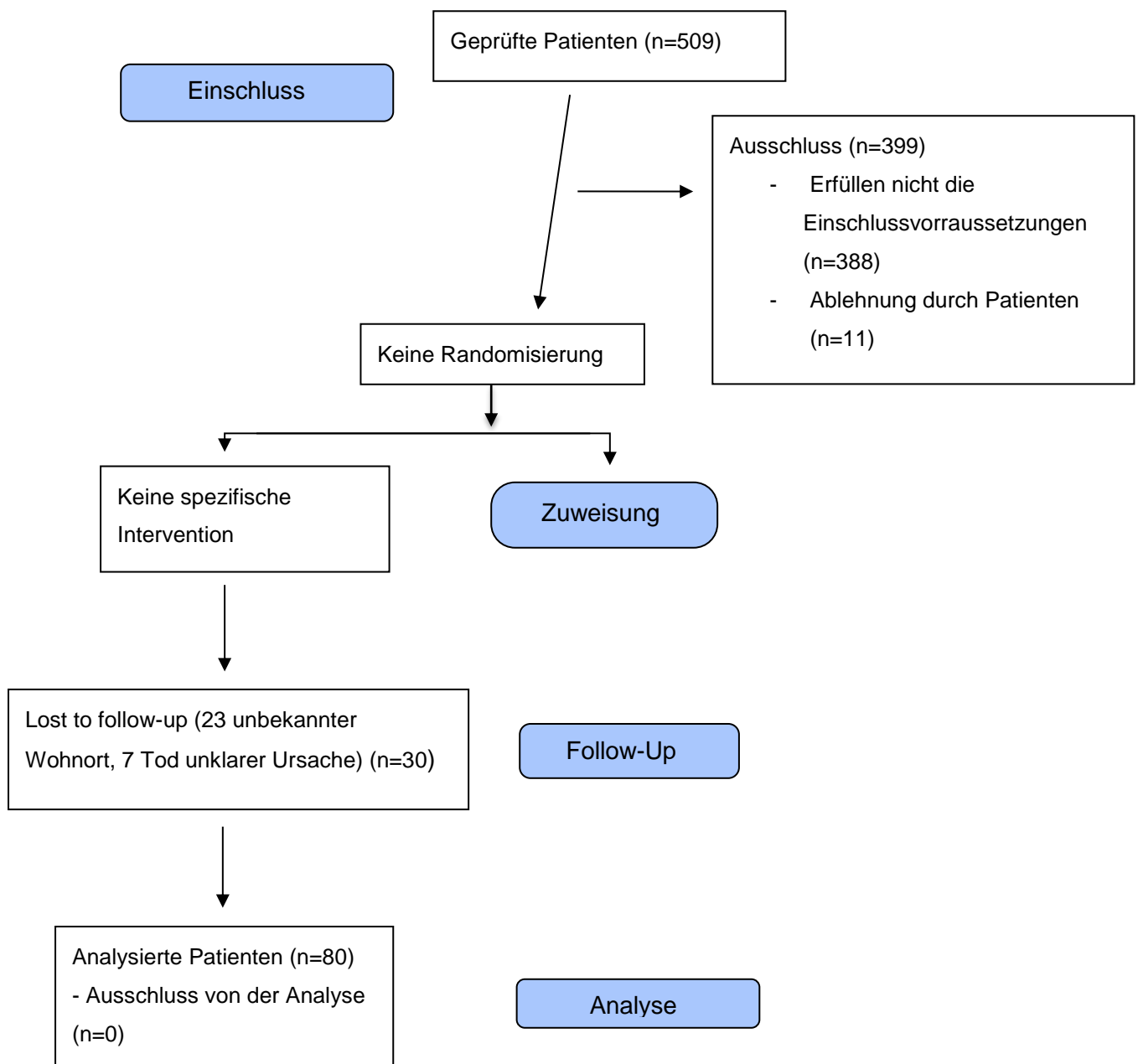


Abbildung 3: Flussdiagramm des Studiendesigns

7.3 Charakteristika des Patientenkollektivs

Tabelle 1: Charakteristika des Patientenkollektivs; IQR= Interquartilabstand

	Daten
	(n=80)
Männlich, n (%)	55 (69)
Body-Mass-Index (BMI), kg/m ² (IQR)	28,2 (25,1–32)
Anamnestisch arterielle Hypertonie (aHT), n (%)	48 (60)
Systolischer Blutdruck bei Erstdiagnose, mmHg (IQR)	120 (110–130)
Errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), ml/min/m ² (IQR)	80 (67–103)
New York Heart Association (NYHA) Stadium II/III, n (%)	58 (72,5)
New York Heart Association (NYHA) Stadium IV, n (%)	16 (20)
Alter, Jahre (IQR)	53 (48–64,25)
N-terminales pro brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP), pg/ml (IQR)	1977,5 (817,05–5586,5)
Galectin-3, ng/ml (IQR)	16,4 (12,1–22,7)
Hochsensitives Troponin-T (hsTnT)-Erhöhung, n (%)	26 (32,5)
C-reaktives Protein (CRP), mg/dl (IQR)	0,4 (0,2–1,2)
linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Erstdiagnose (ED-LVEF), % (IQR)	25 (25–30)
Follow-up (FU) Monate, (IQR)	14 (12–16)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Follow-up (FU-LVEF), % (IQR)	40 (30–50)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Follow-up (FU-LVEF) >50 %, n (%)	22 (27,5)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Follow-up (FU-LVEF) >50 %/ Δ EF ≥ 10 %, n (%)	52 (65)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Follow-up (FU-LVEF) <35 %, n (%)	24 (30)
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser bei Erstdiagnose (ED-LVEDD), mm (IQR)	65 (59–69)
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser im Follow-up (FU-LVEDD), mm (IQR)	57 (54–64)
Differenz linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (ΔLVEDD), mm (IQR)	4 (12-1)
Late Gadolinium Enhancement (LGE) im MRT, n (%)	45 (56)
Rechtsventrikuläre Funktion (RVF) reduziert, n (%)	25 (31)
Linksschenkelblock (LSB), n (%)	13 (16)
QRS-Breite, ms (IQR)	101 (94-118)
Vorhofflimmern, n (%)	11 (14)
Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), n (%)	7 (9)
Tod, n (%)	3 (4)

7.4 Charakteristika des Patientenkollektivs mit einer FU-LVEF <35 % oder einer FU-LVEF ≥35 %

Tabelle 2: Patientencharakteristika für Patienten mit einer FU-LVEF < 35 % und ≥35 %

	FU-LVEF <35 %	FU-LVEF ≥ 35 %
Männlich, n	28	27
Body-Mass-Index (BMI), kg/m ² (Mittelwert)	18	37
Anamnestisch arterielle Hypertonie (aHT), n= 48	25	23
Systolischer Blutdruck bei Erstdiagnose, mmHg (SD)	119 (±19,9)	124 (±15,5)
Errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), ml/min/m ² (SD)	93,1 (±39,1)	75,8 (±29,3)
New York Heart Association (NYHA) Stadium II/III, n	28	36
New York Heart Association (NYHA) Stadium IV, n	5	3
Alter, Jahre (Median)	57,2 (58)	53,6 (53)
N-terminales pro brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP), pg/ml (SD)	4629,9 (6219,2)	2748,9 (3279,5)
Galectin-3, ng/ml (SD)	21,8 (±18,3)	17,3 (±14,4)
Hochsensitives Troponin-T (hsTnT)-Erhöhung, n (%)	14 (17,5)	12 (15)
C-reaktives Protein (CRP), mg/dl (SD)	1,7 (1,5)	1,1 (0,8)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Erstdiagnose (ED-LVEF), % (SD)	21,7 (±5,7)	26,4 (±7,9)
Follow-up (FU) Monate, Mittelwert (SD)	15,2 (±4,2)	14,7 (±4,2)
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser bei Erstdiagnose (ED-LVEDD), mm (SD)	65,8 (±9,2)	63,1 (±6,6)
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser im Follow-up (FU-LVEDD), mm (SD)	61,6 (±7,9)	55,8 (±6,2)
Differenz linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser FU-ED (ΔLVEDD), mm (SD)	-4,7 (±9,1)	-7,1 (±8,1)
Late Gadolinium Enhancement (LGE) im MRT, n (%)	23 (29)	22 (28)
Rechtsventrikuläre Funktion (RVF) reduziert, n (%)	14 (18)	11 (14)
Linksschenkelblock (LSB), n (%)	7 (9)	6 (8)
QRS-Breite, ms (SD)	113,7 (28,4)	109,4 (25,8)
Vorhofflimmern, n (%)	4 (5)	7 (8,8)
Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), n (%)	3 (4)	4 (5)
Tod, n (%)	2 (3)	1 (1)

7.5 Charakteristika des Patientenkollektivs mit einer FU-LVEF < 50 % oder einer FU-LVEF ≥50 %

Tabelle 3: Patientencharakteristika für Patienten mit einer FU-LVEF < 50 % oder einer FU-LVEF ≥50 %

	FU-LVEF <50 %	FU-LVEF ≥50 %
Männlich, n	40	15
Body-Mass-Index (BMI), kg/m ² Mittelwert	29,4	27,9
Anamnestisch arterielle Hypertonie (aHT), n =48	37	11
Systolischer Blutdruck bei Erstdiagnose, mmHg (SD)	122 (±18,4)	122,7 (±16,3)
Errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), ml/min/m ² (ISD)	83,3 (±37,2)	85,5 (±31,2)
New York Heart Association (NYHA) Stadium II/III, n	46	17
New York Heart Association (NYHA) Stadium IV, n	7	1
Alter, Jahre (Median)	55,7 (57,5)	54,1 (52)
N-terminales pro brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP), pg/ml (SD)	3955,7 (5430,1)	2866,3 (3494,3)
Galectin-3, ng/ml (SD)	19,7 (±12,2)	18,9 (±13,6)
Hochsensitives Troponin-T (hsTnT)-Erhöhung, n (%)	21 (26)	5 (6)
C-reaktives Protein (CRP), mg/dl (SD)	1,4 (±2,8)	1,6 (±2,8)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Erstdiagnose (ED-LVEF), % (SD)	23,5 (±7,3)	26,1 (±7,5)
Follow-up (FU) Monate, (SD)	14,9 (±3,7)	15,2 (±5,2)
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser bei Erstdiagnose (ED-LVEDD), mm (SD)	65,2 (±8,6)	62,5 (±6,2)
Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser im Follow-up (FU-LVEDD), mm (SD)	59,6 (±7,7)	54,9 (±5,9)
Differenz linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (FU-ED) (ΔLVEDD), mm (SD)	-5,6 (±8,8)	-7,1 (±8,4)
Late Gadolinium Enhancement (LGE) im MRT, n (%)	34 (43)	11 (14)
Rechtsventrikuläre Funktion (RVF) reduziert, n (%)	21 (26)	4 (5)
Linksschenkelblock (LSB), n (%)	10 (13)	3 (4)
QRS-Breite, ms (SD)	112,3 (±27,4)	109,4 (±26,3)
Vorhofflimmern, n (%)	8 (10)	3 (3,75)
Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), n (%)	5 (6,3)	2 (2,5)
Tod, n (%)	2 (3)	1 (1)

7.6 Geschlechterabhängigkeit für die Charakteristika des Patientenkollektivs mit einer FU-LVEF <35 % oder einer FU-LVEF ≥35 %

Tabelle 4: Geschlechterabhängigkeit der Patientencharakteristika für Patienten mit einer FU-LVEF ≥/ <35 %

	FU- LVEF < 35%	FU- LVEF < 35%	FU- LVEF ≥35	FU- LVEF ≥ 35%
	Männl.	Weibl.	Männl.	Weibl.
Body-Mass-Index (BMI), kg/m ² (Mittelwert)	30,5	32,7	28,3	27,7
Anamnestisch arterielle Hypertonie (aHT), n= 48	13	4	31	9
Systolischer Blutdruck bei Erstdiagnose mmHg; Mittelwert (±SD)	129,4 (11,5)	108,3 (14,7)	121,4 (20,3)	121,6 (16,1)
Errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR), ml/min/m ² Mittelwert(±SD)	76,3 (29,4)	70,1 (41,0)	84,6 (29,2)	98,2 (47,6)
New York Heart Association (NYHA) Stadium II/III, n	14	5	29	16
New York Heart Association (NYHA) Stadium IV, n	1	1	4	2
Alter, Jahre; Median	55,5	54,5	52	58
N-terminales pro brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP), pg/ml, Mittelwert (±SD)	6925,4 (8684)	3360,5 (2976)	2588 (3129)	3040,8 (2876)
Galectin 3, ng/ml Mittelwert (±SD)	23,1 (15,4)	25,1 (16)	17,2 (11,1)	18,8 (±10,6)
Hochsensitives Troponin-T (hs-TnT) Erhöhung, n (%)	5 (6,25)	1 (1,25)	20 (25)	4 (5)
C-reaktives Protein (CRP), mg/dl, Mittelwert (±SD)	2,8 (4,5)	0,55 (0,3)	0,97 (1,7)	1,15 (2,2)
linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Erstdiagnose (ED-LVEF),% Mittelwert(±SD)	21,7 (6)	25,8 (5,2)	24,7 (7,4)	23,3 (7,9)
Follow-up (FU) Monate, Mittelwert (±SD)	15,2 (4,6)	14,7 (3)	15,4 (4,5)	14,2 (3,3)
linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser Erstdiagnose (ED-LVEDD), mm; Mittelwert (±SD)	67 (8,6)	64,2 (7)	65,5 (7,2)	25,8 (8,9)
linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser im Follow-up (FU-LVEDD), mm; Mittelwert (±SD)	62,7 (7,6)	61,2 (10,1)	57,4 (6,8)	54,3 (5,4)
Differenz linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser FU-ED (ΔLVEDD), mm; Mittelwert (±SD)	-3,9 (6,3)	-1,2 (8,2)	-8,6 (9,1)	-5 (9,4)
Late Gadolinium Enhancement (LGE) im MRT, n (%)	11 (13,8)	2 (2,5)	32 (40)	12 (15)
Rechtsventrikuläre Funktion (RVF) reduziert, n (%)	8 (10)	2 (2,5)	15 (18,8)	3 (3,75)
Linksschenkelblock (LSB), n (%)	2 (2,5)	1 (1,25)	10 (12,5)	5 (6,25)
QRS-Breite, ms; Mittelwert (±SD)	108,8 (23,2)	108,7 (29,4)	112,3 (29)	113,1 (27,3)
Vorhofflimmern, n (%)	3 (3,75)	1 (1,25)	7 (8,75)	2 (2,5)
Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), n (%)	1 (1,25)	1 (1,25)	5 (6,25)	2 (2,5)
Tod, n (%)	1 (1,25)	0	2 (2,5)	0

7.7 Ethikvotum / Einwilligungserklärung

Der positive Beschluss der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen vom 20.06.2011 lag vor (FF 88/2010). Alle Patienten haben eine Einwilligungserklärung zur Verwahrung und Nutzung der Daten und der entnommenen Blutproben zu Studienzwecken unterschrieben.

7.8 Körperliche Untersuchung / Anamnese

Alle Patienten wurden körperlich untersucht. Zusätzlich wurde eine ausführliche Anamnese bezüglich körperlicher Symptome (z. B. Schwindel, Nykturie, Angina pectoris, Beinödeme, Ruhe- oder Belastungsdyspnoe) und deren Dauer erhoben. Weiter wurden die Größe, das Alter, der Body-Mass-Index (BMI) (s. Tab. 6), das NYHA-Stadium (s. Tab. 5) und die Medikamentenanamnese dokumentiert.

Tabelle 5: Beschwerdeklassifikation der New York Heart Association (NYHA) bei Herzinsuffizienz

NYHA-Stadium I	Keine Beschwerden; keine Limitationen
NYHA-Stadium II	Beschwerden bei starker körperlicher Belastung, leichte Einschränkung
NYHA-Stadium III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung, höhergradige Einschränkung
NYHA-Stadium IV	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 6: Body-Mass-Index (BMI) in kg/m² nach World Health Organisation (WHO)

Normalgewicht	18,5 bis unter 25 kg/m ²
Präadipositas	25 bis unter 30 kg/m ²
Adipositas Grad I	30 bis unter 35 kg/m ²
Adipositas Grad II	35 bis unter 40 kg/m ²
Adipositas Grad III	≥ 40 kg/m ²

7.9 Echokardiographie

Die morphologische und funktionelle Beurteilung der Herzhöhlen und -klappen erfolgte im M-Mode, über zweidimensionale Schnitte und mittels Doppler-Echokardiographie. Speziell wurde die LVEF (%; s. Tab. 7) und der LVEDD (mm) gemessen. Der Reflux über der Mitralklappe wurde farbgesteuert semiquantitativ bestimmt. Die transmitrale Flussgeschwindigkeit wurde mit der pulsgesteuerten Dopplerechokardiographie beurteilt. Die linksventrikuläre Füllung wurde in der E-Wave-Dezeleration dargestellt. Die Untersuchung erfolgte zum Zeitpunkt der ED und beim FU (mindestens 10 Monate später).

Tabelle 7: Einteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach der European Society of Cardiology (ESC)

LVEF	Einstufung
≥ 50 %	Normale Funktion
45–49 %	Leichtgradig reduzierte Funktion
30–44 %	Mittelgradig reduzierte Funktion
<30 %	Hochgradig reduzierte Funktion

LVRR: Das LVRR beschreibt die Umkehr des Remodellings, das für die reduzierte Herzfunktion verantwortlich gemacht wird. Die beim kardialen Remodelling auftretenden molekularen, zellulären und interstitiellen Veränderungen zeigen sich klinisch in einer Veränderung der Größe, Form und Funktion des Herzens bei einer Myokardschädigung (Felker et al. 2000). Das LVRR wird definiert als Erreichen einer normalen LVEF ≥50 %. Ein unvollständiges LVRR entspricht einer LVEF-Verbesserung ≥10 % (Merlo et al. 2011).

7.10 Laborparameter

Von gemessenen Laborparametern wurden folgende berücksichtigt:

- C-reaktives Protein (CRP) (in mg/dl),
- NT-proBNP (in pg/ml),
- hochsensitives Troponin T (hsTnT) (in ng/ml),
- Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (in ml/min/1,73 m²; nach der verkürzten Formel der Modification of Diet in Renal Disease berechnet (MDRD)).

Falls vorhanden, wurden die aktuellen Daten der Laboruntersuchungen der zuweisenden Kardiologen oder der Akutkrankenhäuser übernommen.

7.11 Galectin-3-Bestimmung

Probengewinnung /-Vorbereitung

Für die Messung des Biomarkers Gal-3 wurden den Patienten nach Einschluss in die Studie jeweils zwei Röhrchen venöses Vollblut und Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Blut entnommen. Bei den retrospektiv eingeschlossenen Patienten wurden archivierte Blutproben benutzt. Entnommen wurden die EDTA-Blutentnahmeröhrchen (S-EDTA K2-Gel, 7,5 ml; Firma Sarstedt, Nümbrecht) und die Serum-Blutröhrchen (S-Serum Monovette, 10 ml; Firma Sarstedt, Nümbrecht) mit einer sterilen Entnahmenadel (Venofix-Safety G 18; Firma Braun, Melsungen).

Das Blut wurde gekühlt bei +4 °C zur Zentrifuge (Multifuge 3SR Multiplus, Heraeus, Hanau) transportiert und 10 Minuten bei 3600 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Überstand wurde mittels Eppendorf-Pipetten (Research plus Pipette; Firma Eppendorf, Hamburg) und Filterspitzen (Safeguard 1000VL; PEQLAB, Darmstadt) in fünf Eppendorf-Gefäßen (Eppendorf-Tubes; Eppendorf, Hamburg) mit einem Fassungsvermögen von 1,5 ml pipettiert. Jedes Gefäß wurde mit 500 µl Blut befüllt. Die Gefäße wurden durchnummeriert und mit der Art der Probe (Serum oder Plasma) gekennzeichnet, in tiefkühlgeeignete Boxen (PolarSafe Cardboard Freezer mit 81 Steckplätzen; Firma VWR, Pennsylvania, USA) verpackt und bei - 80 °C tiefgefroren (Kühlschrank Firma Thalheimer Kühlung GmbH & Co, Ellwangen).

Gal-3-Messung

Zur Gal-3-Messung wurde der 100-Rack-Kitt ARCHITECT Gal-3 Assay (Abbott Diagnostics, Illinois, USA) benutzt. Dabei handelt es sich um einen Immunoassay zur quantitativen Bestimmung von Gal-3 in humanem Blutserum oder -plasma. Das ARCHITECT Galectin-3 Reagenz-Kit bestand aus folgenden Reagenzien:

- Mikropartikel: beschichtet mit monoklonalen Gal-3 Antikörpern in Phosphate-buffered-saline-(PBS)-Puffer mit Schweineprotein-Stabilisatoren
- Konjugat: Konjugat aus einem murinen monoklonalen Antikörper gegen Gal-3 und Acridinium in PBS-Puffer mit Schweineprotein-Stabilisatoren
- Assay Diluent: PBS-Puffer
- ARCHITECT i Pre-Trigger Solution: 1,32 % Wasserstoffperoxid
- ARCHITECT I Trigger Solution: 0,35 N Natriumhydroxid
- ARCHITECT Kalibrator
- Wash-buffer: PBS-Puffer

Für die Messung wurde pro Patient ein 500- μ l-Serum-Probenröhrchen aufgetaut. Die Proben wurden auf homogenes Aussehen überprüft. Die aufgetauten Proben wurden 5 Minuten durchmischt und dabei eventuell vorhandene Blasen entfernt.

(Reagenzienschüttler; Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Deutschland).

Probenmessung mit dem ARCHITECT-i-System i2000sr Immunoassayanalyser

Die Blutproben wurden in das Immunoassay-System Architect i2000SR (Abbott GmbH und Co. KG, Wiesbaden, Deutschland) in die Halterung eingelegt. Die Mikropartikel-Flaschen wurden geschüttelt, um die Flüssigkeit zu homogenisieren. Die Flaschen wurden 30 Minuten im Gerät gewendet, dann wurde ein Septum in die Flaschen eingesetzt. Jeweils 75 μ l der Serumproben der Patienten wurden verwendet. Der ARCHITECT Gal-3 Kalibrator und die Kontrollen wurden gemischt. Jeweils fünf Tropfen Kalibrator- und fünf Tropfen Kontrollflüssigkeit wurden in die Probenröhrchen gegeben. Im ersten Schritt wurden die Proben mit den mit Anti-Gal-3 überzogenen paramagnetischen Mikropartikeln inkubiert. Dabei konnte sich das in der Probe vorhandene Gal-3 an die Mikropartikel binden. Nach einem Waschschrift wurde das 87B5 Anti-Gal-3 Acridinium-Konjugat hinzugefügt, das sich an die Komplexe aus Gal-3 und Mikropartikel band. Nach einem erneuten Waschen wurden dem Reaktionsgemisch die Prä-Trigger- und die Trigger-Lösung hinzugefügt. Die daraus resultierende chemo-lumineszente Reaktion wurde in relativen Lichteinheiten (RLU) gemessen, die mit der Gal-3-Menge korreliert.

Der Test war in der Lage Gal-3,-Werte zwischen 4–114 ng/ml zu quantifizieren. Werte darüber wurden als „high“, Werte darunter als „low“ angegeben.

Für das Mortalitäts- und Hospitalisierungsrisiko wurden folgende Normwerte seitens des Herstellers angegeben:

- Hohes Risiko: >25,9 ng/ml
- Mittleres Risiko: 17,8–25,9 ng/ml
- Niedriges Risiko: <17,8 ng/ml

7.12 EKG

Alle Patienten erhielten ein EKG mit den 12 Standardableitungen nach Goldberger und Wilson, die im Hinblick auf ischämische Veränderungen, HRS (z. B. VHF, Leitungsblöcke) oder andere Überleitungsstörungen befundet wurden. Außerdem wurde die QRS-Strecke gemessen.

7.13 LHK-Untersuchung

Die Patienten erhielten zu Beginn der Studie oder zeitnah eine LHK, bei der ein Katheter retrograd über eine Schleuse durch die Arteria femoralis oder die Arteria radialis an die Mündung der Koronararterien des Herzens vorgeschoben wurde. Die Untersuchung diente der Darstellung der linken Herzkammer, der Koronararterien und ihrer Aufzweigungen sowie der LVEF-Messung.

7.14 Myokardbiopsie

Bestand der Verdacht auf eine Myokarditis, inflammatorische Genese oder eine Speichererkrankung, wurde eine Myokardbiopsie entnommen. Dabei wird über einen Zugang zur Vena femoralis eine Schleuse eingeführt. Der Katheter wurde in die rechte Herzkammer vorgeschoben. Aus dem Herzseptum wurden anschließend mehrere Muskelbiopsien entnommen. Ziel war es, die oben genannten Ätiologien auszuschließen.

7.15 Kardiales MRT

In den meisten Fällen wurde ein kardiales MRT durchgeführt. Mit der Methode wurde das Vorkommen eines LGE als Äquivalent eines fibrotischen Umbaus im Myokard nachgewiesen. Das intravenös verabreichte Kontrastmittel Gadolinium reichert sich in pathologisch verändertem Myokardgewebe vermehrt an und zeigt im MRT eine Signalanhebung, die in Abhängigkeit von der Lokalisation einer Erkrankung zugeordnet werden kann. Bei der DCM betrifft die Signalanhebung meist intramurale Myokardteile (Midwall-Fibrose).

7.16 Statistische Auswertung

Für die Auswertung wurden zwei Unterteilungen vorgenommen:

- Patienten mit einer FU-LVEF ≥ 50 %/ FU-LVEF < 50 %
- Patienten mit einer FU-LVEF ≥ 35 %/ FU-LVEF < 35 %

Die zweite Aufteilung wurde gewählt, da eine FU-LVEF < 35 % als Indikation zur ICD-Implantation gilt. An diesen Grenzwerten orientierte sich die Unterteilung der LVEF bei ED und im FU. Die Einteilung unterschied sich damit leicht von der Klassifikation der European Society of Cardiology (ESC).

Der Einfluss folgender Variablen auf die FU-LVEF $\geq 35\%$ / $< 35\%$ und FU-LVEF $> 50\%$ / $< 50\%$ bei der ED wurde mittels Cox-Regressions-Analyse untersucht:

- **patientenbezogene Parameter:** Alter, Geschlecht, Zeit bis zur ED, BMI, NYHA-Stadium, Medikation bei Entlassung
- **Fibrosemarker:** Gal-3
- **Laborwerte:** CRP, Nt-proBNP, hsTNT, GFR
- **Herzfunktionsparameter:** rechtsventrikulärer systolischer Druck (RVSD), rechtsventrikuläre Funktion (RVF), LVEDD
- **Vorerkrankungen:** aHT, systolischer Blutdruck, ADHF
- **Parameter der apparativen Untersuchungen:** EKG, QRS-Breite, Vorhandensein von LSB, HRS, Late Gadolinium Enhancement (LGE) im MRT
- **CRT-Implantation**

Für die signifikanten Parameter der univariaten Regressionsanalyse plus klinische Variablen (LVEDD, Gal-3, NT-proBNP, CRP, QRS-Breite, Alter und BMI) wurde eine Receiver Operation Characteristic (ROC)-Analyse bezüglich des primären Endpunktes (FU-LVEF $\geq 35\%$ / FU-LVEF $< 35\%$). durchgeführt. Die Differenz des LVEDD von der ED zu FU in den Gruppen FU-LVEF $\geq 35\%$ versus und FU-LVEF $< 35\%$ wurde mittels t-Test verglichen. Zur Definition der Cut-off-Werte, mit der besten Spezifität und Sensitivität für die Parameter NT-proBNP und Gal-3, wurde die Youden-Methode verwendet. Dazu wurde die Area Under the Curve (AUC) berechnet. Als deskriptive Maße wurden, je nach Skalenniveau und Verteilungsform der Variablen, Mittelwert \pm Standardabweichung, Median (zentrale Tendenz) und Interquartilabstand (Streuungsmaß) sowie Minimum und Maximum (Extremwerte) berechnet. Unterschiede zwischen zwei Stichproben hinsichtlich der zentralen Tendenz werden mittels t-Test für unabhängige bzw. abhängige (Vergleich der Werte bei ED/FU) Stichproben auf Signifikanz geprüft. Häufigkeitsunterschiede wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz getestet. Als Signifikanzniveau (p-Wert) wurde $\alpha=0,05$ festgelegt. Alle statistischen Berechnungen wurden mittels des Statistikpakets SPSS (Version 24 und 25) durchgeführt.

8. Ergebnisse

Insgesamt wurden 80 (88 %) Datensätze ausgewertet. 30 (33 %) der ursprünglich 110 Patienten nahmen an der FU-Untersuchung nicht teil. Sieben Patienten (7,7 %) waren verstorben. Die anderen 23 (23,1 %) Patienten konnten nicht mehr erreicht werden oder wollten keinen weiteren Nachsorgetermin wahrnehmen.

Zur Bestimmung der FU-LVEF wurden entweder die in der Kerckhoff-Klinik vorliegenden echokardiographischen Befunde genutzt, oder die Patienten wurden gebeten, ihre Befunde zur Verfügung zu stellen. Lagen von den Patienten keine Befunde vor, wurde das Einverständnis eingeholt, die Befunde von den behandelnden Kardiologen übermitteln zu lassen. Die Patienten hatten der Datennutzung bei der Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie zugestimmt.

8.1 Charakteristika des Gesamtkollektivs

8.1.1 Patientenbezogene Parameter

Geschlechterverteilung: Von den 80 ausgewerteten Datensätzen gehörten 55 (68,8 %) zu männlichen Patienten und 25 (31,2 %) zu weiblichen Patienten (s. Abb. 4).

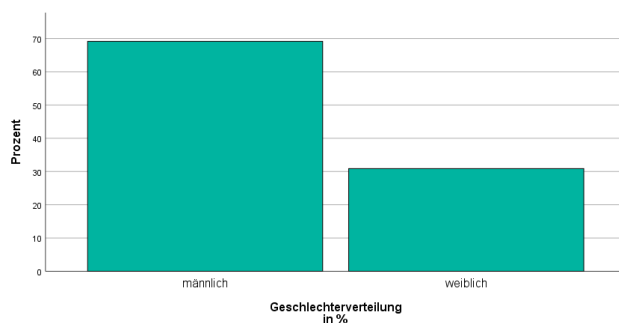


Abbildung 4: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv in Prozent

Alter: Das mediane Alter betrug zum Zeitpunkt der ED 53 Jahre mit einer Spanne von 22–79 Jahren (s. Abb. 5). Die meisten Patienten waren bei der ED zwischen 35 und 65 Jahre alt.

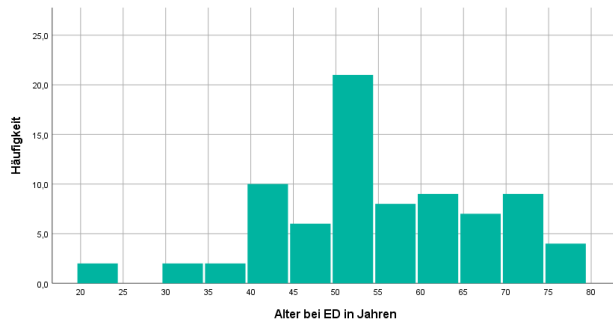


Abbildung 5: Altersverteilung des Gesamtkollektivs bei der Erstdiagnose (ED)

Tod nach FU: Drei Patienten (3,8 %) verstarben nach Vollendung des 12-Monats-FU. Die Todesursache konnte nicht ermittelt werden. 4 Patienten verstarben vor Vollendung des FU. Die Daten konnten teilweise alten Arztbriefen oder Telefonaten mit den Angehörigen entnommen werden.

BMI: Von 79 Patienten wurde der BMI erhoben (s. Abb. 6). Im Mittel hatten die Patienten einen BMI von $28,9 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$ mit einem Minimum von $18,7 \text{ kg/m}^2$ und einem Maximum von $45,7 \text{ kg/m}^2$. 20 Patienten (25,3 %) waren laut Einteilung der WHO normalgewichtig ($18,5\text{--}25 \text{ kg/m}^2$), 26 (32,9 %) Patienten prä-adipös ($25,0\text{--}30 \text{ kg/m}^2$) und 34 (43 %) Patienten adipös mit einem BMI zwischen 30 kg/m^2 und 45 kg/m^2 .

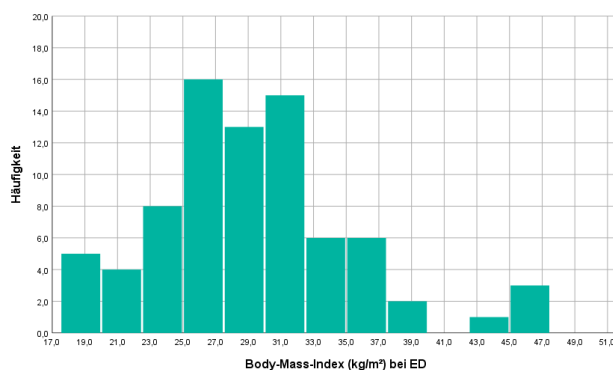


Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Body-Mass-Index-Werte im Gesamtkollektiv bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen

Zeit von EM bis zur ED der DCM: In die Studie wurden Patienten mit einer EM bis maximal drei Monate vor der ED eingeschlossen. Sieben Patienten (8,8 %) hatten ein akutes Ereignis und wurden mit Symptomen in ein Krankenhaus eingeliefert und dort erstdiagnostiziert. Bei 52 Patienten (65 %) betrug das Intervall von der EM bis zu einer strukturierten Untersuchung mit ED bis zu vier Wochen. Bei jeweils zehn Patienten (12,5 %) erfolgte die ED nach bis zu acht Wochen bzw. nach bis zu zwölf Wochen. Im Mittel wurden die Patienten nach $1,27 \pm 0,81$ Monaten diagnostiziert (s. Abb. 7).

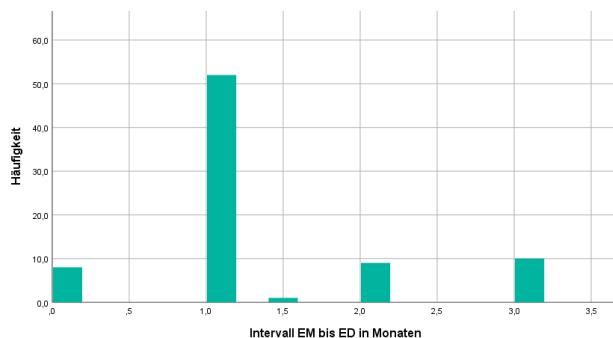


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des Intervalls von der Erstmanifestation (EM) bis zur Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen

Zeit bis zum FU: Das FU wurde telefonisch oder bei einem Besuch in der Kerckhoff-Klinik durchgeführt. Im Mittel fand eine echokardiographische Nachkontrolle nach 15 Monaten (SD $\pm 4,14$; Median 14 Monate) statt, mit einem Minimum von 10 Monaten und einem Maximum von 28 Monaten. Die meisten Patienten (52 Patienten; 65 %) wurden 11–15 Monate nach der ED untersucht (s. Abb. 8).

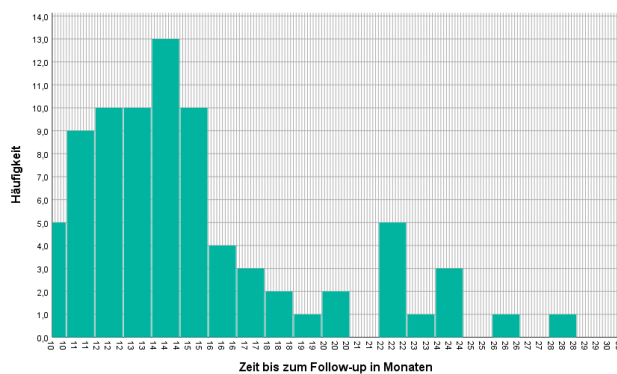


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Intervalls von Erstdiagnose (ED) bis zum Follow-up (FU) in absoluten Zahlen

NYHA-Stadium: Eine klinisch erfassbare HF wurde durch die NYHA-Klassifikation eingeteilt. Da in den Akten häufig Bereiche (z. B. NYHA-Klassifikation II -III) angegeben wurden, wurden diese Daten als Zwischenwerte verschlüsselt. Ein NYHA-Stadium II-III wurde als Stadium 2,5 klassifiziert und NYHA-Stadium III-IV als Stadium 3,5.

Sechs Patienten (7,5%) hatten eine NYHA-Klasse I, 18 Patienten (22,5 %) hatten eine NYHA-Klasse II, 38 Patienten (37,5 %) eine NYHA-Klasse II bzw. II/III oder III und jeweils acht Patienten (10 %) entfielen auf die NYHA-Klassen III/IV und IV (s. Tab. 7).

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der NYHA-Stadien in der Gesamtkohorte bei der ED

	NYHA-Stadium						
	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0
Anzahl (Anteil %)	6 (7,5 %)	2 (2,5 %)	18 (22,5 %)	14 (17,5 %)	24 (30 %)	8 (10 %)	8 (10 %)

Medikation bei Entlassung aus der Klinik:

Die Medikation bei Entlassung der Patienten aus der Klinik beinhaltete unter anderem β -Blocker, Diuretika, ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartane). Von den 80 Patienten erhielten 77 Patienten (96,3 %) β -Blocker, 63 Patienten (78,8 %) Diuretika, 65 Patienten (81,3 %) ACE-Hemmer und 13 Patienten (16,3 %) AT-II-Rezeptor-Antagonisten (Sartane). Viele Patienten erhielten Kombinationen dieser Medikamente (s. Tab. 8).

Tabelle 9: Medikation bei Entlassung aus der Kerckhoff-Klinik

	Anzahl der Patienten	Anteil (%)
β -Blocker	1	1,3
β -Blocker + Diuretikum	2	2,5
β -Blocker + Diuretikum + ACE-Hemmer	49	61,3
β -Blocker + Diuretikum + Sartan	9	11,3
β -Blocker + ACE-Hemmer	12	15,0
β -Blocker + ACE-Hemmer + Sartan	1	1,3
β -Blocker + Sartan	1	1,3
β -Blocker + ACE-Hemmer	2	2,5
Diuretikum + ACE-Hemmer	1	1,3
Diuretikum + Sartan	2	2,5
Gesamt	80	100,0

Aldosteron-Antagonist bei der Entlassung aus der Kerckhoff-Klinik

Bei 70 Patienten (87,5 %) wurden Aldosteron-Antagonisten verschrieben, 10 Patienten (12,5 %) erhielten keinen Aldosteron-Antagonisten bei Entlassung aus der Kerckhoff-Klinik verschrieben (s. Abb. 9).

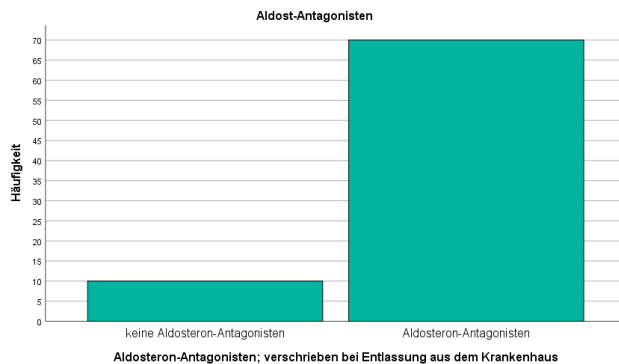


Abbildung 9: Häufigkeit der Verschreibung von Aldosteron-Antagonisten bei der Entlassung aus der Kerckhoff-Klinik

8.1.2 Echokardiographie

LVEF bei ED: Die initial gemessene LVEF war bei 16 Patienten (20 %) schwerst reduziert (≤ 20 %), bei 45 Patienten (56,3 %) schwer- bis mittelgradig reduziert (21–34 %) und bei 19 Patienten (23,7 %) mittel- bis leichtgradig reduziert (35–45%) (s. Abb. 10).

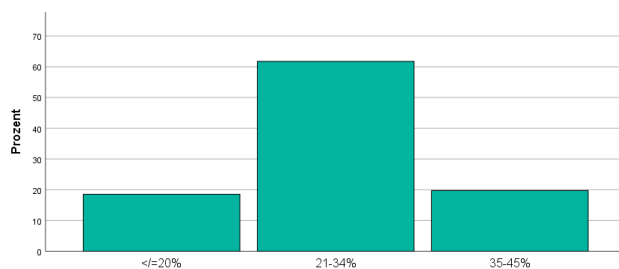


Abbildung 10: Kategorisierte Häufigkeitsverteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bei der Erstdiagnose in Prozent (schwerst reduziert: LVEF ≤ 20 %; schwer bis mittelgradig reduziert: LVEF 21–34 %; leicht bis mittelgradig reduziert: LVEF 35–45 %)

LVEDD bei ED und im FU: Der LVEDD bei ED betrug im Mittel $64,48 \pm 8,05$ mm (Normwert 33–56 mm). Der niedrigste gemessene Wert lag bei 45 mm, der höchste Wert bei 85 mm. Insgesamt war der LVEDD bei 71 Patienten (88,8 %) erhöht (s. Abb. 11).

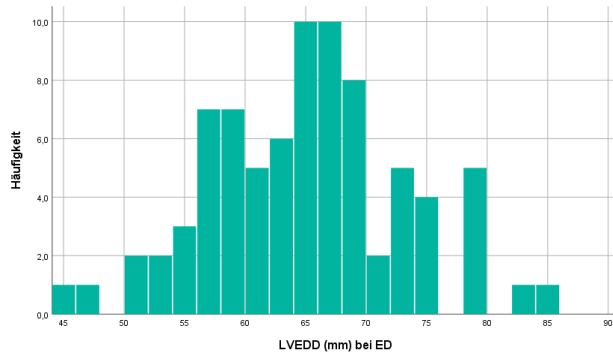


Abbildung 11: Häufigkeit und Verteilung des LVEDD bei ED im Gesamtkollektiv

FU-LVEDD: Der FU-LVEDD wurde bei 57 Patienten (71,3 %) erhoben. Das Minimum lag bei 46 mm und das Maximum bei 78 mm mit einem Mittelwert von $58,4 \pm 7,5$ mm (s. Abb. 12).

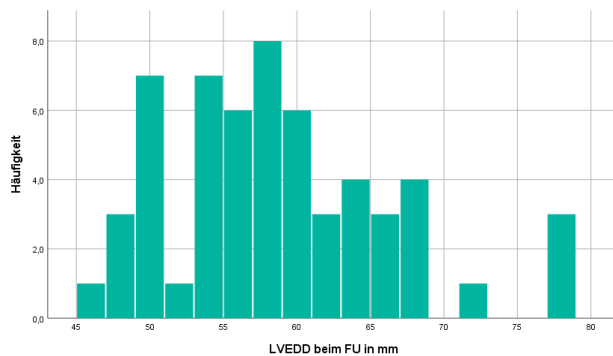


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung des FU-LVEDD in der Gesamtkohorte

FU-LVEF, Teilerholung und Nichterholung der FU-LVEF: Als vollständige Erholung wurde ein FU-LVEF $\geq 50\%$ gewertet. Eine Teilerholung lag bei einer Verbesserung der FU-LVEF um $\geq 10\%$ vor, die aber unter 50% blieb. Die FU-LVEF erholte sich bei 22 Patienten (27,5 %) vollständig, bei 30 Patienten (37,5 %) teilweise und bei 28 Patienten (35 %) gar nicht (s. Abb. 13).

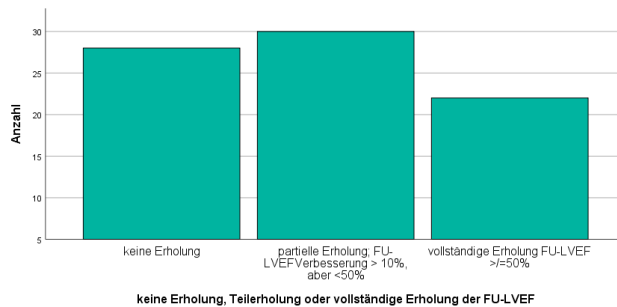


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (FU-LVEF; fehlende Erholung, partielle Erholung: Abfall des LVEF um $\geq 10\%$ aber FU-LVEF $\leq 50\%$, Erholung: FU-LVEF $> 50\%$)

Erholung der LVEF in Abhängigkeit von der ED-LVEF: In der Gruppe der 16 Patienten (20 %) mit einer initial hochgradig reduzierten LVEF ($\leq 20\%$) zeigte die FU-LVEF bei zwei Patienten (10 %) eine vollständige Erholung, bei zehn Patienten (50 %) eine Teilerholung und bei vier Patienten (20 %) keine Erholung. Von den 45 Patienten (56,3 %) mit einer initialen LVEF von 21–34 % zeigte die FU-LVEF bei zwölf Patienten (26,7 %) eine vollständige, bei 19 Patienten (42,2 %) eine Teil- und bei 14 Patienten (31,1 %) eine fehlende Erholung. Von den 19 Patienten (23,8 %) mit einer initialen LVEF von 35–45 % zeigte die FU-LVEF bei acht Patienten (42,1 %) eine vollständige, bei einem Patienten (5,3 %) eine Teil- und bei zehn Patienten (52,6 %) eine fehlende Erholung (s. Abb. 14).

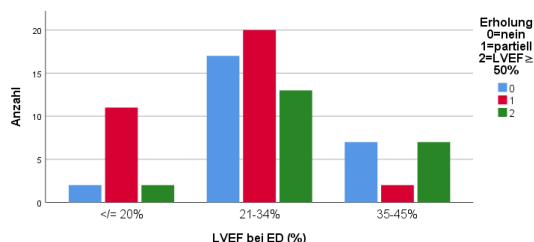


Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (FU-LVEF; blau = fehlende Erholung, rot = partielle Erholung: Anstieg der FU-LVEF $\geq 10\%$, aber FU-LVEF $\leq 50\%$, grün = Erholung: FU-LVEF $> 50\%$); in Abhängigkeit von der ED-LVEF (ED-LVEF links: $< 20\%$; Mitte: 20–34 %; rechts: 35–45 %)

8.1.3 Gal-3

Als prognostischer Marker für die Mortalität zeigen Gal-3-Werte $>25,9$ ng/ml ein hohes Risiko, zwischen 17,8 und 25,9 ng/ml ein mittleres Risiko und unter 17,8 ng/ml ein niedriges Risiko an. Die Gal-3-Werte wurden bei 79 Patienten bestimmt. Der Wert lag durchschnittlich bei $19,51 \pm 12,5$ ng/ml. Der minimal gemessene Wert betrug 3,8 ng/ml und der höchste Wert 77,0 ng/ml (s. Abb. 15). Bei 49 Patienten (62 %) wurde ein Wert $<17,9$ ng/ml und bei 17 Patienten (21,5 %) ein mäßig erhöhter Gal-3-Wert zwischen 17,9 ng/ml und 25,9 ng/ml gemessen. Einen stark erhöhten Gal-3-Wert $>25,9$ ng/ml wiesen 14 Patienten (17,7 %) auf. Eine Blutprobe war nicht auffindbar und konnte nicht gemessen werden.

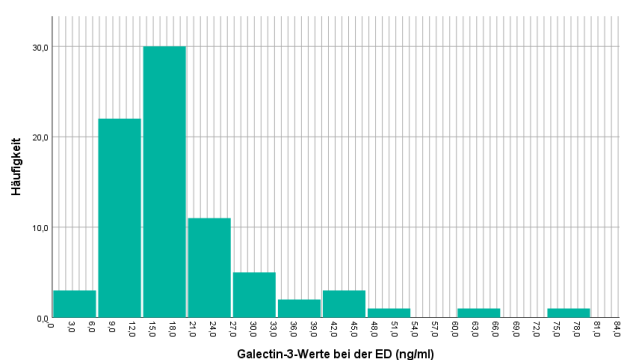


Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Galectin-3 Werte (ng/ml) bei der Erstdiagnose (ED)

8.1.4 Vorerkrankungen

AHT bei ED: 48 Patienten (60 %) befanden sich vor der Diagnosestellung der DCM aufgrund einer aHT in Behandlung. Bei 32 Patienten (40 %) war keine aHT bekannt (s. Abb. 16).

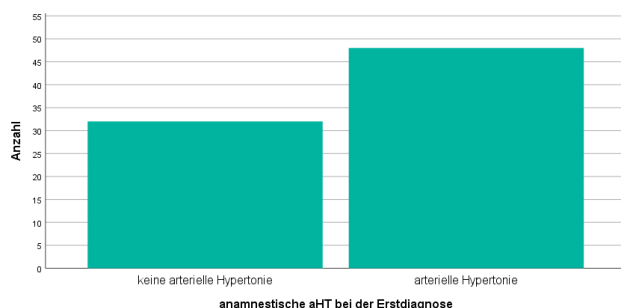


Abbildung 16: Häufigkeit des Vorkommens einer arteriellen Hypertonie (aHT) in der Anamnese in absoluten Zahlen

Blutdruck bei Erstdiagnose: Der bei der Aufnahme in die Kerckhoff-Klinik gemessene systolische Blutdruck lag im Mittel bei $121,18 \pm 17,78$ mmHg. Der niedrigste systolische Wert lag bei 50 mmHg und der höchste Wert bei 160 mmHg (s. Abb. 17).

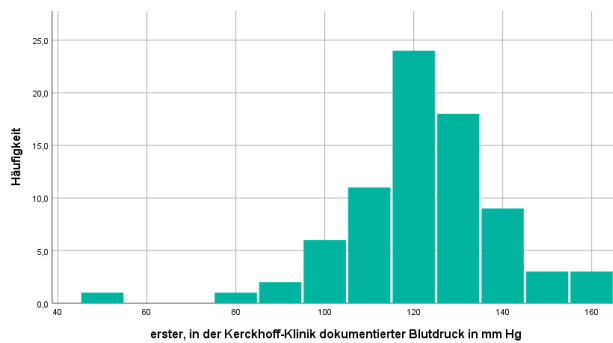


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der systolischen Blutdruckwerte (mm Hg) in absoluten Zahlen

ADHF bei ED: Insgesamt 39 Patienten (48,8 %) hatten eine ADHF, während 41 Patienten (51,2 %) ohne ADHF erstdiagnostiziert wurden (s. Abb. 18).

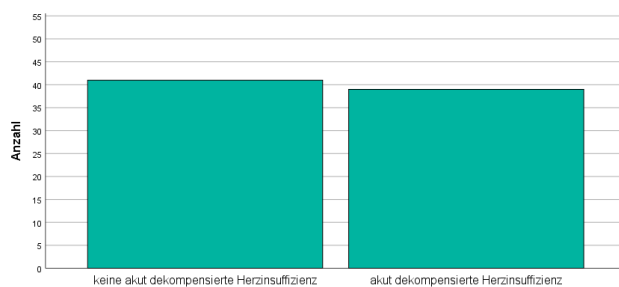


Abbildung 18: Häufigkeit des Vorkommens der akut dekompensierten Herzinsuffizienz (ADHF) bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen

8.1.5 EKG

Bei allen 80 Patienten konnte ein EKG abgeleitet werden.

QRS-Komplex: Die Breite des QRS-Komplexes bei der ED wurde bei 79 Patienten erfasst und betrug im Mittel $111,47 \pm 26,9$ ms. Das Minimum lag bei 80 ms und das Maximum bei 186 ms (s. Abb. 19).

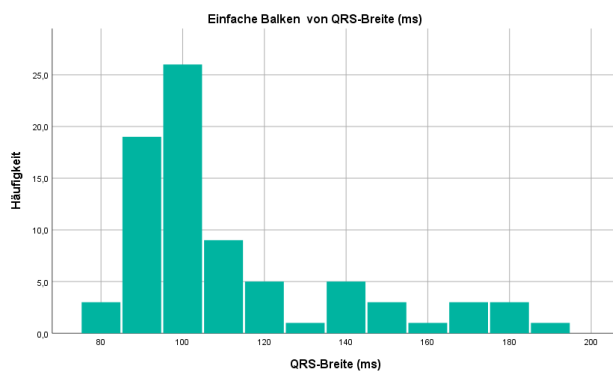


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der QRS-Breite (ms) bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen

HRS/VHF: 68 Patienten (86,2 %) zeigten keine HRS im Sinne eines VHF bei der ED. Elf Patienten (13,8 %) hatten ein VHF (s. Abb. 20).

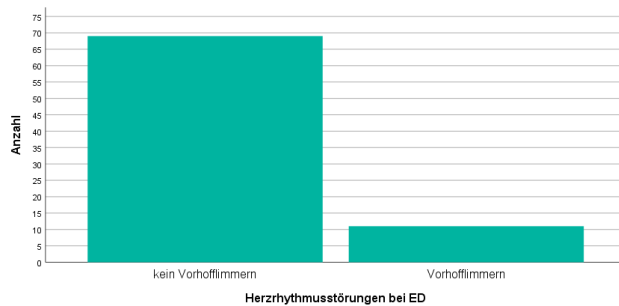


Abbildung 20: Häufigkeit des Vorkommens von Herzrhythmusstörungen (HRS) bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen

LSB: Ein LSB wurde bei 13 Patienten (16,3 %) nachgewiesen (s. Abb. 21).

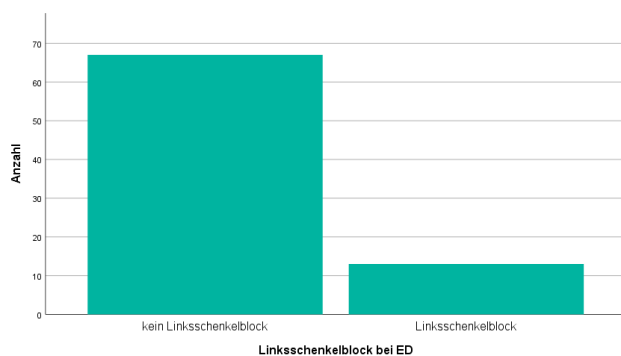


Abbildung 21: Häufigkeit des Vorkommens eines Linksschenkelblocks (LSB) bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen

8.1.6 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) im Verlauf

Insgesamt sieben Patienten (8,7 %) bekamen im Verlauf bis zum FU ein CRT-System implantiert. 73 Patienten (91,3 %) hatten keine CRT-Indikation (s. Abb. 22).

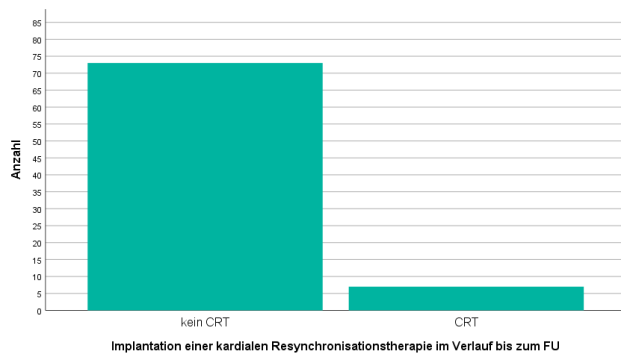


Abbildung 22: Häufigkeit einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) in absoluten Zahlen

Tabelle 10: Geschlechterabhängigkeit der kardialen Resynchronisationstherapie und Verteilung auf die FU-LVEF

			FU-LVEF				Gesamt
			<20 %	20-34 %	35-45 %	>45 %	
Männlich	CRT	nein	2 (2,5 %)	15 (18,8%)	20 (25 %)	14 (17,5%)	51 (63,8 %)
		ja	0	1 (1,25 %)	2 (2,5%)	1 (1,25 %)	4 (5%)
	Gesamt			2 (2,5 %)	16 (20 %)	22 (27,5%)	15 (18,8 %)
Weiblich	CRT	nein	1 (1,25 %)	4 (5 %)	11 (13,8 %)	6 (7,5 %)	22 (27,5 %)
		ja	0	1 (1,25 %)	1 (1,25 %)	1 (1,25 %)	3 (3,75 %)
	Gesamt			1 (1,25 %)	5 (6,3 %)	12 (15 %)	7 (8,8 %)

8.1.7 LHK / Herzfunktionsparameter

Bei allen 80 Patienten wurde eine LHK zum Ausschluss von höhergradigen Koronarstenosen durchgeführt.

RVF bei ED: Die RVF wurde bei allen Patienten visuell gemessen und war bei 25 Patienten (31,3 %) reduziert. 55 Patienten (68,8 %) hatten eine normale rechtsventrikuläre Funktion (s. Abb. 23).

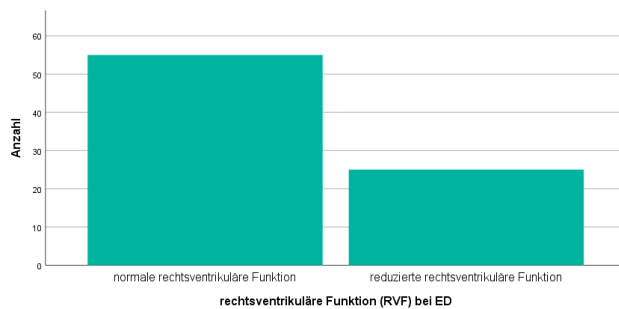


Abbildung 23: Häufigkeit einer reduzierten rechtsventrikulären Funktion (RVF) bei Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen

8.1.8 LGE im MRT

In der bei 68 Patienten (85 %) durchgeführten kardialen MRT zeigten 45 Patienten (66,2 %) ein LGE. 23 Patienten (33,8 %) zeigten kein LGE (s. Abb. 24).

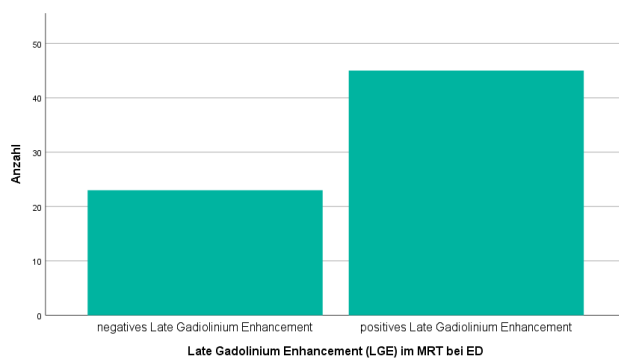


Abbildung 24: Häufigkeit eines Late Gadolinium Enhancements (LGE) im MRT in absoluten Zahlen

8.1.9 Laborwerte / Biomarker

HsTnT bei ED: Die hsTnT-Werte wurden bei 47 Patienten (58,8 %) gemessen. Bei 26 Patienten (55,3 %) waren die Werte erhöht. 21 Patienten (44,7 %) hatten ein hsTnT im Normalbereich. Bei 33 Patienten (41,3 %) wurden die Werte nicht erhoben (s. Abb. 25).

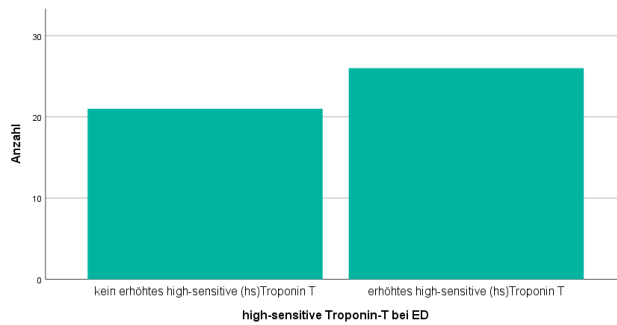


Abbildung 25: Häufigkeit erhöhter hochsensitiver Troponin-T-Werte (hsTnT) bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen

CRP bei ED: Bei 77 Patienten (96,3 %) wurde das CRP als Entzündungsparameter gemessen. Der Durchschnittswert lag bei $1,4 \pm 2,75$ mg/dl. Der niedrigste Wert betrug 0 mg/dl und der höchste Wert 17,6 mg/dl (s. Abb. 26).

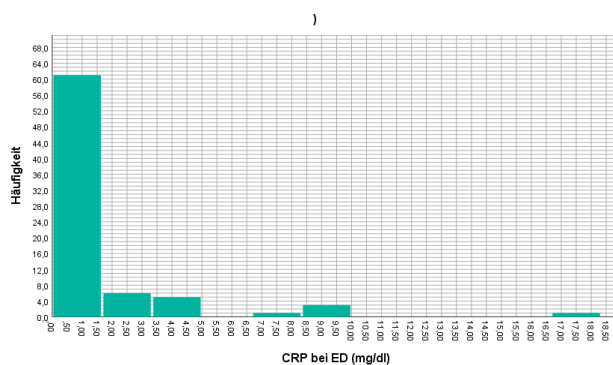


Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der Höhe des C-reaktiven Proteins (CRP) in mg/dl bei der Erstdiagnose (ED)

GFR bei ED: Die GFR als Nierenfunktionsparameter wurde bei allen 80 Patienten gemessen. Der Mittelwert betrug $84,87 \pm 35,69$ ml/min/m²; das Minimum lag bei 10,12 ml/min/m² und das Maximum bei 276,00 ml/min/m². Bei 52 Patienten (62,5 %) war die GFR reduziert (<90 ml/min/m²). Bei 28 Patienten (37,5 %) lag eine normale GFR vor (s. Abb. 27).

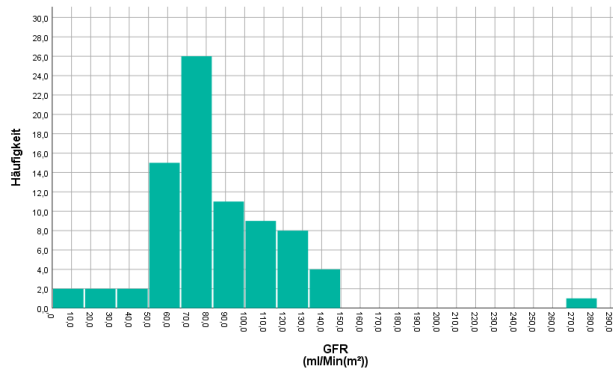


Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in ml/min/m² bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen

NT-proBNP bei ED: Das NT-proBNP wurde bei 72 Patienten (90 %) gemessen. Der Durchschnittswert betrug $4121,16 \pm 6175,31$ pg/ml. Der niedrigste Wert lag bei 100,1 pg/ml und der höchste Wert über der Nachweisgrenze (≥ 35000 pg/ml). 67 Patienten (93,1 %) zeigten ein erhöhtes NT-proBNP (Normwert < 300 pg/ml nach ESC) bei zwei Patienten (3 %) lag der Wert über der Nachweisgrenze (s. Abb. 28).

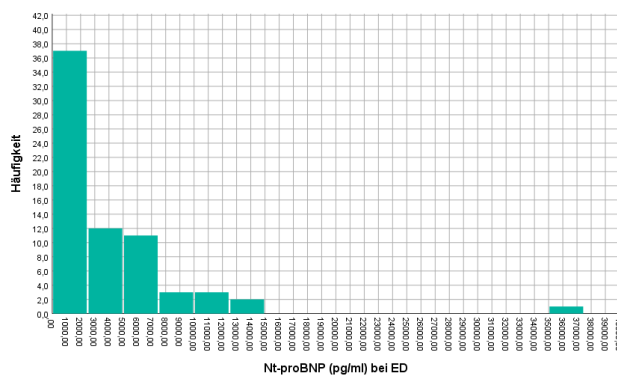


Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Konzentration des N-terminalen pro brain natriuretischen Peptids (Nt-proBNP) in pg/ml bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen

9. Subgruppenanalyse

Zur Analyse potentieller Prognosefaktoren für die Erholung der FU-LVEF wurden die Patienten in Subgruppen unterteilt. Verglichen wurden Patienten mit einer FU-LVEF $<50\%$ und FU-LVEF $\geq 50\%$ in der Echokardiographie (entspricht einer Erholung der LVEF) und Patienten mit einer FU-LVEF $<35\%$ und FU-LVEF $\geq 35\%$ (entspricht einer Teilerholung der LVEF). Die zweite Einteilung wurde gewählt, da für Patienten mit einer LVEF $<35\%$ laut aktueller Leitlinien die Indikation zur Implantation eines ICD besteht.

Einteilung FU-LVEF $<35\%$ / FU-LVEF $\geq 35\%$: 56 Patienten (70 %) zeigten eine FU-LVEF $\geq 35\%$ und 24 (30 %) Patienten eine FU-LVEF $<35\%$ (s. Abb. 29).

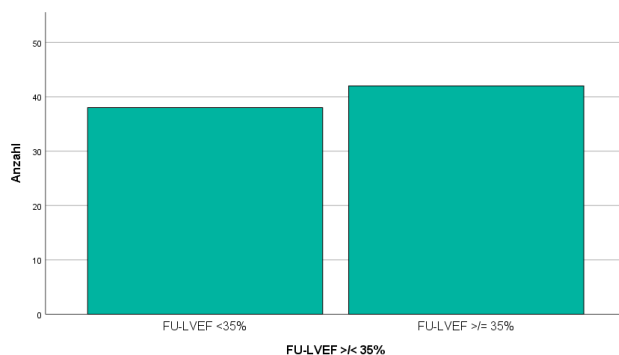


Abbildung 29: Häufigkeit der Patienten mit einer FU-LVEF $\geq 35\%$ und FU-LVEF $< 35\%$ in absoluten Werten

Einteilung FU-LVEF $<50\%$ / FU-LVEF $\geq 50\%$: 22 Patienten (27,5 %) zeigten eine FU-LVEF $\geq 50\%$ und 58 Patienten (72,5 %) eine FU-LVEF $<50\%$ (s. Abb. 30).

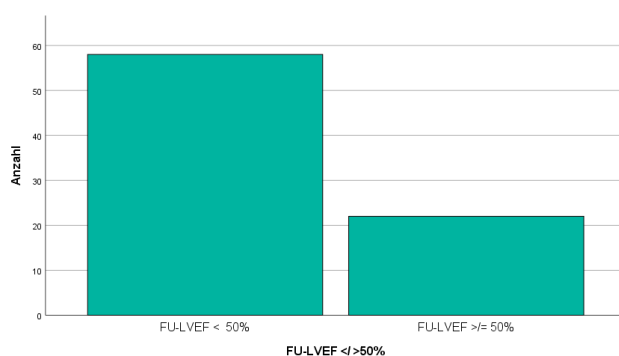


Abbildung 30: Häufigkeit der Patienten mit einer FU-LVEF $\geq 50\%$ und FU-LVEF $< 50\%$ in absoluten Werten

9.1 Analyse potentieller Prognosefaktoren für eine Erholung der LVEF (Vergleich der Subgruppen FU-LVEF <50 % und FU-LVEF ≥50 %)

Geschlecht: 55 Patienten (68,75 %) waren männlich. Bei den Patienten mit einer FU-LVEF <50 % waren 40 Patienten (69 %) männlich und 18 Patienten (31 %) weiblich. Bei den Patienten mit einer FU-LVEF ≥50 % gab es 15 Männer (68,1 %) und sieben Frauen (31,8 %). Die Geschlechtsverteilung war zwischen den beiden Gruppen mit einem $p=0,9$ nicht signifikant verschieden (s. Tab. 11).

Tabelle 11: Geschlechterverteilung von Patienten mit einer FU-LVEF <50 % und FU-LVEF ≥50 %

		Geschlecht		Gesamt
		Männlich	weiblich	
FU-LVEF <50 %		40 (69 %)	18 (31 %)	58 (72,5 %)
FU-LVEF ≥50 %		15 (68,1 %)	7 (31,8 %)	22 (27,5 %)
Gesamt		55 (68,8 %)	25 (31,2 %)	80 (100 %)
FU-LVEF ≥50 % / Geschlecht (Chi-Quadrat Test nach Pearson)				
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)		0,946		
Anzahl der gültigen Fälle		80		

HRS bei ED: Von den Patienten mit einer FU-LVEF <50 % hatten acht Patienten (13,7 %) ein VHF bei der ED; bei Patienten mit einer FU-LVEF ≥50 % betraf dies nur drei Patienten (13,6 %). 50 Patienten (86,2 %) mit einer FU-LVEF <50 % und 19 Patienten (86,3 %) mit FU-LVEF ≥50 % zeigten kein VHF. Es bestand mit einem $p=0,9$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens eines VHF (s. Tab. 12).

Tabelle 12: Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen (HRS, Vorhofflimmern (VHF)) bei der Erstdiagnose (ED) bei Patienten mit einer FU-LVEF <50 % und FU-LVEF ≥50 %

		HRS bei ED		Gesamt
		keine	VHF	
FU-LVEF <50 %		50 (86,2 %)	8 (13,7 %)	58 (72,5 %)
FU-LVEF ≥50 %		19 (86,3 %)	3 (13,7 %)	22 (27,5 %)
Gesamt		69 (86,3 %)	11 (13,7 %)	80 (100 %)
FU-LVEF ≥50 % / HRS bei ED (Chi-Quadrat nach Pearson)				
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)		0,985		
Anzahl der gültigen Fälle		80		

HsTnT bei ED: Bei 47 Patienten (58,75 %) wurde ein hsTnT-Wert erhoben. Von den 37 Patienten (78,3 %) mit einer FU-LVEF <50 % hatten 21 Patienten (56,8 %) ein erhöhtes hsTnT (nach Referenzwert des Kits) und 16 Patienten (43,2 %) normale Werte. Bei den Patienten mit einem FU-LVEF ≥50 % hatten jeweils fünf Patienten (50 %) erhöhte und normale hsTnT-Werte. Es bestand mit einem $p=0,7$ kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens erhöhter hsTnT-Werte zwischen den beiden Gruppen (s. Tab.13).

Tabelle 13: Häufigkeit von erhöhten hochsensitiven Troponin T (hsTnT) Werten bei Patienten mit einer FU-LVEF <50 % und FU-LVEF ≥50 %

		hsTnT bei ED		Gesamt
		nicht erhöht	erhöht	
FU-LVEF <50 %		16 (43,2 %)	21 (56,8 %)	37 (78,3 %)
FU-LVEF ≥50 %		5 (50 %)	5 (50 %)	10 (21,7 %)
Gesamt		21 (44,7 %)	26 (55,3 %)	47 (100 %)
FU-LVEF ≥50 % / Auftreten von erhöhten hsTnT-Werten bei ED (Chi-Quadrat nach Pearson)				
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)		0,703		
Anzahl der gültigen Fälle		47		

LGE im MRT: Insgesamt hatten 45 Patienten (66,2 %) ein LGE im MRT bei der ED. In der Gruppe mit einem FU-LVEF <50 % waren 34 Patienten (68 %) und in der Gruppe FU-LVEF ≥50 % elf Patienten (61,1 %) davon betroffen. 23 Patienten (33,8 %) zeigten kein LGE im MRT, davon gehörten 11 Patienten (61,1 %) zur Gruppe FU-LVEF <50 % und sieben Patienten (38,9 %) zur Gruppe FU-LVEF ≥50 %. Es bestand mit einem $p=0,6$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Auftretens eines LGE im MRT (s. Tab. 14).

Tabelle 14: Häufigkeit des Auftretens eines Late Gadolinium Enhancement (LGE) in der Magnetresonanztomographie (MRT) bei Patienten mit einer FU-LVEF <50 % und FU-LVEF ≥50 %

		LGE im MRT bei ED		Gesamt
		nein	ja	
FU-LVEF <50 %		16 (32 %)	34 (68 %)	50 (73,5 %)
FU-LVEF ≥50 %		7 (38,9 %)	11 (61,1 %)	18 (26,5 %)
Gesamt		23 (33,8 %)	45 (66,2 %)	68 (100 %)
FU-LVEF ≥50 % / LGE im MRT (Chi-Quadrat nach Pearson)				
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)		0,596		
Anzahl der gültigen Fälle		68		

Aldosteron-Antagonist: Insgesamt 70 Patienten (87,5 %) erhielten einen Aldosteron-Antagonisten verschrieben. Von diesen Patienten hatten 19 Patienten (86,4 %) eine FU-LVEF ≥ 50 %, bei 51 Patienten (87,9 %) blieb die FU-LVEF < 50 %.

Von den zehn Patienten (12,5 %) ohne Aldosteron-Antagonisten erholte sich bei drei Patienten (13,6 %) die FU-LVEF ≥ 50 %, während sie bei sieben Patienten (12,1 %) unter 50 % blieb. Mit einem $p=0,850$ konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen gefunden werden (s. Tab. 15).

Tabelle 15: Häufigkeit und Signifikanz der Verschreibung von Aldosteron-Antagonisten auf die FU-LVEF < 50 % oder FU-LVEF ≥ 50 %

	Aldosteron-Antagonisten verschrieben		Gesamt
	nein	ja	
FU-LVEF < 50 %	7 (12,1 %)	51 (87,9 %)	58 (72,5 %)
FU-LVEF ≥ 50 %	3 (13,6 %)	19 (86,4 %)	22 (27,5 %)
Gesamt	10 (12,5 %)	70 (87,5 %)	80 (100 %)
FU-LVEF ≥ 50 %/Aldosteron-Antagonisten (Chi-Quadrat-Test)			
Asymptomatische Signifikanz (zweiseitig)			0,850
Anzahl der gültigen Fälle			80

9.2 Analyse potentieller Prognosefaktoren für eine partielle Erholung der LVEF (Vergleich der Subgruppen FU-LVEF <35 % und FU-LVEF ≥35 %)

Geschlecht: Insgesamt waren 55 Patienten (68,8 %) männlich und 25 Patienten (31,2 %) weiblich. Zu der Gruppe mit einer FU-LVEF <35 % gehörten 19 Männer (76 %) und sechs Frauen (24 %). Die Gruppe mit einer FU-LVEF ≥35 % bestand aus 36 Männern (66,5 %) und 19 Frauen (34,5 %). Es bestand mit einem $p=0,4$ kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Geschlechterverteilung zwischen den beiden Gruppen (s. Tab. 16).

Tabelle 16: Geschlechterverteilung bei Patienten mit einer FU-LVEF < 35 % und FU-LVEF ≥ 35

	Geschlecht		Gesamt
	männlich	Weiblich	
FU-LVEF <35 %	19 (76 %)	6 (24 %)	25 (31,2 %)
FU-LVEF ≥35%	36 (65,5 %)	19 (34,5 %)	55 (68,8 %)
Gesamt	55 (68,8 %)	25 (31,2 %)	80 (100 %)
FU-LVEF ≥35 % / Geschlecht (Chi-Quadrat nach Pearson)			
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	0,430		
Anzahl der gültigen Fälle	80		

HRS bei ED: Insgesamt zeigten elf Patienten (13,7 %) bei der ED ein VHF, davon gehörten vier Patienten (16,7%) zur Gruppe FU-LVEF <35 % und sieben Patienten (12,5 %) Patienten zur Gruppe FU-LVEF ≥35 %. 20 Patienten (83,3 %) der Gruppe FU-LVEF <35 % und 49 Patienten (87,5 %) der Gruppe FU-LVEF ≥35 % zeigten kein VHF. Die Häufigkeit des Auftretens eines VHF war mit einem $p=0,6$ zwischen den Gruppen nicht signifikant verschieden (s. Tab. 17).

Tabelle 17: Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen (HRS,VHF) bei der Erstdiagnose (ED) bei Patienten mit einem FU-LVEF <35 % und FU-LVEF ≥35 %

	HRS (VHF) bei ED		Gesamt
	Keine	VHF	
FU-LVEF <35 %	20 (83,3 %)	4 (16,7 %)	24 (30 %)
FU-LVEF ≥35 %	49 (87,5 %)	7 (12,5 %)	56 (70 %)
Gesamt	69 (86,3 %)	11 (13,7 %)	80 (100 %)
FU-LVEF ≥35 % / Auftreten von VHF bei ED (Chi-Quadrat nach Pearson)			
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	0,620		
Anzahl der gültigen Fälle	80		

HsTnT bei ED: Bei 47 Patienten wurde ein hsTnT-Wert bestimmt. Von den 15 Patienten (31,9 %) mit einer FU-LVEF <35 % hatten sechs Patienten (40 %) erhöhte hsTnT-Werte und neun Patienten (60 %) normale Werte. Von den 32 Patienten (68,1 %) mit einer FU-LVEF ≥35 % zeigten 20 Patienten (62,5 %) eine hsTnT-Erhöpfung; zwölf Patienten (37,5 %) dagegen nicht. Mit einem $p=0,1$ bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Auftretens erhöhter hsTnT-Werte (Tab. 18).

Tabelle 18: Häufigkeit von erhöhtem hochsensitiven Troponin T (hsTnT) Werten bei der Erstdiagnose (ED) bei Patienten mit einem FU-LVEF <35 % und FU-LVEF ≥35 %

		hsTnT bei ED		Gesamt
		nicht erhöht	erhöht	
FU-LVEF <35 %		9 (60 %)	6 (40 %)	15 (31,9 %)
FU-LVEF ≥35 %		12 (37,5 %)	20 (62,5 %)	32 (68,1 %)
Gesamt		21 (44,7 %)	26 (55,3 %)	47 (100 %)
FU-LVEF ≥35 % / Auftreten von hsTnT bei ED (Chi-Quadrat nach Pearson)				
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)		0,148		
Anzahl der gültigen Fälle		47		

LGE im MRT bei ED: Bei 68 Patienten (85 %) wurde ein MRT bei der ED durchgeführt. Von den 20 Patienten (29,4 %) mit einer FU-LVEF <35 % hatten 13 Patienten (65 %) ein LGE und sieben Patienten (35 %) nicht. Von den 48 Patienten (70,6 %) mit einer FU-LVEF ≥35 % zeigen 32 Patienten (66,6 %) ein LGE und 16 Patienten (33,4 %) nicht. Es bestand mit einem $p=0,8$ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich der Häufigkeit des Auftretens eines LGE bei ED (s. Tab. 19).

Tabelle 19: Häufigkeit des Auftretens eines Late Gadolinium Enhancement (LGE) in der Magnetresonanztomographie (MRT) bei der Erstdiagnose (ED) bei Patienten mit einem FU-LVEF <35 % und FU-LVEF ≥35 %

		LGE im MRT bei ED		Gesamt
		Nein	ja	
FU-LVEF <35 %		7 (35 %)	13 (65 %)	20 (29,4 %)
FU-LVEF ≥35 %		16 (33,4 %)	32 (66,6 %)	48 (70,6 %)
Gesamt		23 (33,8 %)	45 (66,2 %)	68 (100 %)
Korrelationsanalyse: FU-LVEF ≥35 % / Auftreten eines LGE bei ED (Chi-Quadrat nach Pearson)				
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)		0,895		
Anzahl der gültigen Fälle		68		

Aldosteron-Antagonist: Bei den 24 Patienten (30 %) mit einer FU-LVEF <35 % wurden 21 Patienten (87,5 %) ein Aldosteron-Antagonist verschrieben, während drei Patienten (12,5 %) keinen verschrieben bekamen. Von den 56 Patienten (70 %) mit einer FU-LVEF ≥35 % bekamen 49 Patienten (87,5 %) einen Aldosteron-Antagonisten verschrieben, während 7 Patienten (12,5 %) keinen verschrieben bekamen. Mit einem $p=1,0$ gab es keine statistische Signifikanz zwischen den beiden Gruppen (s.Tab. 20).

Tabelle 20: Verschreibung und Signifikanz von Aldosteron-Antagonisten bei Patienten mit einer FU-LVEF <35 % und FU-LVEF ≥35 %

	Aldosteron-Antagonist verschrieben		Gesamt
	nein	ja	
FU-LVEF <35 %	3 (12,5%)	21 (87,5%)	24 (30%)
FU-LVEF ≥35 %	7 (12,5%)	49 (87,5%)	56 (70%)
Gesamt	10 (12,5%)	70 (87,5%)	80 (100%)
Korrelationsanalyse FU-LVEF ≥35 %/Aldosteron-Antagonist			Chi-Quadrat n Pearson
Asymptomatische Signifikanz (zweiseitig)			1,0
Anzahl der gültigen Fälle			80

Δ LVEDD (FU minus ED): Die Differenz des LVEDD (FU-ED) war bei Patienten mit einer FU-LVEF <35 % um 3,16 mm reduziert und bei Patienten mit einer FU-LVEF ≥35 % um 7,4 mm reduziert. Dieser Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch mit einem $p=0,052$ nicht signifikant (s. Tab. 21).

Tabelle 21: Testung auf Unterschied in den Gruppen FU-LVEF ≥35 % ja/nein bezüglich der Differenz des LVEDD von FU zu ED (Δ LVEDD)

Gruppe		Werte Δ LVEDD in mm
FU-LVEF <35 %	Mittelwert	-3,1579
	Median	-1,0000
	Standardabweichung	6,66052
	Minimum / Maximum	-15,00 / 6,00
FU-LVEF ≥35 %	Mittelwert	-7,4211
	Median	-7,5000
	Standardabweichung	9,21700
	Minimum / Maximum	-32,00 / 14,00
T-Test für die Mittelwertgleichheit		zweiseitige Signifikanz
Varianzen sind gleich		0,079
Varianzen sind nicht gleich		0,052

9.3 Identifikation von Prognoseparameter für eine (partielle) Erholung der LVEF (FU-LVEF ≥ 50 % bzw. FU-LVEF ≥ 35 %) Cox-Regressionsanalyse)

Mit einer univariaten Cox-Regressionsanalyse konnten keine Prognoseparameter für das Auftreten einer Erholung der LVEF (FU-LVEF ≥ 50 %) identifiziert werden (s. Tab. 22).

Tabelle 22: Potentielle Einflussfaktoren für die Erholung der LVEF (FU-LVEF ≥ 50 %) Cox-Regressionsmodell

	p-Wert
LVEDD (mm) bei ED	0,392
Galectin-3 bei ED	0,152
LGE im MRT (nein/ja) bei ED	0,854
LVEF bei ED	0,169
NT-proBNP (pg/ml) bei ED	0,112
hsTnT (nicht erhöht/erhöht) bei ED	0,662
CRP (mg/dl) bei ED	0,885
QRS-Breite (ms) bei ED	0,451
RVF bei ED reduziert (nein/ja)	0,110
HRS bei ED (keine/VHF)	0,837
CRT (nein/ja) im Verlauf	0,440
Alter bei ED in Jahren	0,764
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,409
BMI (kg/m ²) bei ED	0,620
NYHA-Stadium bei ED	0,676
Art. Hypertonie in der Anamnese (nein/ja) bei ED	0,938
ADHF vor/bei ED (nein/ja)	0,158

Dagegen erwiesen sich die Parameter NT-proBNP und Gal-3 in der univariaten Cox-Regressionsanalyse als prognostische Faktoren für eine teilweise Erholung der LVEF (FU-LVEF ≥ 35 %; s. Tab. 23).

Tabelle 23: Potentielle Einflussfaktoren für die Erholung der LVEF (FU-LVEF ≥ 35 %) Cox-Regressionsmodell (signifikante Werte sind fett markiert)

	p-Wert
Geschlecht (männlich/weiblich)	0,885
LVEDD (mm) bei ED	0,200
Galectin-3 bei ED	0,007
LGE im MRT (nein/ja) bei ED	0,599
LVEF bei ED	0,275
NT-proBNP (pg/ml) bei ED	0,004
hsTnT (nichterhöht/erhöht) bei ED	0,323
CRP (mg/dl) bei ED	0,080
QRS-Breite (ms) bei ED	0,657
RVF reduziert bei ED (nein/ja)	0,229
HRS bei ED (ja/nein)	0,990
CRT (nein/ja) im Verlauf	0,382
Alter bei ED in Jahren	0,910
BMI (kg/m ²) bei ED	0,307
NYHA-Stadium bei ED	0,835
AHT in der Anamnese (nein/ja)	0,558
ADHF vor/bei ED (nein/ja)	0,163

9.4 Prognoseparameter für eine partielle Erholung der FU-LVEF; ROC-Analyse, Sensitivität und Cut-off-Werte

Mittels ROC-Analyse und Youden-Methode wurden verschiedene Parameter (s. Tab. 20) erneut auf ihre prognostische Aussagekraft für eine partielle Erholung der FU-LVEF getestet. NT-proBNP ($p=0,033$), Gal-3 ($p=0,035$) und CRP ($p=0,039$) waren in der Lage, unter Nutzung eines Cut-off-Wertes mit einer hohen Wahrscheinlichkeit zwischen Patienten mit einer FU-LVEF $\geq 35\%$ oder einer FU-LVEF $< 35\%$ zu unterscheiden (s. Tab. 24).

Tabelle 24: ROC-Analyse (Area under the curve) zur Unterscheidung von Patienten mit und ohne einer FU-LVEF $> 35\%$ (signifikante Parameter sind fett markiert)

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Asymptotische Signifikanz ^b
LVEDD (mm) ²	,407	0,235
NT proBNP (pg/ml)	,333	0,033
Gal 3	,336	0,035
CRP (mg/dl)	,338	0,039
QRS-Breite (ms)	,569	0,374
Alter bei ED in Jahren	,501	0,994
BMI (kg/m ²)	,399	0,196

Die ROC-Analyse ergab eine AUC von 67% für NT-proBNP ($p= 0,039$), von 67% für CRP ($p=0,043$) und von 67% für Gal-3 ($p= 0,040$) (s. Abb. 31 und Tab. 25).

Tabelle 25: ROC-Analyse (Area under the curve (AUC)) für Galectin-3, NT-proBNP und CRP bei Patienten mit einer FU-LVEF $< 35\%$

Variable(n) für Testergebnis	Fläche	Std.-Fehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b
Gal-3 (ng/ml)	0,671	0,076	0,040
NT proBNP (pg/ml)	0,672	0,073	0,039
CRP (mg/dl)	0,668	0,072	0,043

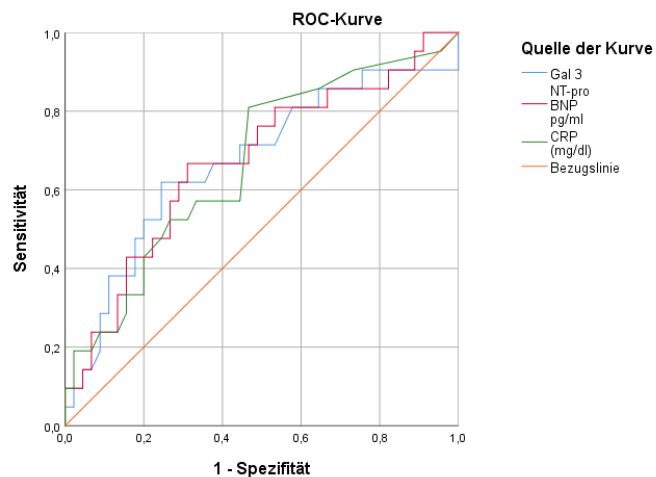


Abbildung 31 ROC-Kurve für Galectin-3, NT-proBNP und CRP:

Der mit der Youden-Methode ermittelten Cut-off-Werte mit der besten Sensitivität und Spezifität zur Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne FU-LVEF $\geq 35\%$ lag für Gal-3 bei 18,1 ng/ml, für NT-proBNP bei 2725 pg/ml und für CRP bei 0,95 mg/dl. Die Sensitivität (die Wahrscheinlichkeit, mit der richtig positiv getestet wurde) und Spezifität (die Wahrscheinlichkeit, mit der richtig negativ getestet wurde) lagen dabei wie folgt: NT-proBNP: 66,7 % / 68,9 %, Gal 3: 61,9 % / 75,6 % und CRP 52,4 % / 73,3 %.

9.5 Verteilung der Patienten mit einer FU-LVEF ≥ 35 %/FU-LVEF < 35 % unter Nutzung der Cut-off-Werte der Prognoseparameter

9.5.1 Prognoseparameter – Gal-3

Von den Patienten mit einem FU-LVEF < 35 % lag der Gal-3-Wert bei neun Patienten (37,5 %) unterhalb des Cut-off von 18,1 ng/ml und bei 15 Patienten (62,5 %) darüber. Bei den Patienten mit einer FU-LVEF ≥ 35 % befand sich der Gal-Wert bei 41 Patienten (74,5 %) unterhalb des Cut-off und bei 14 Patienten (25,5 %) oberhalb. Erhöhte Gal-3-Werte kamen signifikant häufiger bei Patienten mit einer FU-LVEF < 35 % vor (Chi-Quadrat-Test, $p=0,002$, s. Tab. 26).

Tabelle 26: Vorkommen von Galectin-3 (Gal-3) oberhalb und unterhalb des Cut-off-Wertes für Patienten mit einer FU-LVEF ≥ 35 % und FU-LVEF < 35 %

		Gal-3-Cut-off (18,1 ng/ml)		
		<18 ng/ml	$\geq 18,1$ ng/ml	Gesamt
FU-LVEF < 35 %	Anzahl	9 (37,5 %)	15 (62,5 %)	24 (30,4 %)
	Erwartete Anzahl	15,2	8,8	24,0
	% innerhalb von Gal-3 Cut-off	18,0 %	51,7 %	30,4 %
FU-LVEF ≥ 35 %	Anzahl	41 (74,5 %)	14 (25,5 %)	55 (69,6 %)
	Erwartete Anzahl	34,8	20,2	55,0
	% innerhalb von Gal-3 Cut-off	82,0 %	48,3 %	69,6 %
Gesamt	Anzahl	50	29	79
	Erwartete Anzahl	50,0	29,0	79,0
	% innerhalb von Gal-3-Cut-off	100,0 %	100,0 %	100,0 %
FU-LVEF ≥ 35 % / Gal-3 Cut-off (Chi-Quadrat-Test)				
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)		0,002		
Anzahl der gültigen Fälle		79		

Die Verteilung der Gal-3-Werte bei Patienten mit einer FU-LVEF $\geq 35\%$ und einer FU-LVEF $< 35\%$ ist in Abbildung 32 dargestellt.

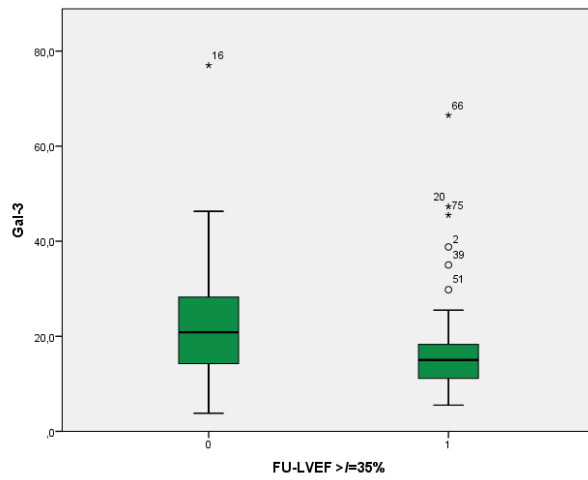


Abbildung 32: Höhe der Galectin-3 (Gal-3) Werte bei Patienten ohne (0) und mit (1) FU-LVEF $\geq 35\%$

9.6 Prognoseparameter – NT-proBNP

Bei den 21 Patienten mit einer FU-LVEF <35 % lag der NT-proBNP-Wert bei sieben Patienten (33,3 %) unterhalb des Cut-off-Wertes von 2725 pg/ml und bei 14 Patienten (66,7 %) darüber. Bei den 48 Patienten mit einer FU-LVEF ≥35 % zeigten 34 Patienten (70,8 %) NT-proBNP-Werte unterhalb des Cut-off-Wertes und 14 Patienten (29,2 %) darüber. Erhöhte NT-proBNP-Werte kamen signifikant häufiger bei Patienten mit einer FU-LVEF <35 % vor (Chi-Quadrat-Test, $p=0,004$, s. Tab. 27).

Tabelle 27: Vorkommen von NT-proBNP oberhalb und unterhalb des Cut-off-Wertes für Patienten mit FU-LVEF ≥35 % und FU-LVEF <35 %

		NT-proBNP-Cut-off		
		<2725 pg/ml	>2725 pg/ml	Gesamt
FU-LVEF <35 %	Anzahl	7 (33,3 %)	14 (66,7 %)	21 (30,4 %)
	Erwartete Anzahl	12,5	8,5	21,0
	% innerhalb von NT-proBNP-Cut-off	17,1 %	50,0 %	30,4 %
FU-LVEF ≥35 %	Anzahl	34 (70,8 %)	14 (29,2 %)	48 (69,6 %)
	Erwartete Anzahl	28,5	19,5	48,0
	% innerhalb von NT-proBNP-Cut-off	82,9 %	50,0 %	69,6 %
Gesamt	Anzahl	41 (59,4 %)	28 (60,6 %)	69 (100 %)
	Erwartete Anzahl	41,0	28,0	69,0
	% innerhalb von NT-proBNP-Cut-off	100,0 %	100,0 %	100,0 %
FU-LVEF ≥35 % / NT-proBNP-Cut-off (Chi-Quadrat-Test)				
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)		0,004		
Anzahl der gültigen Fälle		8,520 ^a		

Die Verteilung der NT-proBNP-bei Patienten mit einer FU-LVEF ≥35 % und einer FU-LVEF <35 % ist in Abbildung 33 dargestellt.

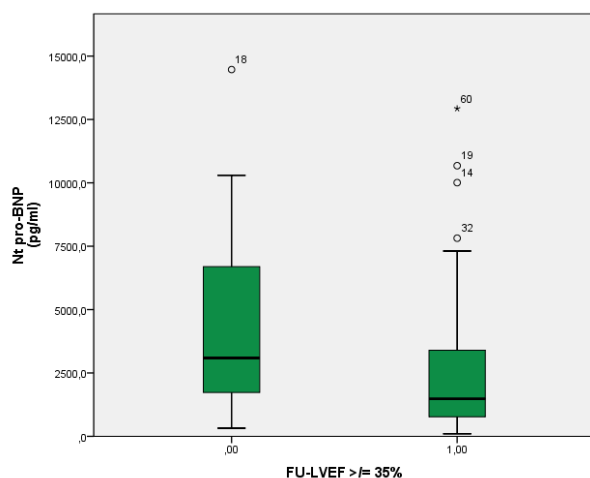


Abbildung 33: Höhe der NT-proBNP-Werte bei Patienten ohne (0) und mit (1) FU-LVEF ≥35 %

9.6.1 Prognoseparameter – Gal-3 + NT-proBNP

Die Parameter Gal-3 und NT-proBNP wurden kombiniert, um zu prüfen, ob sich dadurch die Sensitivität und Spezifität verbesserte (s. Tab. 28). Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden ($p < 0,001$).

Tabelle 28: Vorkommen von NT-proBNP und Galectin-3 oberhalb der Cut-off-Werte für Patienten mit einer FU-LVEF ≥ 35 % und FU-LVEF < 35 %

		Patienten oberhalb der Cut-off-Werte			
		Gal-3	NT-proBNP	Gal-3 plus NT- proBNP	Gesamt
FU-LVEF < 35 %	Anzahl	5	5	11	21
	Erwartete Anzahl	9,3	7,1	4,6	21,0
	% innerhalb der Cut-off-Werte	16,7 %	21,7 %	73,3 %	30,9 %
FU-LVEF ≥ 35 %	Anzahl	25	18	4	47
	Erwartete Anzahl	20,7	15,9	10,4	47,0
	% innerhalb der Cut-off-Werte	83,3 %	78,3 %	26,7 %	69,1 %
Gesamt	Anzahl	30	23	15	68
	Erwartete Anzahl	30,0	23,0	15,0	68,0
	% innerhalb der Cut-off-Werte	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
FU-LVEF ≥ 35 % / Gal-3 + NT-proBNP (Chi-Quadrat-Test)					
Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)		0,000			
Anzahl der gültigen Fälle		68			

10. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob schon bei der ED gemessene Parameter bei Patienten mit einer idiopathischen DCM eine prognostische Aussagekraft für die Erholung der LVEF besitzen.

Bisher fehlt eine standardisierte Primärdiagnostik der DCM, deren Diagnose oft nur sekundär, nach Ausschluss anderer Ursachen, gestellt wird. Damit hängt die primäre Diagnostik von den Symptomen des Patienten und der vermuteten Diagnose bei der ärztlichen Vorstellung des Patienten ab. Als entscheidender Parameter zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei DCM gilt die LVEF, was auch daran deutlich wird, dass die Indikation zur primärprophylaktischen ICD-Implantation wesentlich durch die LVEF bestimmt wird (Yancy et al. 2013; Ponikowski et al. 2016).

Zusätzlich zu dem Parameter LVEF wurden patientenbezogene Parameter (Alter, Geschlecht, BMI, Zeit bis zur ED, NYHA-Stadium, Medikation bei Entlassung), der Fibrosemarker Gal-3, Laborparameter (GFR, CRP, NT-proBNP, hsTnT) sowie Herzfunktionsparameter (RVSD, RVF, LVEDD), Vorerkrankungen (aHT in der Anamnese, systolischer Blutdruck, ADHF), Parameter der apparativen Untersuchungen (EKG mit QRS-Breite, Vorhandensein eines LSB, HRS, ein LGE im MRT) und die Implantation eines CRT erfasst. Bei 80 Patienten wurden diese im Hinblick auf eine mögliche prognostische Aussagekraft im Bezug auf die LVEF-Erholung analysiert. Als primärer Endpunkt wurde eine FU-LVEF <35 % gewählt, da dies die Grenze zur primärprophylaktischen ICD-Implantation darstellt. Eine leitliniengerechte Pharmakotherapie wurde bei allen Patienten etabliert (McMurray et al. 2012).

10.1 Geschlechtsverteilung bei der DCM

Die DCM kommt häufiger bei Männern vor. Allerdings sind kaum Daten zur geschlechterabhängigen Prävalenz und Inzidenz der DCM vorhanden. Da die kardiovaskulären Erkrankungen häufiger bei Männern auftreten, werden in der Regel die häufiger bei Männern auftretenden Symptome zugrunde gelegt. Frauen zeigen aber teilweise andere, unspezifischere Symptome, sodass diese Symptome bei ausschließlicher Berücksichtigung der für Männer typischen Symptome häufiger übersehen werden können. Frauen und Männer mit DCM und HF haben unterschiedliche Vorerkrankungsspektren. Männer haben häufiger eine koronare Herzerkrankung oder eine periphere arterielle Verschlusskrankheit, während Frauen eher eine hypertensive Herzerkrankung oder Klappenerkrankungen haben (Hsich und Piña 2009).

Die Frauen der hier vorliegenden Kohorte hatten häufiger eine niedrigere NYHA-Klassifikation, tendenziell eine höhere LVEF bei ED, etwas seltener ein LGE im MRT, höhere Gal-3-Werte und weniger häufig eine aHT in der Anamnese. Die Häufigkeit von VHF war bei Männern und Frauen vergleichbar (s. Tab. 4).

Keiner der untersuchten Parameter war zwischen Männern und Frauen signifikant verschieden.

Dagegen belegen Literaturdaten ein häufigeres Vorkommen einer HF nach DCM bei Frauen. Insgesamt hatten die Patientinnen in verschiedenen Studien eine höhere LVEF bei ED, seltener ein LGE im MRT, weniger HRS, eine höhere NYHA-Klassifikation, eine niedrigere Sterblichkeit und häufiger einen günstigeren Verlauf (Halliday et al. 2018; Lupón et al. 2017; McNamara et al. 2011). Möglicherweise resultieren diese Befunde aus der höheren und früheren Anfälligkeit für ventrikuläre Beeinträchtigungen bei Männern aufgrund von Mutationen eines Sarkomer-Proteins (Titin) der Muskelzelle. Bei diesen Männern treten die gleichen Symptome wie bei Frauen schon früher auf und sie sind anfälliger für adverse Effekte. Die Ursache dafür ist bisher unklar (Herman et al. 2012).

Möglicherweise warten Männer auch länger, bis sie sich zu einer Vorstellung beim Arzt entscheiden, und erhalten daher erst in einem fortgeschrittenen Stadium eine adäquate Therapie. Des Weiteren verlagern sich das Auftreten und damit die Diagnosestellung der DCM aufgrund der höheren Lebenserwartung von Frauen ins höhere Lebensalter. In der von uns untersuchten DCM-Kohorte waren 31,3 % der Patienten weiblich und 68,7 % männlich. Literaturdaten beziffern den Frauenanteil bei HF-Patienten mit ca. 28 %. Der Anteil der weiblichen HF-Patienten ist in der Subgruppe mit reduzierter LVEF

(40 %) deutlich niedriger als in der Subgruppe mit erhaltener LVEF (60 %). Frauen haben eine höhere Überlebensrate (Hsieh und Piña 2009; Galvao et al. 2006). Bei der DCM fehlen Daten zum Anteil weiblicher Patienten. Ob die HF und die DCM hinsichtlich der Geschlechterverteilung vergleichbar sind, ist ungeklärt. In der vorliegenden Kohorte bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der FU-LVEF. Aufgrund der durch die geringe Größe der Kohorte eingeschränkten Aussagekraft der vorliegenden Daten sind weitere Analysen zu potentiellen geschlechterspezifischen Ursachen, Symptomen und Therapien der DCM erforderlich.

10.2 Fibrosemarker: Gal-3 als Biomarker

Gal-3 ist ein Biomarker für die Fibrogenese. In der vorliegenden Analyse korrelierte Gal-3 mit einer niedrigeren FU-LVEF <35 %. Dieser Befund steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien und hebt die Bedeutung von Gal-3 für die Fibrosebildung am Myokard hervor.

Die meisten Studien fanden eine positive Korrelation von Gal-3 Plasmakonzentrationen und echokardiographischen Parametern. Die Deventer-Alkmaar heart failure study (DEAL-HF-Studie) identifizierte eine positive Assoziation zwischen Gal-3 und LVRR bei HF-Patienten (Lok et al. 2013). Der gleiche Zusammenhang besteht bei hospitalisierten HF-Patienten (Zhang et al. 2015) und bei ADHF-Patienten (Shah et al. 2010). Andere Studien mit chronischen HF- und ischämischen HF-Patienten fanden keinen Zusammenhang zwischen Gal-3 und echokardiographischen Funktionsparametern (Stoltze Gaborit et al. 2016; Tang et al. 2011; Weir et al. 2013). In einer anderen Studie bestand beim direkten Vergleich der Biomarker Gal-3 und soluble ST2 kein Vorteil für Gal-3 als Langzeit-Prognoseparameter bei Patienten mit lange bestehender HF. Eine signifikante Korrelation bestand lediglich zur allgemeinen Sterblichkeit (Bayes-Genis et al. 2014). In einer weiteren Vergleichsstudie mit Gal-3 und sST2 bei Patienten mit idiopathischer DCM waren nur intermediäre Gal-3-Werte mit adversen Outcomes assoziiert (Binas et al. 2018).

Dies könnte daran liegen, dass Gal-3 auf zellulärer Ebene und nicht oder nicht nur auf mechanischer Ebene im Sinne der LVEF wirkt. Die These, dass Patienten mit erhaltener LVEF niedrigere Gal-3-Spiegel haben, ließ sich in einer Studie mit einer kleinen Kohorte nicht bestätigen (Gopal et al. 2012). Da bei den Patienten in allen dargestellten Studien die HF schon länger bestand und medikamentös therapiert wurde, stellt sich die Frage, ob die Daten mit denen bei einer neu auftretenden DCM

vergleichbar sind, weil sich im ersten Fall akute und chronische Prozesse sowie medikamentöse Einflüsse vermischen.

In gesunden menschlichen Herzen ist die Gal-3-Produktion gering (Sharma et al. 2004). In einer Studie korrelierten Gal-3-Plasmalevel bei der DCM nicht mit dem Fibroseanteil (Besler et al. 2017). Im Myokard gemessenes Gal-3 korrelierte nicht mit Gal-3-Plasmawerten (Besler et al. 2017). Eine Fibrose kommt auch in anderen Organen (z. B. Leber, Nieren) vor (Henderson et al. 2008; Henderson et al. 2006; Mueller et al. 2015). Die Varianz von Gal-3-Plasmawerten bei HF-Patienten lässt sich möglicherweise durch die Gal-3-Expression in verschiedenen Geweben und unter verschiedenen (pathologischen) Konditionen erklären (López et al. 2015).

Gal-3 korreliert umgekehrt proportional mit der Nierenfunktion (Lok et al. 2010; Boer et al. 2011; Tang et al. 2011; Gopal et al. 2012; Binas et al. 2018; Stoltze Gaborit et al. 2016). Auch in der vorliegenden Kohorte bestand eine entsprechende Tendenz.

In der N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE)-Studie hatten Patienten mit einer akuten HF höhere Gal-3-Spiegel bei der ED (van Kimmenade et al. 2006). Gal-3 war ein besserer Prädiktor für eine Rehospitalisierung oder Tod bei HF-Patienten mit erhaltener LVEF als bei Patienten mit reduzierter LVEF (Boer et al. 2011). In der Deventer Alkmaar heart failure (DEAL-HF)-Studie bestand kein Zusammenhang zwischen der Gal-3-Konzentration, der LVEF und der Ätiologie der HF. Jedoch zeigte der Plasmaspiegel von Gal-3 eine prognostische Aussagekraft zur Rehospitalisierung oder dem Tod, unabhängig von der Schwere der HF (Lok et al. 2010).

Eine Stimulation oder Inhibition von Fibroblasten kann die LV-Dilatation und Dysfunktion auslösen bzw. verhindern (Thum et al. 2008). Beim AT-II-induzierten kardialen Remodelling kommt es zu einer erhöhten Gal-3-Ausschüttung (Yu et al. 2013). Diese Befunde lassen vermuten, dass Fibroblasten bzw. die Fibrose einen guten Angriffspunkt für eine medikamentöse Intervention darstellen.

Die fehlende Erhöhung von Gal-3 bei der ED der DCM beruht möglicherweise auf dem relativ geringen Ausmaß der Fibrose zu diesem Zeitpunkt. Patienten mit einer chronischen HF mit Gal-3-Mehrfachmessungen im Verlauf von bis zu zwölf Monaten nach der ED belegen die insgesamt höheren Gal-3-Werte bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen. Patienten, deren Gal-3-Werte im Verlauf anstiegen, zeigten eine höhere Rate an kardiovaskulären Ereignissen (Motiwala et al. 2013). Eine schnelle Reduktion der Gal-3-Spiegel war mit einem höheren LVRR assoziiert (Motiwala et al. 2013). Bei den meisten Patienten veränderte sich der Gal-3-Spiegel jedoch nicht (Motiwala et al. 2013). In einer Subgruppenanalyse der Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA)-Studie und der

Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart Failure (COACH)-Studie zeigten höhere bzw. ansteigende Gal-3-Werte (von der ED bis 6 Monate später) einen Zusammenhang zu höheren Hospitalisierungsraten sowie adversen Outcomes (van der Velde et al. 2013). In der COACH-Studie waren die Gal-3-Level bei Patienten mit akuter HF bei der ED höher und im FU niedriger als bei Patienten mit chronischer HF (van der Velde et al. 2013). In einer anderen Studie blieben einmal erhöhte Gal-3-Werte auf einem konstant hohen Level und änderten sich auch bei einer ADHF kaum (Lok et al. 2010). Diese Befunde lassen darauf schließen, dass sich der Fibroseanteil bei einer akuten Erkrankung eher zurückbildet als bei einer chronischen Erkrankung.

Möglicherweise leiden HF-Patienten mit erhaltener Funktion unter einer „stillen“ Fibrose, die sich im Verlauf verschlimmert und erst zeitversetzt Symptome zeigt. Die Messung eines Biomarkers als Fibrose-Äquivalent zu einem Zeitpunkt ist daher bei diesen Patienten u. U. nicht aussagekräftig genug. Eine über einen längeren Zeitraum entstandene Fibrose zeigt dagegen relativ stabile Werte, sodass bei diesen Patienten eine einmalige Messung ausreichen könnte. Die Qualität einer aktiven, sich verändernden Fibrose ist dagegen mit einer einmaligen Messung kaum erfassbar. Insgesamt sprechen die Ergebnisse der diversen Studien dafür, dass die HF und vermutlich auch die DCM Erkrankungen mit einer dynamischen Entwicklung darstellen. In diesem Kontext wäre der Einsatz von Gal-3 als Verlaufsparmeter zu diskutieren. Gal-3 bzw. andere Biomarker bieten die Möglichkeit, Therapien und prognostische Informationen zur Erholung des Myokards auf eine zelluläre/biochemische Basis zu stellen. Derzeit ist es unklar, ob die Veränderung der Masse und des Durchmessers des Myokards die Rückbildung der zellulären Myokardschäden abbildet (Mann und Bristow 2005; Mann et al. 2012). Möglicherweise könnte man über erhöhte Gal-3-Level die Patienten identifizieren, die stärker von einer anti-fibrotischen Therapie mit Aldosteron-Antagonisten profitieren. In der vorliegenden Kohorte wurde den meisten Patienten (78,5 %) ein Aldosteron-Antagonist verordnet.

Der in der vorliegenden Studie definierte Cut-off-Wert für Gal-3 lag bei 18,1 ng/ml und damit nahe an dem der Food and Drug Administration (FDA) und dem vom Hersteller empfohlenen Risikostratifkationswert von 17,8 ng/ml, der erhöhte Werte ausdrückt. Der Gal-3-Median lag in der hier vorliegenden Kohorte bei 16,4 ng/ml. In anderen Studien mit Patienten mit akuten und chronischen HF betragen die Gal-3-Mediane 20,3 ng/ml (Boer et al. 2011; Motiwala et al. 2013), 17,7 ng/ml (Lok et al. 2010) bzw. 14,0 ng/ml (Felker et al. 2012; Tang et al. 2011). Studien mit Patienten mit akuter HF zeigten Gal-3-Median-Werte zwischen 9 und 33 ng/ml (COACH-Studie, PRIDE-Studie, DECIDE-Studie). Bei Patienten mit einer neu auftretenden HF betragen die Median-Werte

4–16 ng/ml und bei den chronischen HF-Patienten 13–19 ng/ml. Die Studien mit akuten/chronischen Patienten zeichneten sich durch sehr gemischte Kohorten mit unterschiedlicher HF-Genese aus. Insgesamt waren aber die Gal-3-Werte bei der akuten HF höher und es bestand ein Zusammenhang zwischen den Gal-3-Niveaus und der Rehospitalisierungsrate bzw. der allgemeinen Sterblichkeit (van Kimmenade et al. 2006; Carrasco-Sánchez et al. 2013; Boer et al. 2011; Meijers et al. 2014; Eurlings et al. 2012; Berardinis et al. 2014; Tang et al. 2011). Aufgrund von klinischen Daten schlugen einige Autoren vor, dass Patienten mit Gal-3-Werten zwischen 17,9 und 25,9 ng/ml eine intensivere Therapie erhalten sollten (z. B. häufigere Arztbesuche, engmaschigere Einstellung der Medikamente) als Patienten mit niedrigeren Gal-3-Spiegeln (<17,9 ng/ml). Patienten mit Werten >25,9 ng/ml sollten einer erweiterten Therapie, u. a. mit mechanischen Hilfsmitteln, zugeführt werden (McCullough et al. 2011). Ein anderer Vorschlag ist, die Entscheidung, ob ein ambulanter oder ein stationärer Aufenthalt für Patienten mit akuter HF sinnvoll ist, von der Höhe der NT-proBNP- und Gal-3-Werte abhängig zu machen. Bei normalen Werten wäre ein ambulantes Behandlungsregime denkbar, bei intermediären oder erhöhten Werten sollte eine stationäre Behandlung erfolgen (Peacock und DiSomma 2014). Auf der Basis der vorliegenden Daten sollte diskutiert werden, ob sich auch für Patienten mit DCM ein ähnlicher Algorithmus ableiten lässt. Zusammenfassend lässt sich die Rolle von Gal-3 als Marker der myokardialen Fibrose aufgrund der uneinheitlichen Datenlage nicht eindeutig klären, und weitere Studien zur Rolle des Biomarkers im Rahmen der DCM sind dementsprechend erforderlich (López et al. 2015; Besler et al. 2017; Felker et al. 2012).

10.3 Laborwerte: Gal-3 und Inflammation

Bei der Entwicklung der DCM spielt die Inflammation eine wichtige Rolle. Eine Entzündung ist eine Voraussetzung für die Gewebeheilung. Der im Verlauf einer chronischen Entzündung entstehende Gewebeschaden und -verlust hat eine Fibrozytogenese zur Folge. Die Narbenbildung kann, je nach Ausmaß und Lage, zu Arrhythmien und zum Organversagen führen. Der Inflammationsmarker CRP korrelierte in der vorliegenden Kohorte in der Cox-Regressionsanalyse gerade nicht mit dem Endpunkt FU-LVEF <35 % ($p=0,08$). Nach der ROC-Analyse scheint dennoch in unserer Kohorte eine gewisse Assoziation vorzuliegen.

Auch Gal-3 spielt eine Rolle bei der Regulation akuter/chronischer Entzündungen und ist an der Neutrophilenaktivierung und -adhäsion, der Chemoattraktion von Monozyten, der Aktivierung von Mastzellen (Henderson und Sethi 2009) und an der Vermittlung

pro-inflammatorischer und pro-apoptotischer Effekte (Besler et al. 2017) beteiligt. Immunhistochemisch nachweisbare Entzündungszeichen in myokardialen Biopsien waren mit einem schlechten Outcome assoziiert (Kindermann et al. 2008). Gal-3- und CRP-Spiegel korrelieren bei chronischer HF mit erhaltener LVEF (Boer et al. 2011; Mueller et al. 2006) und bei ambulanten Patienten mit chronisch stabiler HF (Stoltze Gaborit et al. 2016). Erhöhte CRP-Werte sind ein unabhängiger Faktor für unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit akuter und chronischer HF (Anand et al. 2005). CRP-Erhöhungen können, neben TNF- α und IL-6, asymptomatische Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer HF identifizieren (Vasan et al. 2003). Das Auftreten von TNF- α bei DCM-Patienten deutet auf die Stimulation von Immun- oder Inflammationsprozessen aufgrund von Gewebeschäden hin (Matsumori et al. 1994). Im Tierversuch verabreichte anti-entzündliche Peptide können die Gal-3-Expression und Inflammation reduzieren (Sharma et al. 2004). Gal-3 spielt bei der Aktivierung pro-inflammatorischer Zellen (z. B. Makrophagen und Monozyten) eine wichtige Rolle (Papaspayridonos et al. 2008).

Es gibt Hinweise, dass Gal-3 in die Entwicklung einer Pneumonie durch *Streptococcus pneumoniae*, nicht aber durch andere Erreger (z. B. *Escherichia coli*) involviert ist (Sato et al. 2002; Henderson und Sethi 2009). Bei *Trypanosoma-cruzi*-Infektionen unterstützt Gal-3 die Entzündungsreaktion durch die Regulation der Expression spezifischer T-Lymphozyten-Rezeptoren, induziert aber auch die myokardiale Fibrose (Pineda et al. 2015). In einer anderen Studie korrelierte das Gal-3 mit der Anzahl der endomyokardialen Entzündungszellen. Allerdings waren in der Untersuchung nicht alle Biopsien auswertbar. Außerdem gelten solche Biopsieresultate als unzuverlässig, da die Entnahme aus einer von Fibrose betroffenen Stelle nicht sichergestellt werden kann (Besler et al. 2017). Dennoch unterstützen diese Ergebnisse das Konzept eines gemeinsamen Vorkommens von Fibrose und Inflammation (Besler et al. 2017). Auch andere Autoren bestätigen die Möglichkeit des gemeinsamen Auftretens einer Fibrose und einer Entzündung (Wojnicz et al. 2001). Bei spontan hypertensiven Ratten oder Ratten mit einer induzierten aHT waren sowohl Gal-3-Spiegel als auch pro-inflammatorische Marker (z. B. CRP, IL) erhöht. Die Fibrose und die Inflammation waren unter Aldosteron-Antagonisten oder modifiziertem Citruspektin rückläufig. Eine Blockade der Gal-3-Expression in Ratten verhinderte die Fibrose (Martínez-Martínez et al. 2015). Die vorliegenden Befunde, dass erhöhte CRP- und Gal-3-Werte gegen eine Erholung der FU-LVEF bei der DCM sprechen, stehen im Einklang mit den Befunden der aktuellen Literatur und unterstreichen den Zusammenhang zwischen Entzündung und Fibroneogenese.

10.4 Laborwerte: Gal-3, NT-proBNP und HF

Das bei einer Dehnung der Myozyten, z. B. bei Volumenüberladung, ausgeschüttete NT-proBNP reduziert den arteriellen Blutdruck durch eine direkte Vasodilatation. Es inhibiert die Katecholaminausschüttung und damit die adrenerge Stimulation.

Natriuretische Peptide sind Teil des aktivierten neurohumoralen Systems bei HF und Marker für eine erhöhte Wandspannung in den Herzkammern (McMurray et al. 2012; Pfister und Schneider 2004; Woods 2004). Bei Patienten mit Dyspnoe ist NT-proBNP differenzialdiagnostisch richtungweisend für die Identifikation der kardialen Ursache (Maisel et al. 2002).

NT-proBNP ist ein etablierter Marker für die Risikostratifikation, Prognose und Therapiesteuerung bei HF (Welsh et al. 2013; Wang et al. 2004; Maisel et al. 2002; Kubanek et al. 2013; Redfield et al. 2002). Gal-3 bildet ein anderes pathophysiologisches Geschehen, nämlich Veränderungen in der ECM, ab.

Die NT-proBNP-Spiegel sind mit der Schwere der HF (McMurray et al. 2012) und mit einem fehlenden LVRR assoziiert (Lupón et al. 2017). In der vorliegenden Kohorte korrelierten wir, wie in anderen Studien (Bielecka-Dabrowa et al. 2013), hohe NT-proBNP-Werte mit einer LVEF < 35 %. Bei ambulanten HF-Patienten waren hohe Gal-3-Spiegel mit hohen NT-proBNP-Werten assoziiert. Das galt allerdings nur, solange NT-proBNP nicht in das multivariate Modell eingeschlossen wurde, in dem Fall war es nicht mehr signifikant (Felker et al. 2012).

Niedrige NT-proBNP-Niveaus erhöhen die Überlebensrate bei strukturellen Herzerkrankungen (Januzzi et al. 2008) sowie bei der DCM (Ishikawa et al. 2006) und sind mit der Erholung der LVEF bei HF-Patienten assoziiert (Lupón et al. 2017). Bei HF-Patienten sind damit niedrigere NT-proBNP-Spiegel prognostisch günstiger. In einer weiteren Studie korrelierten nicht die NT-proBNP-Baseline-Werte, sondern die Werte nach sechs Monaten mit dem LVRR (Choi et al. 2013). Allerdings handelte es sich um eine retrospektive Untersuchung mit unklarem Intervall von der EM bis zur ED und dem Einschluss verschiedener Kardiomyopathien (DCM, Hypertensive-, Alkohol- und Chemotherapie-assoziierte-Kardiomyopathien).

Das NT-proBNP wird durch das Alter, das Geschlecht, die GFR und Übergewicht beeinflusst (Redfield et al. 2002; Bielecka-Dabrowa et al. 2008; McCullough et al. 2003; Wang et al. 2004). Es handelt sich um einen im Tagesverlauf schwankenden, von verschiedenen Faktoren abhängigen unspezifischen Marker, der nicht zwangsläufig die Grunderkrankung beschreibt (Hogenhuis et al. 2007).

HF-Patienten mit abnehmenden Gal-3-Werten im Verlauf zeigten bei der ED einen geringeren NT-proBNP-Spiegel (van der Velde et al. 2013). In der PRIDE (ProBNP

Investigation of Dyspnea in the Emergency Department)-Studie mit Patienten mit akuter HF erwies sich im Vergleich zu NT-proBNP ein erhöhter Gal-3-Spiegel als besserer unabhängiger Prädiktor für die 60-Tage-Mortalität (van Kimmenade et al. 2006; Rehman et al. 2008). Höhere Gal-3-Level waren mit höheren NT-proBNP-Spiegeln assoziiert (Stoltze Gaborit et al. 2016; Felker et al. 2012).

Wie auch in der Literatur (Patienten mit akuter HF) hatte in der vorliegenden Studie die Kombination von Gal-3 und NT-proBNP eine höhere prognostische Wertigkeit als die solitären Biomarker (Shah et al. 2010). Dieser Befund konnte in anderen Studien jedoch nicht bestätigt werden (Felker et al. 2012; Grandin et al. 2012).

Bei HF-Patienten korrelierten die bei der ED gemessenen höheren NT-proBNP-Level mit höheren Gal-3-Werten. Höhere Niveaus der beiden Biomarker waren mit einer 1,5 bis 2-fach erhöhten Mortalität assoziiert (Lok et al. 2010).

Die vorliegenden Ergebnisse decken sich mit den Resultaten der aktuellen Literatur und bestätigen den Nutzen von NT-proBNP und Gal-3 als Biomarker zur Risikostratifikation und als prognostische Parameter. Möglicherweise erhöht eine Kombination der beiden Parameter die Vorhersagegenauigkeit für ein LVRR.

10.5 Laborwerte: HsTnT

In den dünnen Filamenten der Herzmuskelfibrillen sind cTn Teile des Troponin-Tropomyosin-Komplexes. Bei einer Myokardschädigung werden cTnI und cTnT freigesetzt und in das Blutgefäßsystem abgegeben. Laut Studiendaten liefern möglicherweise erhöhte cTn-Spiegel bei gesunden Patienten einen Hinweis auf eine zukünftige HF. Das cTnI ist aber auch im Serum von Patienten mit chronischer HF erhöht (Nellessen et al. 2006). Die Höhe des cTnI ist bei Patienten mit ischämischer HF und DCM vergleichbar. Patienten, die im Verlauf versterben, zeigen höhere cTnI-Werte (Nellessen et al. 2006). Insgesamt besitzen HF-Patienten mit leicht oder chronisch erhöhten cTnI- und cTnT-Spiegeln eine schlechtere Prognose (Latini et al. 2007; Sundström et al. 2009; Peacock et al. 2008). Andere Autoren fanden nur moderate cTn-Erhöhungen bei Patienten mit nicht-ischämischer, chronischer HF (La Vecchia et al. 2000).

In einer weiteren Studie ging ein hoher cTnT-Wert bei DCM-Patienten mit einer progredienten Degeneration der Myozyten und damit mit einer Krankheitsverschlechterung einher. Die Autoren schlossen daraus, dass cTnT als Verlaufsparemeter gemessen werden sollte (Sato et al. 2001).

In der vorliegenden Kohorte wurde cTnT nur zur ED gemessen. Zu diesem Zeitpunkt zeigten 32,5 % der Patienten erhöhte Werte, die aber nicht mit der Erholung der

FU-LVEF korrelierten. CTnT ist ein etablierter Parameter zum Ein- oder Ausschluss für ein ACS, darüber hinaus gibt es bisher keinen Hinweis für einen Nutzen im Rahmen der DCM. Insgesamt deuten die Befunde an, dass es im Rahmen der DCM zu Strukturveränderungen bzw. kleinen Myokardnekrosen kommt. Dem Übergang der DCM in eine chronische HF bei einigen Patienten könnte ein fortschreitender myokardialer Zellschaden zugrunde liegen. Da diese Schäden mit einer Freisetzung von cTnT einhergehen, ist zur Prognosestellung eine cTnT-Messung möglicherweise sinnvoll.

10.6 Herzfunktionsparameter: Linksventrikuläres reverses Remodelling (LVRR) oder Erholung der FU-LVEF

Die Entwicklung der myokardialen Fibrose wird mit der Aktivierung der neurohormonalen Achse und einem Progress des kardialen Remodellings in Zusammenhang gebracht. Die Fibrose kann zu kardialen Arrhythmien und einem plötzlichen Herztod führen (Mann und Bristow 2005; Masci et al. 2013).

Klinisch äußert sich die Fibrose in einer Veränderung der Form der Ventrikel (z. B. bei der DCM einer Dilatation eines oder beider Ventrikel) und einer Reduzierung der LVEF. Auch eine Verbesserung der LVEF ist im weiteren Verlauf möglich, dies wird als LVRR bezeichnet.

Laut neueren Studien verbesserte sich die FU-LVEF bei mehr als einem Drittel der Patienten mit DCM deutlich, unabhängig von der initialen LVEF (Masci et al. 2013; Merlo et al. 2011; Choi et al. 2013). Auch vor dem Einsatz von β -Blockern zeigten 27 % der Patienten mit einer Recent-onset DCM eine LVRR (Steimle et al. 1994). Dies deckt sich in etwa mit den uns hier vorliegenden Ergebnissen mit neu diagnostizierten DCM-Patienten, von denen 27,5 % eine komplette und 35 % eine Teilerholung zeigten. Bei 30 % der Patienten erholte sich die FU-LVEF nicht.

Unterschiedliche Prädiktoren werden mit einem LVRR in Zusammenhang gebracht. Dazu zählen eine kürzere Symptombdauer und eine leichtere hämodynamische Instabilität bei ED (Steimle et al. 1994). DCM-Patienten mit einem LVRR zeigten in einer Studie stärker ausgeprägte Symptome und erhöhte Ausgangsparameter (Herzfrequenz, NT-proBNP, größeres LV-Volumen und -Masse) (Masci et al. 2013). Mit β -Blockern behandelte DCM-Patienten zeigten einen Anstieg der Kalzium-ATPase des sarkoplasmatischen Retikulums und der Alpha-Myosin-Schwerketten, was mit einem Anstieg der LVEF einherging (Lowes et al. 2002).

Andere Studien identifizierten einen erhöhten systolischen Blutdruck, die Abwesenheit eines LSB, eine QRS-Breite <120 ms, einen kleineren LVEDD und die Verschreibung von β -Blockern als Prädiktoren für ein LVRR (Merlo et al. 2011; Choi et al. 2013).

In der vorliegenden Kohorte bestand lediglich ein tendenzieller Zusammenhang zwischen der Reduktion des LVEDD und dem LVRR. Weitere Zusammenhänge mit kardialen Parametern konnten nicht gefunden werden. Diese Befunde spiegeln u. U. das spezifische Patientengut der vorliegenden Kohorte wider. Viele Patienten wurden vor der Vorstellung in der Kerckhoff-Klinik schon in anderen Kliniken behandelt.

Studien belegen, dass es sich bei dem LVRR um einen dynamischen Prozess handelt, der nicht nur die LVEF betrifft. Veränderungen beim LVRR (z. B. LVEF, isovolumetrische Relaxationszeit, Höhe des mitralen Refluxes) nahmen unter der CRT ab. Eine Unterbrechung der CRT führte zu einer zügigen Rückkehr zur Ausgangssituation mit eingeschränkten linksventrikulären Funktionsparametern (Yu 2002). Auch unter einer β -Blocker-Therapie verbesserten LVEF bei HF-Patienten verschlechterte sich die LVEF wieder bis zum Ausgangswert bei der ED, wenn die medikamentöse Behandlung beendet wurde (Waagstein et al. 1989).

In einer Studie mit DCM-Patienten begann das LVRR nach sechs Monaten und war nach 12–24 Monaten abgeschlossen (Merlo et al. 2011). In einer weiteren Studie wurde zwischen einer frühen Erholungsgruppe (LVRR nach 6 Monaten nach ED, danach weitgehend konstante LVEF) und einer späten Erholungsgruppe (Veränderungen der LVEF bis zu 36 Monate nach ED) unterschieden (Ikeda et al. 2016b). Aufgrund nur einer echokardiographischen Nachkontrolle konnten in der vorliegenden Patientenkohorte derartige Zusammenhänge, die für die Therapiesteuerung von Bedeutung sind, nicht überprüft werden.

Die Eignung der LVEF als Prognosemarker wird auch kritisch bewertet. Bei HF-Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF kam es nicht zwangsläufig zu einer weiteren Verschlechterung der FU-LVEF (Stoltze Gaborit et al. 2016). Der Zusammenhang zwischen systolischer LVEF und dem Outcome war nicht linear und bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LVEF schwächer (Dec und Fuster 1994; Jefferies und Towbin 2010). Möglicherweise waren diese Patienten bei einer länger bestehenden HF schon austherapiert.

Die meisten Studien fokussieren ihr Augenmerk auf funktionelle Parameter (z. B. LVEF) und berücksichtigen weniger Veränderungen auf zellulärer bzw. biochemischer Ebene. Bei einer länger bestehenden Erkrankung mit initialer Verbesserung der Symptome ist es unklar, ob es sich um eine langfristige Verbesserung auf zellulärer Ebene oder lediglich um eine Pharmakotherapie-bedingte vorübergehende Verbesserung der globalen Struktur handelt. Insgesamt stützt die uneinheitliche

Datenlage die Hypothese, dass die LVEF bei der DCM als prognostischer Parameter alleine nicht ausreicht. Daher wäre die Identifikation von zusätzlichen Parametern, die die zelluläre/biochemische Ebene mit einschließen, sinnvoll.

10.7 Herzfunktionsparameter: LVEDD in Abhängigkeit von der FU-LVEF ≥ 35 %

In der vorliegenden Kohorte trat bei allen Patienten ein LVRR – gemessen als rückläufiger LVEDD – auf. Der mediane LVEDD bei ED betrug 65 mm. Bei Patienten mit einer teilweise Erholung der LVEF (FU-LVEF ≥ 35 %) war der FU-LVEDD um 7,42 mm reduziert. Bei Patienten ohne Erholung der LVEF (FU-LVEF < 35 %) betrug die Reduktion 3,16 mm. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,52$). In den meisten Studien mit DCM-Patienten war die Entwicklung der Größe des LVEDD mit der Entwicklung der FU-LVEF nach zwölf Monaten bzw. einem LVRR assoziiert (Broch et al. 2015; Pankuweit et al. 2015; Matsumura et al. 2015; Merlo et al. 2011). Patienten mit LGE im MRT zeigten meist höhere LVEDD-Werte (Masci et al. 2013). In weiteren Studien erwies sich die LVEDD bei ED als stärkster Prädiktor für die Entwicklung der LVEF nach sechs Monaten (McNamara et al. 2011) oder die Veränderung des LVEDD in den ersten sechs Monaten nach ED als bester Prädiktor für eines späteres LVRR (nach 24–36 Monaten) (Ikeda et al. 2016b). Patienten mit einem niedrigeren LVEDD im FU hatten signifikant niedrigere Gal-3-Spiegel als Patienten mit erhöhtem LVEDD (Lok et al. 2013).

Der deutlichere LVEDD-Rückgang in den Jahren nach 1990 beruht auf einer optimierten Pharmakotherapie mit β -Blockern und ACE-Hemmern (Castelli et al. 2013). Die vorliegenden Ergebnisse mit DCM-Patienten, die mit einer Standard-Pharmakotherapie behandelt wurden, reihen sich in die aktuelle Studienlage ein.

10.8 Herzrhythmusstörungen

Aufgrund des schnellen/unregelmäßigen Herzschlags, des Verlusts der atrioventrikulären Synchronizität und der erhöhten mitralen Regurgitation kann es bei einer VHF zu einer Abnahme des ventrikulären Auswurfs kommen und damit zu einer Verschlechterung der HF.

Trotz der häufigeren und schnelleren Diagnose der DCM blieb die Häufigkeit des Auftretens von VHF bei der DCM-ED in den vergangenen Jahren mit etwa 20 % unverändert (Castelli et al. 2013). Zur prognostischen Rolle des VHF bei der DCM gibt

es bisher nur vereinzelte Untersuchungen mit divergierenden Ergebnissen (Aleksova et al. 2010; Dries et al. 1998; Diaz et al. 1987).

Teilweise ist es schwierig zu klären, ob das VHF zu einer DCM geführt hat (Tachymyopathie) oder umgekehrt. In einer Studie zeigten Patienten mit VHF ohne Vorerkrankung eine diffuse ventrikuläre Myokardfibrose (Ling et al. 2012). Eine atriale Fibrose konnte im Tiermodell bei ansonsten herzgesunden Tieren nachgewiesen werden (Avitall et al. 2008). Bei Patienten mit primärem VHF ohne Vorerkrankungen konnten in Myokardbiopsien Erkrankungen wie Kardiomyopathien nachgewiesen werden (Frustaci et al. 1991), sodass das VHF eine Erstmanifestation einer DCM sein könnte. Ein häufig mit VHF vergesellschaftetes erhöhtes linksatriales Volumen war ein Prädiktor für eine mangelnde Erholung bei Patienten mit DCM (Moon et al. 2016). Normalerweise erholt sich die LVEF bei einer Tachymyopathie nach ca. 4 bis 6 Wochen. Da das vorliegende Kollektiv unterschiedliche LVEF-Erholungswerte aufwies, ist eine Tachymyopathie eher unwahrscheinlich. Die meisten Patienten hatten eine leichter bis stärker erniedrigte LVEF bei ED, und nur elf Patienten zeigten ein VHF. In anderen Studien wiesen 40 % der DCM-Patienten mit einem LVRR ein VHF bei ED auf (Matsumura et al. 2015).

VHF ist die häufigste HRS bei Patienten mit HF. DCM-Patienten fallen häufig initial mit Symptomen einer HF auf bzw. zeigen bereits eine HF. Die Prävalenz des VHF erhöht sich parallel zur HF-Schwere (10 % bei Patienten mit leichter und 50 % bei Patienten mit schwerer HF) (Maisel und Stevenson 2003; van Veldhuisen et al. 2006). Ein VHF verschlechtert die Prognose der HF. Laut einer Studie ist das Auftreten von VHF bei der ED einer HF mit schwerwiegenden Symptomen, einer längeren Erkrankungsdauer und einem höheren Mortalitätsrisiko verbunden (Swedberg et al. 2005). Auch andere Studien identifizierten ein VHF bei ED der HF als unabhängigen Prädiktor für die allgemeine Mortalität (Olsson et al. 2006). Bei Kindern war die Entwicklung von atrialen Arrhythmien mit einer schlechteren Erholung der LVEF assoziiert (Griffin et al. 1988). Trotz dieser Befunde bleibt es unklar, ob ein VHF ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei HF-Patienten ist (McMurray et al. 2012). In einer HF-Studie erholten sich die Patienten beim Vorliegen eines VHF bei der ED häufiger (Lupón et al. 2017). In der vorliegenden DCM-Kohorte zeigten elf Patienten bei der DCM-ED ein VHF als neue Symptomatik. Wie in anderen Studien auch ist dieser Befund nicht mit einem LVRR assoziiert (Linssen et al. 2011). Laut weiteren Studien ließ das Auftreten von VHF im Verlauf der ersten drei Jahre nach der ED der DCM, nicht jedoch bei der ED, eine Aussage über die Prognose zu (Gulati et al. 2013; Aleksova et al. 2010), was mit den vorliegenden Ergebnissen korrespondiert.

NT-proBNP ist ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines VHF (Wang et al. 2004). Dieser Befund passt zu einer bei der VHF vorkommenden atrialen Dehnung mit Ausschüttung von NT-proBNP.

Unklar bleibt, ob das VHF die Ursache oder die Folge der Fibrose ist. Möglicherweise beruht das VHF auf verschiedenen Mechanismen. Als Folge der Fibrosebildung könnte es sich auch um eine Erstmanifestation der DCM handeln. Die hämodynamischen Veränderungen könnten Vorgänge, die erst im Verlauf relevant werden, vorhersagen.

10.9 LGE im MRT

Vor der Etablierung des MRT wurde die kardiale Fibrose primär über endomyokardiale Biopsien nachgewiesen. Aufgrund der fehlenden Aussagekraft und des weiten Risikospektrums sind endomyokardiale Biopsien nur noch in Ausnahmefällen indiziert. Über eine Endomyokardbiopsie gewonnene Proben zeigten – z. T. methodenbedingt (Biopsiematerial stammt nicht immer aus dem geschädigten Area) – keine fibrotischen Areale und auch keinen Zusammenhang zum LVRR (Rubiś et al. 2017; Ishii et al. 2016).

Die kardiale Fibrose kommt bei der DCM in der Regel an der Insertionsstelle beider Ventrikel und damit mittmyokardial als sogenannte „Midwall-Fibrose“, aber auch subendokardial oder subepikardial vor. Sie beschränkt sich nicht auf ein Stromgebiet der Koronararterien. Das LGE im MRT kennzeichnet die Fibroseanreicherung im Myokard. In der vorliegenden Kohorte zeigten 45 Patienten (56,3 %) ein LGE im MRT. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zum FU-LVEF bestand nicht, was im Widerspruch zur Literatur steht. Möglicherweise hätte eine Fibrosequantifizierung hier zu einem anderen Ergebnis geführt, die für unsere Patienten aber nicht zur Verfügung stand.

Die kardiale Fibrose kann zu einer Beeinträchtigung der mechanischen Funktion des Myokards führen. Die erhöhte linksventrikuläre Steifigkeit und reduzierte Dehnungsfähigkeit kann die systolische und die diastolische Funktion des Myokards beeinträchtigen (Mann und Bristow 2005). Laut einer Studie ist die zirkumferente, nicht jedoch die radiale Kontraktilität des Herzens bei Patienten mit Midwall-Fibrose stärker eingeschränkt als bei Patienten ohne diesen Befund. Dies veränderte auch die Abhängigkeit der circumferentiellen Kontraktilität und der LVEF (Taylor et al. 2014). DCM-Patienten mit einem LVRR zeigen in einer Studie seltener ein LGE im MRT (Masci et al. 2013). In einer anderen Studie zeigten 30 % der DCM-Patienten ein charakteristisches Midwall-Muster, in welchem sich die Fibrose als Synonym für das LGE im MRT anreichert (Gulati et al. 2013). Die Midwall-Fibrose ist zur Vorhersage der

Mortalität und kardiovaskulär bedingter Hospitalisierungen bei DCM-Patienten geeignet (Assomull et al. 2006). Das Risiko für Patienten mit einer ED-LVEF von 35 % (12,7 %) in den nächsten fünf Jahren zu versterben, reduzierte sich für Patienten ohne Midwall-Fibrose auf 9,4 %. Das Vorhandensein und das Ausmaß der Midwall-Fibrose korrelierte mit einer höheren allgemeinen Mortalität (Gulati et al. 2013; Masci et al. 2014).

Laut einer Studie scheint das Ausmaß des LGE eine LVRR besser vorhersagen zu können als das bloße Vorhandensein (Leong et al. 2012). Kritisch angemerkt werden muss, dass es sich bei der Studie um eine kleine Kohorte von 68 Patienten handelte, die Nachbeobachtungsperiode nur 4–7 Monate umfasste und die Zunahme der LVEF >5 % als Verbesserung definiert wurde, was in keiner anderen Studie als Erholungskriterium angesehen wurde.

Aber auch in anderen Studien erwies sich das Ausmaß des LGE im MRT als Prädiktor für ein eingeschränktes LVRR (Kubanek et al. 2013). Bei HF-Patienten mit reduzierter LVEF war der histologisch bestimmte Kollagenanteil signifikant höher, wenn die Patienten im Verlauf verstarben (Aoki et al. 2011). In einer dreijährigen Nachbeobachtung von 214 DCM-Patienten zeigten 28 % der Patienten nach weniger als einem Jahr ein LVRR (Verbesserung der FU-LVEF >10 % oder Erhöhung des LVEDD ≥ 10 %); weitere 28 % zeigten erst nach einem Jahr ein LVRR. Bei 46 % der Patienten zeigte sich kein LVRR. Bei Patienten mit einem LGE im MRT blieb die Erholung häufiger aus oder setzte erst später ein. Betroffene Patienten mussten häufiger rehospitalisiert werden, hatten häufiger ventrikuläre Arrhythmien und eine erhöhte allgemeine Mortalität. Das Ausmaß des LGE unterschied sich nicht zwischen Patienten mit früher oder später Erholung (Ikeda et al. 2016a). DCM-Patienten mit einem LGE im MRT bei der ED zeigten auch nach 24 Monaten den gleichen Befund. Bei einigen Patienten hatte sich das Ausmaß des LGE im MRT erhöht. DCM-Patienten ohne ein LGE im MRT waren auch nach 24 Monaten ohne Befund (Masci et al. 2013). In anderen Studien ließ weder das Vorhandensein noch das Muster des LGE eine Prognose der DCM (z. B. FU-LVEF nach 12 Monaten) zu (Broch et al. 2015). Lediglich die totale LGE-Masse korrelierte positiv mit dem Risiko für einen plötzlichen Herztod (Gao et al. 2012). Außerdem erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer HF und des plötzlichen Herztodes bei DCM-Patienten ohne HF (Masci et al. 2014).

Die Höhe des Gal-3-Werts ist mit dem Vorkommen des LGE im MRT bei DCM-Patienten assoziiert (Vergaro et al. 2015). Allerdings wurde in der Studie die Lokalisation der Fibrose nicht berücksichtigt.

Die HF-Symptome verbesserten sich unter leitliniengerechter Therapie, jedoch nicht das Ausmaß der Fibrose (Querejeta et al. 2004). Patienten mit LGE im MRT hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer HF. Die erhöhte Sterberate unter den Patienten mit LGE im MRT trat erst bei Bestehen einer HF auf (Masci et al. 2014).

In einer Studie mit DCM-Patienten, die bis zu 24 Monate nach ED eingeschlossen wurden, bestand kein Zusammenhang zwischen dem LGE im MRT bei ED und dem LVRR (Amorim et al. 2016). Ein möglicher Grund für diesen Befund ist eine länger bestehende Midwall-Fibrose, die sich nicht zurückgebildet hat.

Zusammenfassend belegen die meisten Studien, dass sich das Ausmaß bzw. Vorhandensein des LGE im MRT als Prädiktor für eine fehlende LVRR eignet, wobei nicht alle Studien einen derartigen Zusammenhang fanden. Dazu zählt auch die vorliegende Analyse, bei der 45 von 80 Patienten ein LGE im MRT zeigten. Es bestand kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines LGE im MRT und dem primären Endpunkt FU-LVEF ≥ 35 %. Dabei wurde das Ausmaß des LGE – dem einige Studien eine erhöhte Aussagekraft zuschreiben – nicht berücksichtigt. Die kardiale Fibrose ist ein dynamischer Prozess, der sich sowohl verstärken als auch umkehren kann.

Patienten, bei denen eine Pharmakotherapie keine Wirkung zeigt, bedürfen möglicherweise einer gezielteren Therapie.

Die prognostische Wertigkeit des MRT bei DCM ist unbestritten. Aufgrund verschiedener Limitierungen (Untersuchungsdauer, Platzangst der Patienten, Kontraindikationen, Metallimplantate, eingeschränkte Verfügbarkeit der Geräte) hat sich die Nutzung des MRT in der Primärdiagnostik nicht flächendeckend etabliert.

10.10 Gal-3, Arrhythmien und ICD-Implantation

Durch vermehrte Fibroseareale entsteht eine diastolische Relaxationsstörung als Ausdruck der zunehmenden myokardialen Steifheit (Shah et al. 2010). Fibrotische Areale bilden ein Substrat für kardiale Arrhythmien, die zu einer Verschlechterung der DCM, der HF oder zu einem plötzlichen Herztod führen können (Boer et al. 2009). Bei Patienten, die einer Evaluation zur ICD-Implantation unterzogen wurden, konnten Gal-3-Werte ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern vorhersagen (Francia et al. 2014). Patienten mit erhöhtem Fibroseanteil zeigen ein höheres Risiko für ventrikuläre Tachykardien oder einen plötzlichen Herztod. Daher sollte diese Klientel frühzeitig einer Device-Therapie zugeführt werden. Erhöhte Gal-3-Werte könnten helfen, Patienten zu identifizieren, die von einer ICD-Implantation profitieren. Allerdings wurde in der vorliegenden Kohorte nur ein ICD primär-prophylaktisch implantiert; bei diesem

Patienten zeigten sich im Nachbeobachtungszeitraum keine malignen Arrhythmien. Zum Zeitpunkt der ED trat Kammerflimmern nur bei einem (anderen) Patienten auf, der aber sofort reanimiert werden konnte. Manche prophylaktisch implantierte ICD lösen niemals aufgrund mangelnder maligner Arrhythmien einen Schock aus. Umgekehrt treten maligne Arrhythmien bei Patienten ohne Indikation für eine ICD-Therapie auf. Die vorliegenden Daten können die Frage, welchem Patienten ein ICD implantiert werden sollte, nicht klären. Möglicherweise lässt sich in Zukunft über Biomarker und MRT-Daten zuverlässiger definieren, welche Patienten von einem ICD profitieren.

10.11 CRT-Implantation: Gal-3 und CRT

In der vorliegenden Kohorte erhielten im Verlauf der Studie sieben Patienten eine CRT. Diese Patienten verbesserten ihre initiale LVEF bei ED von 20–35 % um 15–20 %. Bei sechs der sieben Patienten lag ein LSB vor. Vier Patienten hatten erhöhte Gal-3-Werte. Die Implantation des CRT zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit den Gal-3-Werten (s. Tab. 10).

In einer ähnlichen Studie hatte die Implantation eines CRT keinen Einfluss auf die Gal-3-Werte (Lopez-Andrès et al. 2012). Auch die Implantation von mechanischen Herzunterstützungssystemen bei Patienten mit End-Stage-HF blieb ohne Effekt auf die Gal-3-Niveaus. Die Patienten, die verstarben, hatten höhere Gal-3-Spiegel als Patienten, die transplantiert wurden (Milting et al. 2008). Das könnte auf einen hohen Fibrose-Anteil im Gewebe hindeuten, der sich bei fortgeschrittener Erkrankung auch unter mechanischer Hilfe kaum zurückbildet, oder nicht die Ursache für die Dyssynchronie darstellt. Offenbar ist der Gal-3-Werte stabiler und reagiert anders als NT-proBNP kaum oder gar nicht auf ein hämodynamisches loading/unloading (Lok et al. 2013; Milting et al. 2008). Das NT-proBNP bei ED kann die Wirkung einer CRT-Therapie nicht vorhersagen (Lopez-Andrès et al. 2012). Ein Vergleich der Studien wird durch den Einschluss unterschiedlicher Patientenpopulationen (akute/chronische HF, länger oder kürzer bestehender DCM) erschwert.

10.12 Mortalität

In der vorliegenden Studie starben sieben Patienten vor Ende des FU-Zeitraumes. Von vier dieser Patienten konnte kein FU erhoben werden. Die anderen drei verstarben im Nachbeobachtungszeitraum, deren jeweilige Todesursache konnte nicht geklärt werden. Von den vier verstorbenen Patienten ohne FU waren drei Patienten multimorbid mit verschiedenen Vorerkrankungen; in zwei Fällen war eine Sepsis die Todesursache. Bei den beiden anderen Patienten konnte die Ursache nach einem plötzlichen Tod (ein Patient wurde in seinem Auto, ein Patient im Ehebett aufgefunden) nicht geklärt werden. Ein Patient war 45 Jahre alt und hatte bei der ED eine LVEF <20 % sowie einen Gal-3-Wert von 21 ng/ml. Der zweite Patient war 73 Jahre alt und hatte bei der ED eine LVEF von 20–30 % und einen Gal-3-Spiegel von 14 ng/ml. Beide Patienten hatten keine Nachkontrollen wahrgenommen. Eine mögliche Todesursache wäre ein kardiovaskuläres Ereignis im Sinne eines plötzlichen Herztodes.

10.13 Weitere Faktoren

In der vorliegenden Untersuchung wurden weitere Faktoren zum Zeitpunkt der Erstdiagnose untersucht, die in Verdacht stehen mit einem LVRR bzw. einer Erholung assoziiert zu sein. Dazu gehörten Alter, Geschlecht, Zeit von EM bis zur ED, BMI, NYHA-Stadium, Medikation bei Entlassung, aHT, QRS-Breite, RVF, RVSD, systolischer Blutdruck, GFR, hsTnT und eine höhere ED-LVEF. Dabei konnte für keinen der untersuchten Parameter ein signifikanter Zusammenhang zur FU-LVEF gefunden werden.

10.14 Limitationen und Ausblick

Als limitierende Faktoren der vorliegenden Studie sind das Single-Center-Design, die geringe Patientenzahl und der variable Nachbeobachtungszeitraum zu nennen. Einige Patienten nahmen an der FU nicht teil, so dass von einer Selektion des Patientenkollektivs auszugehen ist. Bei den verbleibenden Patienten war die Dauer der Nachbeobachtungsperiode variabel. Die teilweise auftretende mangelnde Nachsorge seitens der Kardiologen bzw. der Patienten führte u. a. potentiell zu einer suboptimalen Medikation. Studien belegen, dass eine adäquate Medikation und engmaschige Kontrollen das Outcome verbessern (McMurray et al. 2012; Ponikowski et al. 2016). Eine fehlende Verbesserung der LVEF könnte in individuellen Fällen auch auf eine schon länger bestehende asymptotische Erkrankung beruhen, sodass die ausschließliche Aufnahme von DCM-Patienten mit einer maximalen Erkrankungsdauer von drei Monaten nicht sicher gewährleistet werden kann. Das verspätete Aufsuchen eines Arztes könnte auch auf einer Fehleinschätzung der Bedeutung der initialen, vielleicht sehr leichten Symptome seitens der Patienten beruhen.

Weitere Limitationen waren die Unterrepräsentierung von Frauen in der vorliegenden Kohorte und das gemischt retrospektive-prospektive Studiendesign. Daher lagen nicht von allen Patienten die gleichen Untersuchungsdaten vor.

Es bestand möglicherweise eine untersucherabhängige Varianz der echokardiographischen Befunde. Die mit dem MRT und in der Echokardiographie erhobenen LVEF-Werte variierten aber kaum. In der vorliegenden Studie wurde nur das Vorhandensein eines LGE im MRT analysiert und nicht das Ausmaß des LGE. Es wäre zu klären, ob Letzteres nicht relevanter sein könnte. Zudem wurde nicht bei jedem Patienten ein MRT erhoben, was eine weitere Ursache für einen möglichen Bias sein könnte.

Die NYHA-Stadien wurden in den Krankenakten teilweise nicht klar einem Stadium zugeordnet, sondern in Zwischenstadien (z. B. II -III) angegeben, sodass eine Auswertung des Einflusses der Stadien auf die Prognose nur sehr eingeschränkt möglich war.

Die Varianz der pathophysiologischen Mechanismen der DCM bzw. HF schränkt die Aussagekraft und die Vergleichbarkeit der Studien in diesem Feld ein. Unterschiedliche Patientenklientele könnten auch die von den Literaturodaten abweichenden Ergebnisse der vorliegenden Studie erklären. Viele der Vergleichsstudien untersuchten gemischte Kohorten aus idiopathischen DCM-Patienten und HF-Patienten mit differenter Pathogenese.

Auch die unterschiedlichen Definitionen des LVRR schränken die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien ein.

Wünschenswert wäre ein stärkerer Einbezug von LV-Strukturparametern (z. B. LVEDSVI und LVEDVI (linksventrikulärer systolischer oder diastolischer Volumenindex)). Daraus könnten dann direkte therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden. Die Entscheidung, ob eine Device- oder eine Pharmakotherapie sinnvoll ist, könnte auf der Basis verschiedener Biomarker und Strukturparameter gefällt werden.

Aktuell ist die idiopathische DCM eine reine Ausschlussdiagnose mit ungeklärter Ursache. Die therapeutischen Interventionen beschränken sich daher auf eine Symptomkontrolle. Durch die Identifikation der ätiopathogenetischen Faktoren wäre auch eine individuell auf den Patienten abgestimmte kausale Therapie möglich. Insbesondere Patienten, die auf die bisherigen Standardtherapien nicht reagieren, könnten von einer individualisierten Pharmako- oder Devicetherapie profitieren. Zusammenfassend ist zu sagen, dass Prognose und Therapie der DCM weiterhin eine Herausforderungen bleiben. Weitere Untersuchungen zur Etablierung eines Algorithmus zum initialen Management von DCM-Patienten bei der ED sind erforderlich.

11. Zusammenfassung

Zielsetzung: Das Ziel dieser Studie war die Identifikation prognostischer Parameter für die spontane Erholung bei der idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie (DCM) zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (ED). Als Zielparameter wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion beim Follow-up (FU-LVEF) gewählt.

Methoden und Ergebnisse: 80 Patienten mit maximal seit drei Monaten bestehenden DCM-Symptomen und einer LVEF bei ED ≤ 45 % wurden anhand ihres FU-LVEF (FU: minimal 10 Monate, Median 14 Monate) in Gruppen eingeteilt (Grenzwerte FU-LVEF 35 % / 50 %). Bei der ED und beim FU wurden erhoben: LVEF und linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser (LVEDD). Zusätzlich wurden nur bei der ED bestimmt: rechtsventrikuläre Funktion (RVF), QRS-Breite, Linksschenkelblock (LSB) und Herzrhythmusstörungen (HRS) im Elektrokardiogramm, NYHA-Klassifikation, Body-Mass-Index (BMI), anamnestische arterielle Hypertonie (aHT), akut dekompensierte Herzinsuffizienz (ADHF) und Linksherzkatheteruntersuchung (LHK) durchgeführt. Bei ausgewählten Patienten wurde bei der ED eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) zur Erfassung der Fibrose über ein Late Gadolinium Enhancement (LGE) durchgeführt. Als Laborparameter wurden bei der ED Galectin-3 (Gal-3), N-terminales pro brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP), kardiales Troponin T (hsTnT), C-reaktives Protein (CRP) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bestimmt. Die Patienten wurden leitliniengerecht medikamentös behandelt. Das linksventrikuläre reverse Remodelling (LVRR) wurde über die Verbesserung der LVEF bestimmt. 37,5 % der Patienten zeigten eine partielle Erholung (Verbesserung der LVEF ≥ 10 % und FU-LVEF < 50 %) und 27,5 % eine komplette Erholung (FU-LVEF ≥ 50 %). Als primärer Endpunkt für die Analyse der Prognosefaktoren wurde eine FU-LVEF ≥ 35 % festgelegt (30 % der Patienten). Folgende Parameter korrelierten in der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit dem Endpunkt: Gal-3, NT-proBNP, CRP. Die Differenz des LVEDD von ED zu FU zeigte eine tendenzielle Assoziation zur FU-LVEF ($p=0,052$, t-Test). CRP zeigte in der ROC-Analyse ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zum Endpunkt ($P=0,043$). Der optimale Cut-off-Wert betrug für Gal-3 18,1 ng/ml, für CRP 0,95 mg/dl und für NT-proBNP 2725 pg/ml (ROC-Analyse). Die Kombination von NT-proBNP und Gal-3 Parameter steigerte die prognostische Aussagekraft für die FU-LVEF ≤ 35 % ($p=<0,001$).

Schlussfolgerung: Gal-3 war in der Lage, den primären Endpunkt (Zugehörigkeit zur Gruppe FU-LVEF ≥ 35 % oder FU-LVEF < 35 %) vorherzusagen. Die Kombination von NT-proBNP und Gal-3 verbesserte die prognostische Wertigkeit.

12. Zusammenfassung in Englisch

Background: The clinical course of newly diagnosed dilated cardiomyopathy (DCM) varies from persistent reduction to complete recovery of the left ventricular ejection fraction (LVEF). The aim of the present study was to examine the prognostic value of selected parameters which give early information about recovery especially with regarding the LVEF recovery in patients with newly diagnosed DCM.

Methods: Inclusion criteria were symptoms of heart failure (HF) for less than 3 months at baseline (BL), initial LVEF $\leq 45\%$, exclusion of coronary artery and valvular heart disease. The primary end point was defined as LVEF $\leq 35\%$ in the follow-up (FU = at least 10 months, median 14 months) echocardiogram. Left ventricular enddiastolic diameter (LVEDD) was a further parameter we gathered at baseline (BL) and FU. At BL data on right ventricular function, QRS-width, left bundle branch block (LBBB), arrhythmias in the ECG, NYHA-stadium, Body-Mass Index (BMI), elevation of blood pressure, acute decompensated heart failure (ADHF), left cardiac catheter were also gathered. Selected patients received magnetic resonance imaging (MRI) for the detection of a late gadolinium enhancement (LGE) which reflects midwall-fibrosis. Laboratory parameters were Galectin-3 (Gal-3), N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and C-reactive protein (CRP), cardiac Troponin T (hsTnT) and glomerular filtration (GFR) rate. All patients received optimal pharmacological therapy. Left ventricular reverse Remodelling (LVRR) was defined by change in LVEF. 37,5 % of all patients showed partly recovery (change in LVEF $\geq 10\%$ und FU-LVEF $< 50\%$) and 27,5 % complete recovery (FU-LVEF $\geq 50\%$). Only NT-proBNP, CRP and Gal-3 were in cox-analysis related to the primary end point. Deviation of LVEDD from BL to FU showed a tendency of association to recovery ($p = 0,052$, t-Test). ROC analysis revealed CRP as also related to the end point ($p = 0,043$). Optimum Cut-offs were 18,1 ng/ml for Gal-3, 0,95 mg/dl for CRP and 2725 pg/ml for NT-proBNP (ROC-analysis). Combination of Gal-3 and NT-proBNP increased prognostic value for FU-LVEF $\leq 35\%$ ($p < 0,001$).

Conclusion: In the investigated cohort lack of LVEF recovery could be associated with higher levels of Gal-3, NT-proBNP and CRP, according to the mechanisms discussed as involved in the pathophysiology of DCM. A combined approach of imaging and biomarkers for initial patient management should be assessed in further prospective studies.

13. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting Enzyme
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ADHF	akut dekompensierte Herzinsuffizienz
AHA	American Heart Association
aHT	arterielle Hypertonie
AT-II	Angiotensin-II
β-Blocker	Beta-Blocker
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic peptide
COACH-Studie	The Coordinating Study Evaluating Outcomes of Advising and Counselling in Heart Failure
CORONA-Studie	Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure
CRP	C-reaktives Protein
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
cTn	kardiales Troponin
cTnl	kardiales Troponin Inhibitorisch
cTnT	kardiales Troponin Tropomyosin
DCM	dilatative Kardiomyopathie
ECM	extrazelluläre Matrix
ED	Erstdiagnose
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EM	Erstmanifestation
EKG	Elektrokardiographie / Elektrokardiogramm
FU-LVEF	linksventrikuläre Funktion zum Follow-up
Gal-3	Gal-3
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HF	Heart failure/Herzinsuffizienz
HRS	Herzrhythmusstörung
hsTnT	hochsensitives Troponin T
ICD	implantierbarer Kardio-Defibrillator
IL	Interleukin
KHK	koronare Herzerkrankung
LHK	Linksherzkatheter
LSB	Linksschenkelblock
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion

LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVR	linksventrikuläres reverses Remodelling
MRT	Magnetresonanztomographie
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
p-Wert	Signifikanzwert
PBS	Phosphat buffered saline
PRIDE	The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department
RHK	Rechtsherzkatheter
ROC	Receiver operation characteristic
RVF	rechtsventrikuläre Funktion
SD	Standard deviation
sST2	lösliches ST2; Mitglied der Interleukin-(IL)-1-Rezeptor-Familie
TNF- α	Tumor-Nekrosefaktor alpha
VHF	Vorhofflimmern
WHO	World Health Organization

14. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Kardiomyopathien nach European Society of Cardiology (ESC).....	4
Abbildung 2: Mechanismus des kardialen Remodellings.....	15
Abbildung 3: Flussdiagramm des Studiendesigns.....	24
Abbildung 4: Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv in Prozent.....	35
Abbildung 5: Altersverteilung des Gesamtkollektivs bei der Erstdiagnose (ED).....	36
Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung der Body-Mass-Index-Werte im Gesamtkollektiv bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen.....	36
Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung des Intervalls von der Erstmanifestation (EM) bis zur Erstdiagnose (EM) in absoluten Zahlen.....	37
Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung des Intervalls von Erstdiagnose (ED) bis zum Follow-up (FU) in absoluten Zahlen.....	37
Abbildung 9: Häufigkeit der Verschreibung von Aldosteron-Antagonisten bei der Entlassung aus der Kerckhoff-Klinik.....	39
Abbildung 10: Kategorisierte Häufigkeitsverteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) bei der Erstdiagnose in Prozent (schwerst reduziert: LVEF \leq 20 %; schwer bis mittelgradig reduziert: LVEF 21–34 %; leicht bis mittelgradig reduziert: LVEF 35–45 %).....	39
Abbildung 11: Häufigkeit und Verteilung des LVEDD bei ED im Gesamtkollektiv.....	40
Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung des FU-LVEDD in der Gesamtkohorte.....	40
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (FU-LVEF; fehlende Erholung, partielle Erholung: Abfall des LVEF um \geq 10 % aber FU-LVEF \leq 50 %, Erholung: FU-LVEF >50 %).....	41
Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (FU-LVEF; blau = fehlende Erholung, rot = partielle Erholung: Anstieg der FU-LVEF \geq 10 %, aber FU-LVEF \leq 50 %, grün = Erholung: FU-LVEF >50 %); in Abhängigkeit von der ED-LVEF (ED-LVEF links: <20 %; Mitte: 20–34 %; rechts: 35–45 %).....	41
Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Galectin-3 Werte (ng/ml) bei der Erstdiagnose (ED).....	42
Abbildung 16: Häufigkeit des Vorkommens einer arteriellen Hypertonie (aHT) in der Anamnese in absoluten Zahlen.....	42
Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der systolischen Blutdruckwerte (mm Hg) in absoluten Zahlen.....	43
Abbildung 18: Häufigkeit des Vorkommens der akut dekompensierten Herzinsuffizienz (ADHF) bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen.....	43
Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der QRS-Breite (ms) bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen.....	44
Abbildung 20: Häufigkeit des Vorkommens von Herzrhythmusstörungen (HRS) bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen.....	44
Abbildung 21: Häufigkeit des Vorkommens eines Linksschenkelblocks (LSB) bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen.....	45
Abbildung 22: Häufigkeit einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) in absoluten Zahlen.....	45
Abbildung 23: Häufigkeit einer reduzierten rechtsventrikulären Funktion (RVF) bei Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen.....	46
Abbildung 24: Häufigkeit eines Late Gadolinium Enhancements (LGE) im MRT in absoluten Zahlen.....	46
Abbildung 25: Häufigkeit erhöhter hochsensitiver Troponin-T-Werte (hsTnT) bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen.....	47

Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der Höhe des C-reaktiven Proteins (CRP) in mg/dl bei der Erstdiagnose (ED)	47
Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in ml/min/m ² bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen	48
Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Konzentration des N-terminalen pro brain natriuretischen Peptids (Nt-proBNP) in pg/ml bei der Erstdiagnose (ED) in absoluten Zahlen..	48
Abbildung 29: Häufigkeit der Patienten mit einer FU-LVEF ≥35 % und FU-LVEF <35 % in absoluten Werten.....	49
Abbildung 30: Häufigkeit der Patienten mit einer FU-LVEF ≥50 % und FU-LVEF <50 % in absoluten Werten.....	49
Abbildung 31 ROC-Kurve für Galectin-3, NT-proBNP und CRP:	59
Abbildung 32: Höhe der Galectin-3 (Gal-3) Werte bei Patienten ohne (0) und mit (1) FU-LVEF ≥35 %	61
Abbildung 33: Höhe der NT-proBNP-Werte bei Patienten ohne (0) und mit (1) FU-LVEF ≥35 %	62

15. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika des Patientenkollektivs; IQR= Interquartilabstand	25
Tabelle 2: Patientencharakteristika für Patienten mit einer FU-LVEF < 35 % und ≥35 %	26
Tabelle 3: Patientencharakteristika für Patienten mit einer FU-LVEF < 50 % oder einer FU-LVEF ≥50 %	27
Tabelle 4: Geschlechterabhängigkeit der Patientencharakteristika für Patienten mit einer FU-LVEF ≥/<35 %	28
Tabelle 5: Beschwerdeklassifikation der New York Heart Association (NYHA) bei Herzinsuffizienz	29
Tabelle 6: Body-Mass-Index (BMI) in kg/m ² nach World Health Organisation (WHO)	29
Tabelle 7: Einteilung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) nach der European Society of Cardiology (ESC)	30
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der NYHA-Stadien in der Gesamtkohorte bei der ED	38
Tabelle 9: Medikation bei Entlassung aus der Kerckhoff-Klinik	38
Tabelle 10: Geschlechterabhängigkeit der kardialen Resynchronisationstherapie und Verteilung auf die FU-LVEF	45
Tabelle 11: Geschlechterverteilung von Patienten mit einer FU-LVEF <50 % und FU-LVEF ≥50 %	50
Tabelle 12: Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen (HRS, Vorhofflimmern (VHF)) bei der Erstdiagnose (ED) bei Patienten mit einer FU-LVEF <50 % und FU-LVEF ≥50 %	50
Tabelle 13: Häufigkeit von erhöhten hochsensitiven Troponin T (hsTnT) Werten bei Patienten mit einer FU-LVEF <50 % und FU-LVEF ≥50 %	51
Tabelle 14: Häufigkeit des Auftretens eines Late Gadolinium Enhancement (LGE) in der Magnetresonanztomographie (MRT) bei Patienten mit einer FU-LVEF <50 % und FU-LVEF ≥50 %	51
Tabelle 15: Häufigkeit und Signifikanz der Verschreibung von Aldosteron-Antagonisten auf die FU-LVEF <50 % oder FU-LVEF ≥50 %	52
Tabelle 16: Geschlechterverteilung bei Patienten mit einer FU-LVEF < 35 % und FU-LVEF ≥ 35 %	53
Tabelle 17: Häufigkeit von Herzrhythmusstörungen (HRS, VHF) bei der Erstdiagnose (ED) bei Patienten mit einem FU-LVEF <35 % und FU-LVEF ≥35 %	53
Tabelle 18: Häufigkeit von erhöhtem hochsensitiven Troponin T (hsTnT) Werten bei der Erstdiagnose (ED) bei Patienten mit einem FU-LVEF <35 % und FU-LVEF ≥35 %	54
Tabelle 19: Häufigkeit des Auftretens eines Late Gadolinium Enhancement (LGE) in der Magnetresonanztomographie (MRT) bei der Erstdiagnose (ED) bei Patienten mit einem FU-LVEF <35 % und FU-LVEF ≥35 %	54
Tabelle 20: Verschreibung und Signifikanz von Aldosteron-Antagonisten bei Patienten mit einer FU-LVEF <35 % und FU-LVEF ≥35 %	55
Tabelle 21: Testung auf Unterschied in den Gruppen FU-LVEF ≥35 % ja/nein bezüglich der Differenz des LVEDD von FU zu ED (ΔLVEDD)	55
Tabelle 22: Potentielle Einflussfaktoren für die Erholung der LVEF (FU-LVEF ≥50 %) Cox- Regressionsmodell	56
Tabelle 23: Potentielle Einflussfaktoren für die Erholung der LVEF (FU-LVEF ≥>35 %) Cox- Regressionsmodell (signifikante Werte sind fett markiert)	57
Tabelle 24: ROC-Analyse (Area under the curve) zur Unterscheidung von Patienten mit und ohne einer FU-LVEF >35 % (signifikante Parameter sind fett markiert)	58

Tabelle 25: ROC-Analyse (Area under the curve (AUC)) für Galectin-3, NT-proBNP und CRP bei Patienten mit einer FU-LVEF <35 %.....	58
Tabelle 26: Vorkommen von Galectin-3 (Gal-3) oberhalb und unterhalb des Cut-off-Wertes für Patienten mit einer FU-LVEF \geq 35 % und FU-LVEF <35 %.....	60
Tabelle 27: Vorkommen von NT-proBNP oberhalb und unterhalb des Cut-off-Wertes für Patienten mit FU-LVEF \geq 35 % und FU-LVEF <35 %.....	62
Tabelle 28: Vorkommen von NT-proBNP und Galectin-3 oberhalb der Cut-off-Werte für Patienten mit einer FU-LVEF \geq 35 % und FU-LVEF <35 %.....	63

16. Literaturverzeichnis

Aleksova, Aneta; Merlo, Marco; Zecchin, Massimo; Sabbadini, Gastone; Barbati, Giulia; Vitrella, Giancarlo et al. (2010): Impact of atrial fibrillation on outcome of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: data from the Heart Muscle Disease Registry of Trieste. In: *Clinical medicine & research* 8 (3-4), S. 142–149. DOI: 10.3121/cmr.2010.908.

Amorim, Sandra; Campelo, Manuel; Martins, Elisabete; Moura, Brenda; Sousa, Alexandra; Pinho, Teresa et al. (2016): Prevalence, predictors and prognosis of ventricular reverse Remodelling in idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology* 35 (5), S. 253–260. DOI: 10.1016/j.repc.2015.11.014.

Anand, Inder S.; Latini, Roberto; Florea, Viorel G.; Kuskowski, Michael A.; Rector, Thomas; Masson, Serge et al. (2005): C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. In: *Circulation* 112 (10), S. 1428–1434. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508465.

Aoki, Tatsuo; Fukumoto, Yoshihiro; Sugimura, Koichiro; Oikawa, Minako; Satoh, Kimio; Nakano, Makoto et al. (2011): Prognostic Impact of Myocardial Interstitial Fibrosis in Non-Ischemic Heart Failure. In: *Circ J* 75 (11), S. 2605–2613. DOI: 10.1253/circj.CJ-11-0568.

Assomull, Ravi G.; Prasad, Sanjay K.; Lyne, Jonathan; Smith, Gillian; Burman, Elizabeth D.; Khan, Mohammed et al. (2006): Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (10), S. 1977–1985. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.049.

Avitall, Boaz; Bi, Jian; Myktysey, Andrew; Chicos, Alex (2008): Atrial and ventricular fibrosis induced by atrial fibrillation: evidence to support early rhythm control. In: *Heart rhythm* 5 (6), S. 839–845. DOI: 10.1016/j.hrthm.2008.02.042.

Bardy, Gust H.; Lee, Kerry L.; Mark, Daniel B.; Poole, Jeanne E.; Packer, Douglas L.; Boineau, Robin et al. (2005): Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. In: *The New England journal of medicine* 352 (3), S. 225–237. DOI: 10.1056/NEJMoa043399.

Bayes-Genis, Antoni; Antonio, Marta de; Vila, Joan; Peñafiel, Judith; Galán, Amparo; Barallat, Jaume et al. (2014): Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (2), S. 158–166. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.087.

Beltrami, C. A.; Finato, N.; Rocco, M.; Feruglio, G. A.; Puricelli, C.; Cigola, E. et al. (1995): The cellular basis of dilated cardiomyopathy in humans. In: *Journal of molecular and cellular cardiology* 27 (1), S. 291–305.

Berardinis, Benedetta de; Magrini, Laura; Zampini, Giorgio; Zancla, Benedetta; Salerno, Gerardo; Cardelli, Patrizia et al. (2014): Usefulness of Combining Galectin-3 and BIVA Assessments in Predicting Short- and Long-Term Events in Patients Admitted for Acute Heart Failure. In: *BioMed Research International* 2014. DOI: 10.1155/2014/983098.

Besler, Christian; Lang, David; Urban, Daniel; Rommel, Karl-Philipp; Roeder, Maximilian von; Fengler, Karl et al. (2017): Plasma and Cardiac Galectin-3 in Patients With Heart Failure Reflects

- Both Inflammation and Fibrosis: Implications for Its Use as a Biomarker. In: *Circulation. Heart failure* 10 (3). DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003804.
- Bielecka-Dabrowa, Agata; Haehling, Stephan von; Aronow, Wilbert S.; Ahmed, Mustafa I.; Rysz, Jacek; Banach, Maciej (2013): Heart failure biomarkers in patients with dilated cardiomyopathy. In: *International journal of cardiology* 168 (3), S. 2404–2410. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.157.
- Bielecka-Dabrowa, Agata; Wierzbicka, Magdalena; Dabrowa, Marek; Goch, Aleksander (2008): New methods in laboratory diagnostics of dilated cardiomyopathy. In: *Cardiology journal* 15 (4), S. 388–395.
- Binas, David; Daniel, Hanna; Richter, Anette; Ruppert, Volker; Schlüter, Klaus-Dieter; Schieffer, Bernhard; Pankuweit, Sabine (2018): The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure. In: *Open heart* 5 (1), e000750. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000750.
- Binkley, Philip F.; Lesinski, Amanda; Ferguson, Jeanette Pohorence; Hatton, Patricia S.; Yamokoski, Laura; Hardikar, Sheetal et al. (2008): Recovery of normal ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy: predictors of an increasingly prevalent clinical event. In: *American heart journal* 155 (1), S. 69–74. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.08.010.
- Boer, Rudolf A. de; Lok, Dirk J. A.; Jaarsma, Tiny; van der Meer, Peter; Voors, Adriaan A.; Hillege, Hans L.; van Veldhuisen, Dirk J. (2011): Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. In: *Annals of medicine* 43 (1), S. 60–68. DOI: 10.3109/07853890.2010.538080.
- Boer, Rudolf A. de; Voors, Adriaan A.; Muntendam, Pieter; van Gilst, Wiek H.; van Veldhuisen, Dirk J. (2009): Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. In: *European journal of heart failure* 11 (9), S. 811–817. DOI: 10.1093/eurjhf/hfp097.
- Bozkurt, Biykem; Mann, Douglas L.; Deswal, Anita (2010): Biomarkers of inflammation in heart failure. In: *Heart failure reviews* 15 (4), S. 331–341. DOI: 10.1007/s10741-009-9140-3.
- Braunwald, Eugene (2008): Biomarkers in heart failure. In: *The New England journal of medicine* 358 (20), S. 2148–2159. DOI: 10.1056/NEJMra0800239.
- Brilla, C. G.; Pick, R.; Tan, L. B.; Janicki, J. S.; Weber, K. T. (1990): Remodelling of the rat right and left ventricles in experimental hypertension. In: *Circulation research* 67 (6), S. 1355–1364.
- Broch, Kaspar; Murbræch, Klaus; Andreassen, Arne Kristian; Hopp, Einar; Aakhus, Svend; Gullestad, Lars (2015): Contemporary Outcome in Patients With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. In: *The American Journal of Cardiology* 116 (6), S. 952–959. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.06.022.
- Buzas, Krisztina; Megyeri, Klara; Hogye, Marta; Csanady, Miklos; Bogats, Gabor; Mandi, Yvette (2004): Comparative study of the roles of cytokines and apoptosis in dilated and hypertrophic cardiomyopathies. In: *European cytokine network* 15 (1), S. 53–59.
- Carrasco-Sánchez, Francisco Javier; Aramburu-Bodas, Oscar; Salamanca-Bautista, Prado; Morales-Rull, José Luis; Galisteo-Almeda, Luis; Páez-Rubio, María Inmaculada et al. (2013): Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction. In: *International journal of cardiology* 169 (3), S. 177–182. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.08.081.

- Castelli, Gabriele; Fornaro, Alessandra; Ciaccheri, Mauro; Dolara, Alberto; Troiani, Vito; Tomberli, Benedetta et al. (2013): Improving survival rates of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Tuscany over 3 decades: impact of evidence-based management. In: *Circulation. Heart failure* 6 (5), S. 913–921. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000120.
- Choi, Jin-Oh; Kim, Eun Young; Lee, Ga Yeon; Lee, Sang-Chol; Park, Seung Woo; Kim, Duk-Kyung et al. (2013): Predictors of Left Ventricular Reverse Remodelling and Subsequent Outcome in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. In: *Circ J* 77 (2), S. 462–469. DOI: 10.1253/circj.CJ-12-0507.
- Codd, M. B.; Sugrue, D. D.; Gersh, B. J.; Melton, L. J. (1989): Epidemiology of idiopathic dilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. In: *Circulation* 80 (3), S. 564–572. DOI: 10.1161/01.cir.80.3.564.
- D'Anastasi, M.; Greif, M.; Reiser, M. F.; Theisen, D. (2013): Magnetic resonance imaging of dilated cardiomyopathy. In: *Der Radiologe* 53 (1), S. 24–29. DOI: 10.1007/s00117-012-2382-4.
- Danguy, A. (2002): Galectins and cancer. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1572 (2-3), S. 285–293. DOI: 10.1016/S0304-4165(02)00315-X.
- Daubeney, Piers E. F.; Nugent, Alan W.; Chondros, Patty; Carlin, John B.; Colan, Steven D.; Cheung, Michael et al. (2006): Clinical features and outcomes of childhood dilated cardiomyopathy: results from a national population-based study. In: *Circulation* 114 (24), S. 2671–2678. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635128.
- Dec, G. W.; Fuster, V. (1994): Idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *The New England journal of medicine* 331 (23), S. 1564–1575. DOI: 10.1056/NEJM199412083312307.
- Demming, Thomas; Sandrock, Sarah; Bonnemeier, Hendrik (2015): Nonischemic dilated cardiomyopathy. Parameters of autonomic tone. In: *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 26 (1), S. 17–21. DOI: 10.1007/s00399-015-0351-0.
- Di Lenarda, A.; Secoli, G.; Perkan, A.; Gregori, D.; Lardieri, G.; Pinamonti, B. et al. (1994): Changing mortality in dilated cardiomyopathy. The Heart Muscle Disease Study Group. In: *British heart journal* 72 (6 Suppl), S46-51.
- Diaz, R. A.; Obasohan, A.; Oakley, C. M. (1987): Prediction of outcome in dilated cardiomyopathy. In: *Heart* 58 (4), S. 393–399. DOI: 10.1136/hrt.58.4.393.
- Dries, D. L.; Exner, D. V.; Gersh, B. J.; Domanski, M. J.; Waclawiw, M. A.; Stevenson, L. W. (1998): Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. Studies of Left Ventricular Dysfunction. In: *Journal of the American College of Cardiology* 32 (3), S. 695–703.
- Dunlay, Shannon M.; Weston, Susan A.; Redfield, Margaret M.; Killian, Jill M.; Roger, Veronique L. (2008): Tumor necrosis factor-alpha and mortality in heart failure: a community study. In: *Circulation* 118 (6), S. 625–631. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.759191.
- Ehlermann, Philipp; Katus, Hugo A. (2012): Dilated cardiomyopathy. In: *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 23 (3), S. 196–200. DOI: 10.1007/s00399-012-0223-9.

Elliott, M. J.; Strasser, A.; Metcalf, D. (1991): Selective up-regulation of macrophage function in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor transgenic mice. In: *The Journal of Immunology* 147 (9), S. 2957–2963.

Elliott, Perry; Andersson, Bert; Arbustini, Eloisa; Bilinska, Zofia; Cecchi, Franco; Charron, Philippe et al. (2008): Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. In: *European heart journal* 29 (2), S. 270–276. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm342.

Eurlings, Luc W.; Sanders-van Wijk, Sandra; van Kimmenade, Roland; Osinski, Aart; van Helmond, Lidwien; Vallinga, Maud et al. (2012): Multimarker strategy for short-term risk assessment in patients with dyspnea in the emergency department: the MARKED (Multi mARKer Emergency Dyspnea)-risk score. In: *Journal of the American College of Cardiology* 60 (17), S. 1668–1677. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.040.

Felker, G. M.; Thompson, R. E.; Hare, J. M.; Hruban, R. H.; Clemetson, D. E.; Howard, D. L. et al. (2000): Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. In: *The New England journal of medicine* 342 (15), S. 1077–1084. DOI: 10.1056/NEJM200004133421502.

Felker, G. Michael; Fiuzat, Mona; Shaw, Linda K.; Clare, Robert; Whellan, David J.; Bettari, Luca et al. (2012): Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. In: *Circulation. Heart failure* 5 (1), S. 72–78. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963637.

Fichtner, Stephanie; Kaab, Stefan (2013): Ventricular tachycardia. Treatment and prognostic significance. In: *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 24 (4), S. 217–222. DOI: 10.1007/s00399-013-0296-0.

Figulla, H. R.; Rahlf, G.; Nieger, M.; Luig, H.; Kreuzer, H. (1985): Spontaneous hemodynamic improvement or stabilization and associated biopsy findings in patients with congestive cardiomyopathy. In: *Circulation* 71 (6), S. 1095–1104.

Fischer, P.; Hilfiker-Kleiner, D. (2008): Role of gp130-mediated signalling pathways in the heart and its impact on potential therapeutic aspects. In: *British journal of pharmacology* 153 Suppl 1, S414-27. DOI: 10.1038/bjp.2008.1.

Francia, Pietro; Adduci, Carmen; Semprini, Lorenzo; Borro, Marina; Ricotta, Agnese; Sensini, Isabella et al. (2014): Osteopontin and galectin-3 predict the risk of ventricular tachycardia and fibrillation in heart failure patients with implantable defibrillators. In: *Journal of cardiovascular electrophysiology* 25 (6), S. 609–616. DOI: 10.1111/jce.12364.

Frustaci, A.; Caldarulo, M.; Buffon, A.; Bellocci, F.; Fenici, R.; Melina, D. (1991): Cardiac biopsy in patients with "primary" atrial fibrillation. Histologic evidence of occult myocardial diseases. In: *Chest* 100 (2), S. 303–306.

Gabriel, Amon S.; Martinsson, Arne; Wretling, Bengt; Ahnve, Staffan (2004): IL-6 levels in acute and post myocardial infarction: their relation to CRP levels, infarction size, left ventricular systolic function, and heart failure. In: *European journal of internal medicine* 15 (8), S. 523–528. DOI: 10.1016/j.ejim.2004.07.013.

Galvao, Marie; Kalman, Jill; DeMarco, Teresa; Fonarow, Gregg C.; Galvin, Catherine; Ghali, Jalal K.; Moskowitz, Robert M. (2006): Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart

- Failure National Registry (ADHERE). In: *Journal of cardiac failure* 12 (2), S. 100–107. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.09.005.
- Gao, Peng; Yee, Raymond; Gula, Lorne; Krahn, Andrew D.; Skanes, Allan; Leong-Sit, Peter et al. (2012): Prediction of arrhythmic events in ischemic and dilated cardiomyopathy patients referred for implantable cardiac defibrillator: evaluation of multiple scar quantification measures for late gadolinium enhancement magnetic resonance imaging. In: *Circulation. Cardiovascular imaging* 5 (4), S. 448–456. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.111.971549.
- Gopal, Deepa M.; Kommineni, Maya; Ayalon, Nir; Koelbl, Christian; Ayalon, Rivka; Biolo, Andreia et al. (2012): Relationship of plasma galectin-3 to renal function in patients with heart failure: effects of clinical status, pathophysiology of heart failure, and presence or absence of heart failure. In: *Journal of the American Heart Association* 1 (5), e000760. DOI: 10.1161/JAHA.112.000760.
- Grandin, E. Wilson; Jarolim, Petr; Murphy, Sabina A.; Ritterova, Lea; Cannon, Christopher P.; Braunwald, Eugene; Morrow, David A. (2012): Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. In: *Clinical chemistry* 58 (1), S. 267–273. DOI: 10.1373/clinchem.2011.174359.
- Griffin, M. L.; Hernandez, A.; Martin, T. C.; Goldring, D.; Bolman, R. M.; Spray, T. L.; Strauss, A. W. (1988): Dilated cardiomyopathy in infants and children. In: *Journal of the American College of Cardiology* 11 (1), S. 139–144.
- Grogan, Martha; Redfield, Margaret M.; Bailey, Kent R.; Reeder, Guy S.; Gersh, Bernard J.; Edwards, William D.; Rodeheffer, Richard J. (1995): Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis. Comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology* 26 (1), S. 80–84. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00148-S.
- Gulati, Ankur; Jabbour, Andrew; Ismail, Tevfik F.; Guha, Kaushik; Khwaja, Jahanzaib; Raza, Sadaf et al. (2013): Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. In: *JAMA* 309 (9), S. 896–908. DOI: 10.1001/jama.2013.1363.
- Gunja-Smith, Z.; Morales, A. R.; Romanelli, R.; Woessner, J. F., JR (1996): Remodelling of human myocardial collagen in idiopathic dilated cardiomyopathy. Role of metalloproteinases and pyridinoline cross-links. In: *The American journal of pathology* 148 (5), S. 1639–1648.
- Halliday, Brian P.; Gulati, Ankur; Ali, Aamir; Newsome, Simon; Lota, Amrit; Tayal, Upasana et al. (2018): Sex- and age-based differences in the natural history and outcome of dilated cardiomyopathy. In: *European journal of heart failure*. DOI: 10.1002/ejhf.1216.
- Hartupee, Justin; Mann, Douglas L. (2013): Positioning of inflammatory biomarkers in the heart failure landscape. In: *Journal of cardiovascular translational research* 6 (4), S. 485–492. DOI: 10.1007/s12265-013-9467-y.
- Henderson, Neil C.; Mackinnon, Alison C.; Farnworth, Sarah L.; Kipari, Tiina; Haslett, Christopher; Iredale, John P. et al. (2008): Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. In: *The American journal of pathology* 172 (2), S. 288–298. DOI: 10.2353/ajpath.2008.070726.
- Henderson, Neil C.; Mackinnon, Alison C.; Farnworth, Sarah L.; Poirier, Françoise; Russo, Francesco P.; Iredale, John P. et al. (2006): Galectin-3 regulates myofibroblast activation and

hepatic fibrosis. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (13), S. 5060–5065. DOI: 10.1073/pnas.0511167103.

Henderson, Neil C.; Sethi, Tariq (2009): The regulation of inflammation by galectin-3. In: *Immunological reviews* 230 (1), S. 160–171. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00794.x.

Herath, Verangi C. K.; Gentles, Thomas L.; Skinner, Jonathan R. (2015): Dilated cardiomyopathy in children: Review of all presentations to a children's hospital over a 5-year period and the impact of family cardiac screening. In: *Journal of paediatrics and child health* 51 (6), S. 595–599. DOI: 10.1111/jpc.12787.

Herman, Daniel S.; Lam, Lien; Taylor, Matthew R. G.; Wang, Libin; Teekakirikul, Polakit; Christodoulou, Danos et al. (2012): Truncations of titin causing dilated cardiomyopathy. In: *The New England journal of medicine* 366 (7), S. 619–628. DOI: 10.1056/NEJMoa1110186.

Hogenhuis, Jochem; Voors, Adriaan A.; Jaarsma, Tiny; Hoes, Arno W.; Hillege, Hans L.; Kragten, Johannes A.; van Veldhuisen, Dirk J. (2007): Anaemia and renal dysfunction are independently associated with BNP and NT-proBNP levels in patients with heart failure. In: *European journal of heart failure* 9 (8), S. 787–794. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.04.001.

Hsich, Eileen M.; Piña, Ileana L. (2009): Heart failure in women: a need for prospective data. In: *Journal of the American College of Cardiology* 54 (6), S. 491–498. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.066.

Hughes, R. C. (1997): The galectin family of mammalian carbohydrate-binding molecules. In: *Biochemical Society transactions* 25 (4), S. 1194–1198.

Ikeda, Yuki; Inomata, Takayuki; Fujita, Teppei; Iida, Yuichiro; Nabeta, Takeru; Ishii, Shunsuke et al. (2016a): Cardiac fibrosis detected by magnetic resonance imaging on predicting time course diversity of left ventricular reverse Remodelling in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *Heart and vessels* 31 (11), S. 1817–1825. DOI: 10.1007/s00380-016-0805-2.

Ikeda, Yuki; Inomata, Takayuki; Iida, Yuichiro; Iwamoto-Ishida, Miwa; Nabeta, Takeru; Ishii, Shunsuke et al. (2016b): Time course of left ventricular reverse Remodelling in response to pharmacotherapy: clinical implication for heart failure prognosis in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *Heart and vessels* 31 (4), S. 545–554. DOI: 10.1007/s00380-015-0648-2.

Ishii, Shunsuke; Inomata, Takayuki; Fujita, Teppei; Iida, Yuichiro; Ikeda, Yuki; Nabeta, Takeru et al. (2016): Clinical significance of endomyocardial biopsy in conjunction with cardiac magnetic resonance imaging to predict left ventricular reverse Remodelling in idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *Heart and vessels* 31 (12), S. 1960–1968. DOI: 10.1007/s00380-016-0815-0.

Ishikawa, Chitose; Tsutamoto, Takayoshi; Fujii, Masanori; Sakai, Hiroshi; Tanaka, Toshinari; Horie, Minoru (2006): Prediction of Mortality by High-Sensitivity C-Reactive Protein and Brain Natriuretic Peptide in Patients With Dilated Cardiomyopathy. In: *Circ J* 70 (7), S. 857–863. DOI: 10.1253/circj.70.857.

Januzzi, James L.; Chen-Tournoux, Annabel A.; Moe, Gordon (2008): Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. In: *The American Journal of Cardiology* 101 (3A), S. 29–38. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.11.017.

- Jefferies, John Lynn; Towbin, Jeffrey A. (2010): Dilated cardiomyopathy. In: *The Lancet* 375 (9716), S. 752–762. DOI: 10.1016/s0140-6736(09)62023-7.
- JENSEN, L.; HOST, N. (1997): Collagen. Scaffold for repair or execution. In: *Cardiovascular Research* 33 (3), S. 535–539. DOI: 10.1016/S0008-6363(96)00247-7.
- Kantor, Paul F.; Rusconi, Paolo; Lipshultz, Steven; Mital, Seema; Wilkinson, James D.; Burch, Michael (2011): Current applications and Future Needs for Biomarkers in Pediatric Cardiomyopathy and Heart Failure: Summary From The Second International Conference On Pediatric Cardiomyopathy. In: *Progress in pediatric cardiology* 32 (1), S. 11–14. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2011.06.003.
- Karatolios, Konstantinos; Holzendorf, Volker; Richter, Anette; Schieffer, Bernhard; Pankuweit, Sabine (2016): Long-term outcome and predictors of outcome in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. In: *International journal of cardiology* 220, S. 608–612. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.167.
- Kim, Heechul; Lee, Jeeyoung; Hyun, Jin Won; Park, Jae Woo; Joo, Hong-gu; Shin, Taekyun (2007): Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. In: *Cell biology international* 31 (7), S. 655–662. DOI: 10.1016/j.cellbi.2006.11.036.
- Kindermann, Ingrid; Kindermann, Michael; Kandolf, Reinhard; Klingel, Karin; Bültmann, Burkhard; Müller, Thomas et al. (2008): Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. In: *Circulation* 118 (6), S. 639–648. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.769489.
- Kreuder, J. (2004): Kardiomyopathien. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 152 (6), S. 620–631. DOI: 10.1007/s00112-004-0963-7.
- Kubanek, Milos; Sramko, Marek; Maluskova, Jana; Kautznerova, Dana; Weichet, Jiri; Lupinek, Petr et al. (2013): Novel predictors of left ventricular reverse Remodelling in individuals with recent-onset dilated cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology* 61 (1), S. 54–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.072.
- Kubo, Toru; Matsumura, Yoshihisa; Kitaoka, Hiroaki; Okawa, Makoto; Hirota, Takayoshi; Hamada, Tomoyuki et al. (2008): Improvement in prognosis of dilated cardiomyopathy in the elderly over the past 20 years. In: *Journal of cardiology* 52 (2), S. 111–117. DOI: 10.1016/j.jjcc.2008.06.001.
- La Vecchia, L.; Mezzena, G.; Zanolla, L.; Paccanaro, M.; Varotto, L.; Bonanno, C.; Ometto, R. (2000): Cardiac troponin I as diagnostic and prognostic marker in severe heart failure. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 19 (7), S. 644–652.
- Latini, Roberto; Masson, Serge; Anand, Inder S.; Missov, Emil; Carlson, Marjorie; Vago, Tarcisio et al. (2007): Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. In: *Circulation* 116 (11), S. 1242–1249. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655076.
- Leeuw, N. de; Ruiter, D. J.; Balk, A. H.; Jonge, N. de; Melchers, W. J.; Galama, J. M. (2001): Histopathologic findings in explanted heart tissue from patients with end-stage idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation* 14 (5), S. 299–306.
- Leong, Darryl P.; Chakrabarty, Adhiraj; Shipp, Nicholas; Molaee, Payman; Madsen, Per Lav; Joerg, Lucas et al. (2012): Effects of myocardial fibrosis and ventricular dyssynchrony on

response to therapy in new-presentation idiopathic dilated cardiomyopathy: insights from cardiovascular magnetic resonance and echocardiography. In: *European heart journal* 33 (5), S. 640–648. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr391.

Levy, Daniel; Kenchaiah, Satish; Larson, Martin G.; Benjamin, Emelia J.; Kupka, Michelle J.; Ho, Kalon K. L. et al. (2002): Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. In: *The New England journal of medicine* 347 (18), S. 1397–1402. DOI: 10.1056/NEJMoa020265.

Lewis, Alan B.; Chabot, Michelle (1991): Outcome of infants and children with dilated cardiomyopathy. In: *The American Journal of Cardiology* 68 (4), S. 365–369. DOI: 10.1016/0002-9149(91)90833-7.

Ling, Liang-Han; Kistler, Peter M.; Ellims, Andris H.; Iles, Leah M.; Lee, Geraldine; Hughes, Gerard L. et al. (2012): Diffuse ventricular fibrosis in atrial fibrillation: noninvasive evaluation and relationships with aging and systolic dysfunction. In: *Journal of the American College of Cardiology* 60 (23), S. 2402–2408. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.065.

Linssen, Gerard C. M.; Rienstra, Michiel; Jaarsma, Tiny; Voors, Adriaan A.; van Gelder, Isabelle C.; Hillege, Hans L.; van Veldhuisen, Dirk J. (2011): Clinical and prognostic effects of atrial fibrillation in heart failure patients with reduced and preserved left ventricular ejection fraction. In: *European journal of heart failure* 13 (10), S. 1111–1120. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr066.

Liu, Yun-He; D'Ambrosio, Martin; Liao, Tang-dong; Peng, Hongmei; Rhaleb, Nour-Eddine; Sharma, Umesh et al. (2009): N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac Remodelling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. In: *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology* 296 (2), H404–12. DOI: 10.1152/ajpheart.00747.2008.

Lok, Dirk J.; Lok, Sjoukje I.; Bruggink-Andre de la Porte, Pieta W; Badings, Erik; Lipsic, Eric; van Wijngaarden, Jan et al. (2013): Galectin-3 is an independent marker for ventricular Remodelling and mortality in patients with chronic heart failure. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 102 (2), S. 103–110. DOI: 10.1007/s00392-012-0500-y.

Lok, Dirk J. A.; van der Meer, Peter; de la Porte, Pieta W Bruggink-Andre; Lipsic, Erik; van Wijngaarden, Jan; Hillege, Hans L.; van Veldhuisen, Dirk J. (2010): Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 99 (5), S. 323–328. DOI: 10.1007/s00392-010-0125-y.

López, Begoña; González, Arantxa; Querejeta, Ramón; Zubillaga, Elena; Larman, Mariano; Díez, Javier (2015): Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. In: *European journal of heart failure* 17 (4), S. 385–392. DOI: 10.1002/ejhf.246.

Lopez-Andrès, Natalia; Rossignol, Patrick; Iraqi, Wafae; Fay, Renaud; Nuée, Josette; Ghio, Stefano et al. (2012): Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. In: *European journal of heart failure* 14 (1), S. 74–81. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr151.

Lowes, Brian D.; Gilbert, Edward M.; Abraham, William T.; Minobe, Wayne A.; Larrabee, Patti; Ferguson, Debra et al. (2002): Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated

with beta-blocking agents. In: *The New England journal of medicine* 346 (18), S. 1357–1365. DOI: 10.1056/NEJMoa012630.

Luk, A.; Ahn, E.; Soor, G. S.; Butany, J. (2009): Dilated cardiomyopathy: a review. In: *Journal of clinical pathology* 62 (3), S. 219–225. DOI: 10.1136/jcp.2008.060731.

Lupón, Josep; Díez-López, Carles; Antonio, Marta de; Domingo, Mar; Zamora, Elisabet; Moliner, Pedro et al. (2017): Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. In: *European journal of heart failure* 19 (12), S. 1615–1623. DOI: 10.1002/ejhf.824.

Maisel, Alan S.; Krishnaswamy, Padma; Nowak, Richard M.; McCord, James; Hollander, Judd E.; Duc, Philippe et al. (2002): Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. In: *The New England journal of medicine* 347 (3), S. 161–167. DOI: 10.1056/NEJMoa020233.

Maisel, William H.; Stevenson, Lynne Warner (2003): Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. In: *The American Journal of Cardiology* 91 (6A), 2D-8D.

Mann, Douglas L.; Barger, Philip M.; Burkhoff, Daniel (2012): Myocardial recovery and the failing heart: myth, magic, or molecular target? In: *Journal of the American College of Cardiology* 60 (24), S. 2465–2472. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.062.

Mann, Douglas L.; Bristow, Michael R. (2005): Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond. In: *Circulation* 111 (21), S. 2837–2849. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.500546.

Manolio, Teri A.; Baughman, Kenneth L.; Rodeheffer, Richard; Pearson, Thomas A.; Bristow, J. David; Michels, Virginia V. et al. (1992): Prevalence and etiology of idiopathic dilated cardiomyopathy (summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop). In: *The American Journal of Cardiology* 69 (17), S. 1458–1466. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90901-A.

Marijjanowski, Monique M.H.; Teeling, Peter; Mann, Jessica; Becker, Anton E. (1995): Dilated cardiomyopathy is associated with an increase in the type I/type III collagen ratio. A quantitative assessment. In: *Journal of the American College of Cardiology* 25 (6), S. 1263–1272. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00557-7.

Maron, Barry J.; Towbin, Jeffrey A.; Thiene, Gaetano; Antzelevitch, Charles; Corrado, Domenico; Arnett, Donna et al. (2006): Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. In: *Circulation* 113 (14), S. 1807–1816. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.

Martínez-Martínez, Ernesto; Calvier, Laurent; Fernández-Celis, Amaya; Rousseau, Elodie; Jurado-López, Raquel; Rossoni, Luciana V. et al. (2015): Galectin-3 blockade inhibits cardiac inflammation and fibrosis in experimental hyperaldosteronism and hypertension. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 66 (4), S. 767–775. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05876.

Masci, Pier Giorgio; Doulaptsis, Constantinos; Bertella, Erika; Del Torto, Alberico; Symons, Rolf; Pontone, Gianluca et al. (2014): Incremental prognostic value of myocardial fibrosis in patients

- with non-ischemic cardiomyopathy without congestive heart failure. In: *Circulation. Heart failure* 7 (3), S. 448–456. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000996.
- Masci, Pier Giorgio; Schuurman, Robert; Andrea, Barison; Ripoli, Andrea; Coceani, Michele; Chiappino, Sara et al. (2013): Myocardial fibrosis as a key determinant of left ventricular Remodelling in idiopathic dilated cardiomyopathy: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic study. In: *Circulation. Cardiovascular imaging* 6 (5), S. 790–799. DOI: 10.1161/circimaging.113.000438.
- Matsumori, A.; Yamada, T.; Suzuki, H.; Matoba, Y.; Sasayama, S. (1994): Increased circulating cytokines in patients with myocarditis and cardiomyopathy. In: *Heart* 72 (6), S. 561–566. DOI: 10.1136/hrt.72.6.561.
- Matsumura, Yoshihisa; Hoshikawa-Nagai, Eri; Kubo, Toru; Yamasaki, Naohito; Kitaoka, Hiroaki; Takata, Jun et al. (2015): Prediction of left ventricular reverse Remodelling after therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and β blockers in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *Cardiovascular ultrasound* 13, S. 14. DOI: 10.1186/s12947-015-0009-4.
- McCullough, Peter A.; Duc, Philippe; Omland, Torbjørn; McCord, James; Nowak, Richard M.; Hollander, Judd E. et al. (2003): B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 41 (3), S. 571–579. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50118.
- McCullough, Peter A.; Olobatoke, Ariyo; Vanhecke, Thomas E. (2011): Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. In: *Reviews in cardiovascular medicine* 12 (4), S. 200–210. DOI: 10.3909/ricm0624.
- McMurray, J. J.; Petrie, M. C.; Murdoch, D. R.; Davie, A. P. (1998): Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. In: *European heart journal* 19 Suppl P, P9-16.
- McMurray, John J. V.; Adamopoulos, Stamatis; Anker, Stefan D.; Auricchio, Angelo; Bohm, Michael; Dickstein, Kenneth et al. (2012): ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: *European heart journal* 33 (14), S. 1787–1847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- McNamara, D. M.; Holubkov, R.; Starling, R. C.; Dec, G. W.; Loh, E.; Torre-Amione, G. et al. (2001): Controlled Trial of Intravenous Immune Globulin in Recent-Onset Dilated Cardiomyopathy. In: *Circulation* 103 (18), S. 2254–2259. DOI: 10.1161/01.CIR.103.18.2254.
- McNamara, Dennis M.; Starling, Randall C.; Cooper, Leslie T.; Boehmer, John P.; Mather, Paul J.; Janosko, Karen M. et al. (2011): Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (Intervention in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy)-2 study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 58 (11), S. 1112–1118. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.033.
- Meijers, Wouter C.; Januzzi, James L.; deFilippi, Christopher; Adourian, Aram S.; Shah, Sanjiv J.; van Veldhuisen, Dirk J.; Boer, Rudolf A. de (2014): Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. In: *American heart journal* 167 (6), 853-60.e4. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.02.011.

- Merlo, M.; Stolfo, D.; Anzini, M.; Negri, F.; Pinamonti, B.; Barbati, G. et al. (2014a): Persistent Recovery of Normal Left Ventricular Function and Dimension in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy During Long-Term Follow-up. Does Real Healing Exist? In: *Journal of the American Heart Association* 4 (1), e001504-e001504. DOI: 10.1161/jaha.114.001504.
- Merlo, Marco; Pivetta, Alberto; Pinamonti, Bruno; Stolfo, Davide; Zecchin, Massimo; Barbati, Giulia et al. (2014b): Long-term prognostic impact of therapeutic strategies in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: changing mortality over the last 30 years. In: *European journal of heart failure* 16 (3), S. 317–324. DOI: 10.1002/ejhf.16.
- Merlo, Marco; Pyxaras, Stylianos A.; Pinamonti, Bruno; Barbati, Giulia; Di Lenarda, Andrea; Sinagra, Gianfranco (2011): Prevalence and prognostic significance of left ventricular reverse Remodelling in dilated cardiomyopathy receiving tailored medical treatment. In: *Journal of the American College of Cardiology* 57 (13), S. 1468–1476. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.030.
- Milting, Hendrik; Ellinghaus, Peter; Seewald, Michael; Cakar, Hamdin; Bohms, Birte; Kassner, Astrid et al. (2008): Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and Remodelling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 27 (6), S. 589–596. DOI: 10.1016/j.healun.2008.02.018.
- Moon, Jeongeun; Shim, Chi Young; Kim, Young-Jin; Park, Sungha; Kang, Seok-Min; Chung, Namsik; Ha, Jong-Won (2016): Left Atrial Volume as a Predictor of Left Ventricular Functional Recovery in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Absence of Delayed Enhancement in Cardiac Magnetic Resonance. In: *Journal of cardiac failure* 22 (4), S. 265–271. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.12.011.
- Morrow, David A.; Lemos, James A. de (2007): Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. In: *Circulation* 115 (8), S. 949–952. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.683110.
- Motiwala, Shweta R.; Szymonifka, Jackie; Belcher, Arianna; Weiner, Rory B.; Baggish, Aaron L.; Sluss, Patrick et al. (2013): Serial measurement of galectin-3 in patients with chronic heart failure: results from the ProBNP Outpatient Tailored Chronic Heart Failure Therapy (PROTECT) study. In: *European journal of heart failure* 15 (10), S. 1157–1163. DOI: 10.1093/eurjhf/hft075.
- Mozaffarian, Dariush; Benjamin, Emelia J.; Go, Alan S.; Arnett, Donna K.; Blaha, Michael J.; Cushman, Mary et al. (2016): Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. In: *Circulation* 133 (4), e38-360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- Mueller, Christian; Laule-Kilian, Kirsten; Christ, Andreas; Brunner-La Rocca, Hans Peter; Perruchoud, André P. (2006): Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. In: *American heart journal* 151 (4), S. 845–850. DOI: 10.1016/j.ahj.2005.06.046.
- Mueller, Thomas; Leitner, Isabella; Egger, Margot; Haltmayer, Meinhard; Dieplinger, Benjamin (2015): Association of the biomarkers soluble ST2, galectin-3 and growth-differentiation factor-15 with heart failure and other non-cardiac diseases. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 445, S. 155–160. DOI: 10.1016/j.cca.2015.03.033.
- Nellessen, Ulrich; Goder, Stephan; Schobre, Robertus; Abawi, Miriam; Hecker, Hartmut; Tschöke, Sigrid (2006): Serial analysis of troponin I levels in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. In: *Clinical cardiology* 29 (5), S. 219–224.

- Nishi, Yumiko; Sano, Hideki; Kawashima, Tatsuo; Okada, Tomoaki; Kuroda, Toshihisa; Kikkawa, Kyoko et al. (2007): Role of galectin-3 in human pulmonary fibrosis. In: *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 56 (1), S. 57–65. DOI: 10.2332/allergolint.O-06-449.
- Ochieng, Josiah; Furtak, Vyacheslav; Lukyanov, Pavel (2004): Extracellular functions of galectin-3. In: *Glycoconjugate journal* 19 (7-9), S. 527–535. DOI: 10.1023/B:GLYC.0000014082.99675.2f.
- Ohuchi, E.; Imai, K.; Fujii, Y.; Sato, H.; Seiki, M.; Okada, Y. (1997): Membrane type 1 matrix metalloproteinase digests interstitial collagens and other extracellular matrix macromolecules. In: *The Journal of biological chemistry* 272 (4), S. 2446–2451.
- Olbrich, H.-G. (2001): Epidemiologie – Ätiologie der dilatativen Kardiomyopathie. In: *Zeitschrift fr Kardiologie* 90 (0), 12-19. DOI: 10.1007/s003920170052.
- Olsson, Lars G.; Swedberg, Karl; Ducharme, Anique; Granger, Christopher B.; Michelson, Eric L.; McMurray, John J. V. et al. (2006): Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. In: *Journal of the American College of Cardiology* 47 (10), S. 1997–2004. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.060.
- Osterziel, Karl Josef; Hassfeld, Sabine; Geier, Christian; Perrot, Andreas (2005): Familial dilated cardiomyopathy. In: *Herz* 30 (6), S. 529–534. DOI: 10.1007/s00059-005-2732-3.
- Pankuweit, S.; Richter, A.; Ruppert, V.; Funck, R.; Maisch, B. (2008): Classification, genetic predisposition and risk factors for the development of cardiomyopathies. In: *Der Internist* 49 (4), 441-2, 444-7. DOI: 10.1007/s00108-008-2050-y.
- Pankuweit, Sabine; Lüers, Claus; Richter, Anette; Ruppert, Volker; Gelbrich, Götz; Maisch, Bernhard (2015): Influence of different aetiologies on clinical course and outcome in patients with dilated cardiomyopathy. In: *European journal of clinical investigation* 45 (9), S. 906–917. DOI: 10.1111/eci.12483.
- Papaspyridonos, Marianna; McNeill, Eileen; Bono, Joe P. de; Smith, Alberto; Burnand, Kevin G.; Channon, Keith M.; Greaves, David R. (2008): Galectin-3 is an amplifier of inflammation in atherosclerotic plaque progression through macrophage activation and monocyte chemoattraction. In: *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 28 (3), S. 433–440. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.159160.
- Passino, Claudio; Barison, Andrea; Vergaro, Giuseppe; Gabutti, Alessandra; Borrelli, Chiara; Emdin, Michele; Clerico, Aldo (2015): Markers of fibrosis, inflammation, and Remodelling pathways in heart failure. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 443, S. 29–38. DOI: 10.1016/j.cca.2014.09.006.
- Pauschinger, M.; Knopf, D.; Petschauer, S.; Doerner, A.; Poller, W.; Schwimmbeck, P. L. et al. (1999): Dilated Cardiomyopathy Is Associated With Significant Changes in Collagen Type I/III ratio. In: *Circulation* 99 (21), S. 2750–2756. DOI: 10.1161/01.CIR.99.21.2750.
- Pauschinger, Matthias; Chandrasekharan, Kumaran; Li, Jun; Schwimmbeck, Peter Lothar; Noutsias, Michel; Schultheiss, Heinz-Peter (2002): Mechanisms of extracellular matrix Remodelling in dilated cardiomyopathy. In: *Herz* 27 (7), S. 677–682. DOI: 10.1007/s00059-002-2413-4.

- Peacock, W. Frank; Marco, Teresa de; Fonarow, Gregg C.; Diercks, Deborah; Wynne, Janet; Apple, Fred S.; Wu, Alan H. B. (2008): Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. In: *The New England journal of medicine* 358 (20), S. 2117–2126. DOI: 10.1056/NEJMoa0706824.
- Peacock, William Frank; DiSomma, Salvatore (2014): Emergency department use of galectin-3. In: *Critical pathways in cardiology* 13 (2), S. 73–77. DOI: 10.1097/HPC.000000000000012.
- Pfister, R.; Schneider, C. A. (2004): Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives? In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 349 (1-2), S. 25–38. DOI: 10.1016/j.cccn.2004.06.018.
- Pineda, Miguel A.; Cuervo, Henar; Fresno, Manuel; Soto, Manuel; Bonay, Pedro (2015): Lack of Galectin-3 Prevents Cardiac Fibrosis and Effective Immune Responses in a Murine Model of *Trypanosoma cruzi* Infection. In: *The Journal of infectious diseases* 212 (7), S. 1160–1171. DOI: 10.1093/infdis/jiv185.
- Ponikowski, Piotr; Voors, Adriaan A.; Anker, Stefan D.; Bueno, Hector; Cleland, John G. F.; Coats, Andrew J. S. et al. (2016): 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: *European heart journal* 37 (27), S. 2129–2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Prockop, D. J.; Kivirikko, K. I. (1995): Collagens: molecular biology, diseases, and potentials for therapy. In: *Annual review of biochemistry* 64, S. 403–434. DOI: 10.1146/annurev.bi.64.070195.002155.
- Querejeta, Ramón; López, Begoña; González, Arantxa; Sánchez, Eloy; Larman, Mariano; Martínez Ubago, José L.; Díez, Javier (2004): Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. In: *Circulation* 110 (10), S. 1263–1268. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140973.60992.9A.
- Rapezzi, Claudio; Arbustini, Eloisa; Caforio, Alida L. P.; Charron, Philippe; Gimeno-Blanes, Juan; Helio, Tiina et al. (2013): Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement from the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. In: *European heart journal* 34 (19), S. 1448–1458. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs397.
- Rauchhaus, M.; Doehner, W.; Francis, D. P.; Davos, C.; Kemp, M.; Liebenthal, C. et al. (2000): Plasma Cytokine Parameters and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. In: *Circulation* 102 (25), S. 3060–3067. DOI: 10.1161/01.CIR.102.25.3060.
- Redfield, Margaret M.; Rodeheffer, Richard J.; Jacobsen, Steven J.; Mahoney, Douglas W.; Bailey, Kent R.; Burnett, John C. (2002): Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. In: *Journal of the American College of Cardiology* 40 (5), S. 976–982.
- Rehman, Shafiq U.; Martinez-Rumayor, Abelardo; Mueller, Thomas; Januzzi, James L. (2008): Independent and incremental prognostic value of multimarker testing in acute dyspnea: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) study. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 392 (1-2), S. 41–45. DOI: 10.1016/j.cca.2008.03.002.

- Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies (1996). In: *Circulation* 93 (5), S. 841–842.
- Robert, V.; van Thiem, N.; Cheav, S. L.; Mouas, C.; Swynghedauw, B.; Delcayre, C. (1994): Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 24 (1), S. 30–36.
- Roberts, W. C.; Siegel, R. J.; McManus, B. M. (1987): Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. In: *The American Journal of Cardiology* 60 (16), S. 1340–1355.
- Rosenberg, I.; Cherayil, B. J.; Isselbacher, K. J.; Pillai, S. (1991): Mac-2-binding glycoproteins. Putative ligands for a cytosolic beta-galactoside lectin. In: *The Journal of biological chemistry* 266 (28), S. 18731–18736.
- Rubiś, Paweł; Wiśniowska-Śmiałek, Sylwia; Biernacka-Fijałkowska, Barbara; Rudnicka-Sosin, Lucyna; Wypasek, Ewa; Kozanecki, Artur et al. (2017): Left ventricular reverse Remodelling is not related to biopsy-detected extracellular matrix fibrosis and serum markers of fibrosis in dilated cardiomyopathy, regardless of the definition used for LVRR. In: *Heart and vessels* 32 (6), S. 714–725. DOI: 10.1007/s00380-016-0930-y.
- Sano, Hideki; Hsu, Daniel K.; Apgar, John R.; Yu, Lan; Sharma, Bhavya B.; Kuwabara, Ichiro et al. (2003): Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. In: *The Journal of clinical investigation* 112 (3), S. 389–397. DOI: 10.1172/JCI17592.
- Sato, S.; Ouellet, N.; Pelletier, I.; Simard, M.; Rancourt, A.; Bergeron, M. G. (2002): Role of Galectin-3 as an Adhesion Molecule for Neutrophil Extravasation During Streptococcal Pneumonia. In: *The Journal of Immunology* 168 (4), S. 1813–1822. DOI: 10.4049/jimmunol.168.4.1813.
- Sato, Y.; Yamada, T.; Taniguchi, R.; Nagai, K.; Makiyama, T.; Okada, H. et al. (2001): Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. In: *Circulation* 103 (3), S. 369–374.
- Schofer, N.; Hamm, C.; Katus, H. A.; Kelm, M.; Blankenberg, S. (2014): Kommentar zur dritten allgemeinen Definition des Myokardinfarktes der gemeinschaftlichen ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force. In: *Kardiologie* 8 (1), S. 65–71. DOI: 10.1007/s12181-013-0538-8.
- Shah, Ravi V.; Chen-Tournoux, Annabel A.; Picard, Michael H.; van Kimmenade, Roland R. J.; Januzzi, James L. (2010): Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. In: *European journal of heart failure* 12 (8), S. 826–832. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq091.
- Sharma, Umesh C.; Pokharel, Saraswati; van Brakel, Thomas J.; van Berlo, Jop H.; Cleutjens, Jack P. M.; Schroen, Blanche et al. (2004): Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. In: *Circulation* 110 (19), S. 3121–3128. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147181.65298.4D.
- Steimle, Anthony E.; Stevenson, Lynne Warner; Fonarow, Gregg C.; Hamilton, Michele A.; Moriguchi, Jaime D. (1994): Prediction of improvement in recent onsets of cardiomyopathy after referral for heart transplantation. In: *Journal of the American College of Cardiology* 23 (3), S. 553–559. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90735-8.

- Stoltze Gaborit, Freja; Bosselmann, Helle; Kistorp, Caroline; Iversen, Kasper; Kumler, Thomas; Gustafsson, Finn et al. (2016): Galectin-3: association to neurohumoral activity, echocardiographic parameters and renal function in outpatients with heart failure. In: *BMC cardiovascular disorders* 16, S. 117. DOI: 10.1186/s12872-016-0290-7.
- Sundström, Johan; Ingelsson, Erik; Berglund, Lars; Zethelius, Björn; Lind, Lars; Venge, Per; Arnlöv, Johan (2009): Cardiac troponin-I and risk of heart failure: a community-based cohort study. In: *European heart journal* 30 (7), S. 773–781. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp047.
- Sutton, M. G. St. J.; Sharpe, N. (2000): Left Ventricular Remodelling After Myocardial Infarction. Pathophysiology and Therapy. In: *Circulation* 101 (25), S. 2981–2988. DOI: 10.1161/01.CIR.101.25.2981.
- Swedberg, Karl; Olsson, Lars G.; Charlesworth, Andrew; Cleland, John; Hanrath, Peter; Komajda, Michel et al. (2005): Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. In: *European heart journal* 26 (13), S. 1303–1308. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi166.
- Swynghedauw, Bernard (2006): Phenotypic plasticity of adult myocardium: molecular mechanisms. In: *The Journal of experimental biology* 209 (Pt 12), S. 2320–2327. DOI: 10.1242/jeb.02084.
- Takashio, Seiji; Yamamuro, Megumi; Uemura, Tomoaki; Utsunomiya, Daisuke; Morita, Kosuke; Izumiya, Yasuhiro et al. (2014): Correlation between extent of myocardial fibrosis assessed by cardiac magnetic resonance and cardiac troponin T release in patients with nonischemic heart failure. In: *The American Journal of Cardiology* 113 (10), S. 1697–1704. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.02.029.
- Taliercio, C. P.; Seward, J. B.; Driscoll, D. J.; Fisher, L. D.; Gersh, B. J.; Tajik, A. J. (1985): Idiopathic dilated cardiomyopathy in the young: clinical profile and natural history. In: *Journal of the American College of Cardiology* 6 (5), S. 1126–1131.
- Tang, W. H. Wilson; Shrestha, Kevin; Shao, Zhili; Borowski, Allen G.; Troughton, Richard W.; Thomas, James D.; Klein, Allan L. (2011): Usefulness of Plasma Galectin-3 Levels in Systolic Heart Failure to Predict Renal Insufficiency and Survival. In: *The American Journal of Cardiology* 108 (3), S. 385–390. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.03.056.
- Taylor, Matthew R. G.; Carniel, Elisa; Mestroni, Luisa (2006): Cardiomyopathy, familial dilated. In: *Orphanet journal of rare diseases* 1, S. 27. DOI: 10.1186/1750-1172-1-27.
- Taylor, Robin J.; Umar, Fraz; Lin, Lai; Ahmed, Amar; Moody, William E.; Stegemann, Berthold et al. (2014): Mechanical effects of midwall fibrosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy. In: *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 16 (Suppl 1), P308. DOI: 10.1186/1532-429X-16-S1-P308.
- Thum, Thomas; Gross, Carina; Fiedler, Jan; Fischer, Thomas; Kissler, Stephan; Bussen, Markus et al. (2008): MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. In: *Nature* 456 (7224), S. 980–984. DOI: 10.1038/nature07511.
- Torre-Amione, Guillermo (2005): Immune activation in chronic heart failure. In: *The American Journal of Cardiology* 95 (11A), 3C-8C; discussion 38C-40C. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.03.006.

Towbin, Jeffrey A.; Lowe, April M.; Colan, Steven D.; Sleeper, Lynn A.; Orav, E. John; Clunie, Sarah et al. (2006): Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. In: *JAMA* 296 (15), S. 1867–1876. DOI: 10.1001/jama.296.15.1867.

Unverferth, Donald V.; Baker, Peter B.; Swift, Steven E.; Chaffee, Roger; Fetters, Julie K.; Uretsky, Barry F. et al. (1986): Extent of myocardial fibrosis and cellular hypertrophy in dilated cardiomyopathy. In: *The American Journal of Cardiology* 57 (10), S. 816–820. DOI: 10.1016/0002-9149(86)90620-X.

van der Velde, A. Rogier; Gullestad, Lars; Ueland, Thor; Aukrust, Pål; Guo, Yu; Adourian, Aram et al. (2013): Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. In: *Circulation. Heart failure* 6 (2), S. 219–226. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129.

van Kimmenade, Roland R.; Januzzi, James L., JR; Ellinor, Patrick T.; Sharma, Umesh C.; Bakker, Jaap A.; Low, Adrian F. et al. (2006): Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (6), S. 1217–1224. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.061.

van Veldhuisen, Dirk J.; Aass, Halfdan; El Allaf, Dia; Dunselman, Peter H. J. M.; Gullestad, Lars; Halinen, Matti et al. (2006): Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study. In: *European journal of heart failure* 8 (5), S. 539–546. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.01.015.

Vasan, Ramachandran S.; Sullivan, Lisa M.; Roubenoff, Ronenn; Dinarello, Charles A.; Harris, Tamara; Benjamin, Emelia J. et al. (2003): Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. In: *Circulation* 107 (11), S. 1486–1491.

Vergaro, Giuseppe; Del Franco, Annamaria; Giannoni, Alberto; Prontera, Concetta; Ripoli, Andrea; Barison, Andrea et al. (2015): Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. In: *International journal of cardiology* 184, S. 96–100. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.02.008.

Waagstein, F.; Caidahl, K.; Wallentin, I.; Bergh, C. H.; Hjalmarson, A. (1989): Long-term beta-blockade in dilated cardiomyopathy. Effects of short- and long-term metoprolol treatment followed by withdrawal and readministration of metoprolol. In: *Circulation* 80 (3), S. 551–563.

Wang, L.; Friess, H.; Zhu, Z.; Frigeri, L.; Zimmermann, A.; Korc, M. et al. (2000): Galectin-1 and galectin-3 in chronic pancreatitis. In: *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* 80 (8), S. 1233–1241.

Wang, Thomas J.; Larson, Martin G.; Levy, Daniel; Benjamin, Emelia J.; Leip, Eric P.; Omland, Torbjorn et al. (2004): Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. In: *The New England journal of medicine* 350 (7), S. 655–663. DOI: 10.1056/NEJMoa031994.

Weber, K. T. (1989): Cardiac interstitium in health and disease: the fibrillar collagen network. In: *Journal of the American College of Cardiology* 13 (7), S. 1637–1652.

Weber, K. T.; Brilla, C. G. (1991): Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. In: *Circulation* 83 (6), S. 1849–1865. DOI: 10.1161/01.CIR.83.6.1849.

- Weir, Robin A. P.; Petrie, Colin J.; Murphy, C. Aengus; Clements, Suzanne; Steedman, Tracey; Miller, Ashley M. et al. (2013): Galectin-3 and cardiac function in survivors of acute myocardial infarction. In: *Circulation. Heart failure* 6 (3), S. 492–498. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000146.
- Welsh, Paul; Doolin, Orla; Willeit, Peter; Packard, Chris; Macfarlane, Peter; Cobbe, Stuart et al. (2013): N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and the prediction of primary cardiovascular events: results from 15-year follow-up of WOSCOPS. In: *European heart journal* 34 (6), S. 443–450. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs239.
- Wojnicz, R.; Nowalany-Kozielska, E.; Wojciechowska, C.; Glanowska, G.; Wilczewski, P.; Niklewski, T. et al. (2001): Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. In: *Circulation* 104 (1), S. 39–45.
- Woods, Robyn L. (2004): Cardioprotective functions of atrial natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: a brief review. In: *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 31 (11), S. 791–794. DOI: 10.1111/j.0305-1870.2004.04073.x.
- Wrigley, Benjamin J.; Lip, Gregory Y. H.; Shantsila, Eduard (2011): The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. In: *European journal of heart failure* 13 (11), S. 1161–1171. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr122.
- Yancy, Clyde W.; Jessup, Mariell; Bozkurt, Biykem; Butler, Javed; Casey, Donald E., JR; Drazner, Mark H. et al. (2013): 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. In: *Circulation* 128 (16), e240–327. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31829e8776.
- Young, M.; Head, G.; Funder, J. (1995): Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. In: *The American journal of physiology* 269 (4 Pt 1), E657–62.
- Yu, C.-M. (2002): Tissue Doppler Echocardiographic Evidence of Reverse Remodelling and Improved Synchronicity by Simultaneously Delaying Regional Contraction After Biventricular Pacing Therapy in Heart Failure. In: *Circulation* 105 (4), S. 438–445. DOI: 10.1161/hc0402.102623.
- Yu, Lili; Ruifrok, Willem P. T.; Meissner, Maxi; Bos, Eelke M.; van Goor, Harry; Sanjabi, Bahram et al. (2013): Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac Remodelling by interfering with myocardial fibrogenesis. In: *Circulation. Heart failure* 6 (1), S. 107–117. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.971168.
- Zhang, Yuhui; Zhang, Rongcheng; An, Tao; Huang, Yan; Guo, Xiao; Yin, Shijie et al. (2015): The utility of galectin-3 for predicting cause-specific death in hospitalized patients with heart failure. In: *Journal of cardiac failure* 21 (1), S. 51–59. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.10.006.

17. Danksagung

Ich bedanke mich an dieser Stelle besonders bei Herrn Dr. med. Andreas Rieth und PD. Dr. med. Jürgen Sperzel für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung. Insbesondere Dr. med. Rieth war immer ein guter Ansprechpartner und hat sehr viel Zeit in die Beantwortung meiner Fragen investiert.

Auch dem MTA-Team des Franz-Groedel-Instituts/Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, vielen herzlichen Dank für all die technischen Hilfen und Ratschläge.

Weiterer Dank gebührt Thomas Ploch, Fabian Hubert, Frannie Richards, Eva Luther, Heidi Schooltink, Johannes Herrmann und Günter Neeßen.

Und allen Freunden und Kollegen, die immer ein offenes Ohr hatten und mich immer unterstützt haben.

18. Erklärung zur Dissertation

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Frankfurt am Main, _____

Ort, Datum

Unterschrift