

Aus der Klinik für Kardiologie, Angiologie
und internistische Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. Bernhard Schieffer

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Die prognostische Wertigkeit von
sST2, Galektin-3 und Prolaktin bei Patienten
mit dilatativer Kardiomyopathie**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

David Raffael Binas aus Darmstadt

Marburg 2018

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am: 10.01.2018

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Sabine Pankuweit

1. Korreferent: Prof. Dr. Sebastian Vogt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Definitionen und Klassifikationen der Kardiomyopathien	1
1.2. Die dilatative Kardiomyopathie	3
1.3. Charakterisierung der Biomarker	4
1.3.1. sST2	4
1.3.2. Galektin-3	5
1.3.3. Prolaktin	6
2. Fragestellung	8
3. Patienten und Methoden	9
3.1. Das Patientenkollektiv	9
3.2. Follow-Up-Untersuchungen	10
3.3. Konzentrationsbestimmung der Biomarker	10
3.4. Statistik	11
4. Ergebnisse	13
4.1. Patientencharakteristik	13
4.2. Univariate lineare Regressionsanalyse	16
4.3. Univariate Überlebenszeitanalyse der ätiologischen Patientengruppen	19
4.4. Univariate Überlebenszeitanalysen der Biomarker	19
4.4.1. Gesamtgruppe mit allen Patienten	19
4.4.2. Nach Geschlecht unterteilte Patientengruppen	23
4.4.3. Nach Ätiologie unterteilte Patientengruppen	25
4.5. Multivariate Überlebenszeitanalyse der Gesamtgruppe mit allen Patienten	28
5. Diskussion	30
5.1. Patientencharakteristik	30

5.2. Univariate lineare Regressionsanalyse	30
5.2.1. sST2	31
5.2.2. Galektin-3	33
5.2.3. Prolaktin	35
5.3. Univariate Überlebenszeitanalyse der ätiologischen Patientengruppen	36
5.4. Univariate Überlebenszeitanalysen der Biomarker	37
5.4.1. Gesamtgruppe mit allen Patienten	37
5.4.1.1. sST2	37
5.4.1.2. Galektin-3	39
5.4.1.3. Prolaktin	40
5.4.2. Nach Geschlecht unterteilte Patientengruppen	41
5.4.2.1. sST2	41
5.4.2.2. Galektin-3	42
5.4.2.3. Prolaktin	42
5.4.3. Nach Ätiologie unterteilte Patientengruppen	43
5.4.3.1. sST2	43
5.4.3.2. Galektin-3	44
5.4.3.3. Prolaktin	45
5.5. Multivariate Überlebenszeitanalyse der Gesamtgruppe mit allen Patienten	45
5.5.1. sST2	45
5.5.2. Galektin-3	46
5.5.3. Prolaktin	47
5.6. Fazit	47
5.7. Limitationen	49
6. Zusammenfassung	50
7. Summary	54

8. Abbildungsverzeichnis	57
9. Tabellenverzeichnis	58
10. Literaturverzeichnis	59
11. Verzeichnis der akademischen Lehrer	76
12. Danksagung	77

Abkürzungsverzeichnis

ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACM	All-cause mortality
AHA	American Heart Association
ARCV	Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B
CF	Cardiac failure
CI	95%-Konfidenzintervall
CM	Cardiac mortality
CRD	Carbohydrate-recognition-domain
CRP	C-reaktives Peptid
D ₂ -Rezeptor	Dopamin ₂ -Rezeptor
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DCMi	Inflammatorische dilatative Kardiomyopathie
DCMi γ viral	Inflammatorische und/oder virale dilatative Kardiomyopathie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESC	European Society of Cardiology
fDCM	Familiäre dilatative Kardiomyopathie
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HF	Heart failure
HR	Hazard-Ratio
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
IL1RacP	Interleukin-1 receptor accessory protein

IL1RL1	Interleukin-1 receptor like 1
IL-33	Interleukin-33
ISFC	International Society and Federation of Cardiology
KI	95%-Konfidenzintervall
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MOGE(S)	Akronym aus morphofunctional, organ involvement, genetic or familial inheritance, etiological annotation und functional status
n	Anzahl
NADPH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
NRI	Net-reclassification-improvement
NT-proBNP	N-terminales pro BNP
NYHA	New York Heart Association
p	p-Wert
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PPCM	Peripartale Kardiomyopathie
r	Regressionskoeffizient
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
RNA	Ribonukleinsäure
SMAD3	Mothers against decapentaplegic homolog 3
sST2	Soluble ST2
ST2	Suppression of tumorigenicity 2
ST2L	Membrane bound ST2
TGF β	Transforming growth factor β
TNM	Akronym aus Tumor, Nodus und Metastasen
WHF	World Heart Federation
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

1.1. Definitionen und Klassifikationen der Kardiomyopathien

Kardiomyopathien wurden 1980 von der WHO/ISFC Task Force als Herzmuskelerkrankungen unbekannter Ursache definiert und in die Entitäten dilatative (DCM), hypertrophe (HCM) und restriktive Kardiomyopathie (RCM) eingeteilt. Spezifische Herzmuskelerkrankungen mit bekannter Ursache wie systemischer oder pulmonaler Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Herzklappenerkrankungen oder angeborenen Anomalien des Herzens wurden von den Kardiomyopathien abgegrenzt. [82]

1995 wurden die Kardiomyopathien im Rahmen einer modifizierten Klassifikation von der WHO/ISFC Task Force als mit kardialer Dysfunktion assoziierte Herzmuskelerkrankungen bezeichnet und neben den bereits 1980 festgelegten Formen wurden die arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie (ARVC) und die nichtklassifizierten Kardiomyopathien eingeschlossen. Unter dem Begriff spezifische Kardiomyopathien wurden weitere Formen aufgeführt. Dazu zählten die ischämische, valvuläre, hypertensive, inflammatorische, metabolische und peripartale Kardiomyopathie (PPCM), aber auch Kardiomyopathien bei systemischen und neuromuskulären Erkrankungen, Muskeldystrophien und Sensitivitäts- und toxischen Reaktionen. [83]

Aktuell bestehen Klassifikationen der American Heart Association (AHA) und der European Society of Cardiology (ESC).

Die AHA teilte 2006 in primäre und sekundäre Kardiomyopathien als Hauptgruppen ein, wobei bei den primären Kardiomyopathien ausschließlich oder überwiegend das Herz betroffen ist, während sekundäre Formen eine myokardiale Beteiligung im Rahmen verschiedenster systemischer Erkrankungen aufweisen. Des Weiteren wurden die primären Kardiomyopathien unter Berücksichtigung der Etablierung molekulargenetischer Methoden in genetische, gemischte (überwiegend nicht genetisch) und erworbene Erkrankungen unterteilt. [58]

Unter Beachtung morphologischer und funktioneller Veränderungen des Myokards stellte die ESC 2008 ihre etwas klinischer orientierte Klassifikation vor. In Anlehnung an die 1995 entstandene Definition der WHO/ISFC Task Force wurden die Phänotypen DCM, HCM, RCM, ARCM und die nicht klassifizierte Kardiomyopathien als Grundlage der Einteilung beibehalten. Jede Gruppe wurde in die Subgruppen genetisch/familiär und

nicht genetisch/nicht familiär unterteilt, wobei man erstere weiter nach bekannter und unbekannter genetischer Ursache klassifizierte, während bei der Gruppe nicht genetisch/nicht familiär erworbene Formen bekannter Ursache (beispielsweise entzündlich, autoimmun oder toxisch) und idiopathische Erkrankungen unterschieden wurden. [27] Durch Herzklappenerkrankungen, koronare Herzkrankheit, Hypertonie oder angeborenen Herzfehlern verursachte pathologische myokardiale Prozesse und Dysfunktionen wurden sowohl von der AHA, als auch von der ESC nicht mehr zu den Kardiomyopathien gezählt. [27, 58]

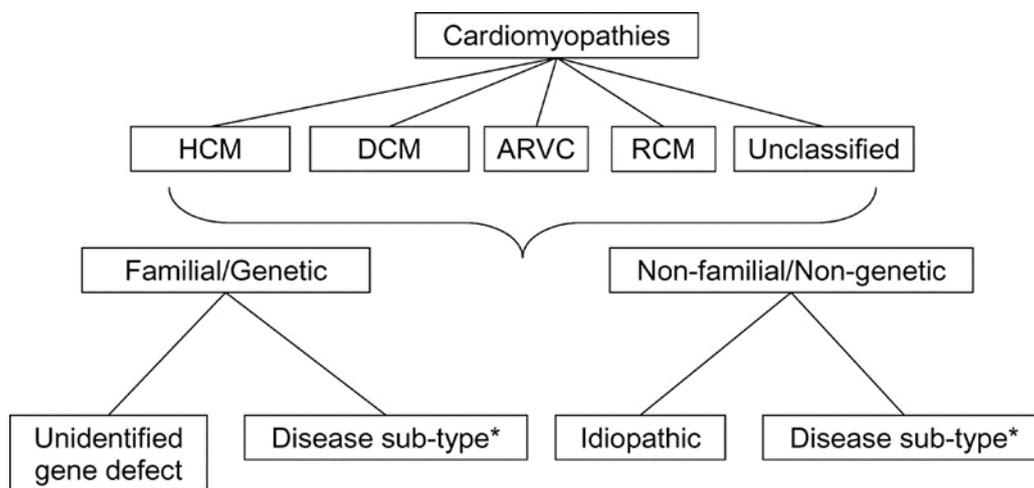


Abbildung 1

Einteilung der Kardiomyopathien anhand der Klassifikation der ESC von 2008. [27]

Mit der MOGE(S)-Klassifikation der World Heart Federation (WHF) wurde im Jahr 2013 eine weitere Möglichkeit zur Einteilung der Kardiomyopathien vorgestellt, welche im Aufbau der TNM-Klassifikation zur Beschreibung von Tumoren ähnelt.

Bei dem Begriff MOGE(S) handelt es sich um ein Akronym, welches für morphofunctional, organ involvement, genetic or familial inheritance, etiological annotation und functional status steht. Vorteil dieser Klassifikation ist, dass Kardiomyopathien unter den Aspekten Morphologie und Funktionalität, Organbeteiligung, genetische (mit Angabe des Gendefektes) oder andere Ätiologie und der optionalen Angabe des Schweregrades der Herzinsuffizienz in einer kurzen Form sehr ausführlich beschrieben werden können. [3]

Derzeit kann solch eine komplexe Diagnostik allerdings nicht immer praktisch umgesetzt werden und die Durchführung systematischer Gentests ist nur in wenigen spezialisierten Kliniken etabliert. [94]

1.2. Die dilatative Kardiomyopathie

Die DCM ist nach der koronaren Herzkrankheit und Hypertonie die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz [66] und zudem der häufigste Grund für eine Herztransplantation. Die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung ist unbekannt, variiert aber nach geografischer Lage und Alter. [58] Die Prognose bei DCM-Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz ist mit 25% 1-Jahres-Mortalität und 50% 5-Jahres-Mortalität ungünstig. [5]

Definiert wird die Erkrankung durch eine linksventrikuläre Dilatation einhergehend mit einer linksventrikulären Dysfunktion. Ebenso kann eine rechtsventrikuläre Dilatation und Dysfunktion vorliegen, diese ist für die Diagnosestellung aber nicht nötig.

Die Ätiologie ist sehr vielfältig. Als Ursache der familiären Form ist eine Reihe an Mutationen von Proteinen des Sarkomers, des Zytoskeletts oder der Zellkernmembran bekannt. Der nicht familiären Form kann neben infektiöser (in der Regel viral), toxischer oder autoimmuner beispielsweise auch eine endokrine, nutritive oder schwangerschaftsbedingte Pathogenese zugrunde liegen. [27]

Die DCM führt zu einer abnehmenden linksventrikulären Kontraktilität und zu progressiver Herzinsuffizienz. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich die Patienten in der Regel in den NYHA-Klassen III-IV. [97]

Es können Reizleitungsstörungen und ventrikuläre- und supraventrikuläre Arrhythmien auftreten, Thromboembolien entstehen oder ein plötzlicher Herztod eintreten. [58] Häufig treten Palpitationen und Müdigkeit auf. Weitere Symptome sind Angina pectoris, Dyspnoe, Orthopnoe und Synkopen, viele Betroffene sind aber auch asymptomatisch. [43, 97] Diagnostisch wegweisend ist in erster Linie die Echokardiographie. [58, 61, 80]

Mit der kardialen Magnetresonanztomografie steht zudem eine weitere nicht invasive Methode zur Verfügung. [64] Unter Berücksichtigung der Ergebnisse dieser Verfahren kann ein Elektrokardiogramm hilfreich sein, da strukturelle Veränderungen des Herzens zu typischen im Elektrokardiogramm sichtbaren Abnormalitäten führen können. [80]

Mit Hilfe einer ausführlichen Familienanamnese kann nach den Mestroni-Kriterien festgestellt werden, ob ein familiärer oder nicht familiärer Subtyp vorliegt. [71]

Zur Differenzial- und Ausschlussdiagnostik wie beispielsweise einer koronaren Herzkrankheit eignet sich die Herzkatheteruntersuchung. [56, 94]

Eine Endomyokardbiopsie kann in verschiedenen Szenarien zur Diagnostik einer inflammatorischen, viralen oder autoimmunen Pathogenese beitragen und prognostische und therapeutische Relevanz besitzen. [18, 64, 71] Nach immunhistologischer und molekularbiologischer Untersuchung der Endomyokardbiopsie liegt eine inflammatorische DCM (DCMi) dann vor, wenn ≥ 14 Lymphozyten und Makrophagen pro mm^2 zu finden sind. [57] Häufige mit Hilfe der PCR-Methode nachgewiesene Viren sind Parvovirus B19, Epstein-Barr-Virus oder humanes Herpesvirus 6. [71]

Labortests können Hinweise auf eine extrakardiale Ursache einer ventrikulären Dysfunktion wie zum Beispiel eine Schilddrüsenerkrankung oder Diabetes mellitus liefern, sodass bei jedem Patienten zumindest eine Basislaboruntersuchung vorgenommen werden sollte. [80]

Die Therapie der DCM orientiert sich weitestgehend an der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz. Konservativ kommt der körperlichen Schonung eine wesentliche Bedeutung zu, während medikamentös beispielsweise β -Blocker, Dilatanzien, Diuretika und Antiarrhythmika eingesetzt werden können. Bei manchen Patienten kann ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) indiziert sein oder eine Herztransplantation oder Implantation eines Kunstherzens stellt die letztmögliche Therapieoption dar. [42, 94]

1.3. Charakterisierung der Biomarker

1.3.1. sST2

ST2 (suppression of tumorigenicity 2), auch unter den Namen IL1RL1, DER4, T1 und FIT-1 bekannt, ist ein zur Interleukin-1-Rezeptorfamilie gehörendes Protein. [44]

Entdeckt wurde ST2 erstmals 1989, [98, 104] während im Jahre 2005 das Zytokin IL-33 als Ligand identifiziert werden konnte. [88]

Von den bekannten Isoformen sST2 (soluble ST2), ST2L, ST2V und ST2LV scheint den beiden erstgenannten die größte Bedeutung zu zukommen. Die lösliche Form sST2 (auch als IL1RL1-a bezeichnet) und die transmembrangebundene Form ST2L (IL1RL1-b) entstehen durch alternatives Splicing. Die Rezeptoren unterscheiden sich dadurch, dass sST2 im Vergleich zu ST2L die transmembrane und zytoplasmatische Domäne fehlt. [44]

Der extrazelluläre Bereich beider Proteine stimmt mit Ausnahme neun zusätzlicher Aminosäuren am C-Terminus von sST2 exakt überein. [68]

ST2 wird neben verschiedenen Zellen des Immunsystems, beispielsweise von TH2-Lymphozyten, Mastzellen und Basophilen, unter anderem auch von Myozyten und Fibroblasten des Herzens exprimiert. [31, 53, 96, 103]

Die ST2/IL-33 Synthese der Myozyten und Fibroblasten des Herzens wird in erster Linie durch mechanische Belastung induziert. [103] Mit Hilfe des Co-Rezeptors IL-1RacP kann IL-33 mit größerer Affinität an ST2L binden. [68]

Der ST2L/IL-33-Signalweg bewirkt einen kardioprotektiven Effekt, während sST2 diesen als decoy receptor unterbindet. Einer der bereits bekannten Wirkmechanismen in diesem Zusammenhang ist, dass die ST2L/IL1RacP/IL-33-Interaktion zu einer verminderten Aktivität des Transkriptionsfaktors NF- κ B und der NADPH-Oxidase führt. So werden proinflammatorische Prozesse und die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, welche unter anderem zur Entstehung von Hypertrophie und Fibrose beitragen, verringert, sodass dies einen Erklärungsansatz für die aus der ST2L/IL-33-Interaktion resultierende kardioprotektive Wirkung darstellt. [47] Auch konnte gezeigt werden, dass der ST2L/IL-33-Signalweg in der Lage ist, den Hypertrophie fördernden Effekt von Angiotensin 2 und Phenylephrin zu vermindern. [86] Da sST2 mit seiner Funktion als decoy receptor durch die Bindung von IL-33 die Interaktion zwischen ST2L und IL-33 verhindern kann, scheint der kardioprotektive Effekt von dem ST2L-IL-33/sST2/IL-33-Verhältnis abhängig zu sein.

Es existiert bereits eine Reihe von Daten, welche sST2 als prognostischen Biomarker bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigen konnten. [1, 15, 25, 48, 92]

1.3.2. Galektin-3

Die zur Lektinfamilie gehörenden löslichen Galektine wurden erstmals 1994 als solche bezeichnet. Sie zeichnen sich durch eine carbohydrate-recognition-domain-Sequenz (CRD) aus, welche es ihnen ermöglicht, β -Galactoside zu binden. [6] Bei Säugetieren sind insgesamt 15 Galektine bekannt. Nach Anzahl und Organisation der CRDs werden Galektine mit einer oder zwei CRDs in die Untergruppen prototype und tandem-repeat eingeteilt. Galektin-3, oft auch als chimäres Galektin bezeichnet, besitzt auch eine CRD, wird aber aufgrund einer individuellen N-terminalen Prolin und Glycin reichen Domäne als einziger Vertreter der dritten Subgruppe chimera group zugeordnet.

Galektin-3 ist ein in verschiedenen Zellen und Geweben weit verbreitetes, nahezu ubiquitär vorkommendes Protein. Je nach Zelltyp und Lokalisation (Extrazellularraum, Zytosol oder Nukleus) sind vielfältige Funktionen, wie eine Beteiligung an der Regulation des Zellzyklus, Apoptose, Immunantwort und Zellwachstum und Zelldifferenzierung bekannt. Unter klinischem Aspekt betrachtet spielt Galektin-3 beispielsweise bei inflammatorischen und fibrotischen, sowie bei Tumorprozessen eine Rolle. [26, 79]

Im Herzen ist die Expression physiologischerweise gering, [45] im Rahmen von Krankheitsprozessen kann es jedoch zu einer erhöhten Expression kommen. [91]

Das multifunktionale Protein Galektin-3 stimuliert unter anderem die Proliferation und Aktivierung der Fibroblasten und führt zu einer verstärkten Synthese von Matrixkomponenten (z. B. Kollagen Typ 1). Eine wichtige Rolle scheint in diesem Zusammenhang der TGF β /Smad3-Signalweg zu spielen. Auch konnte gezeigt werden, dass Galektin-3 an der Infiltration des Herzens von Makrophagen und Mastzellen beteiligt ist, was zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine führt, welche wiederum einen fibrotischen Umbau des Herzens begünstigen. Des Weiteren zeigt Galectin-3 auch durch die Regulation von Matrix-Metalloproteasen einen Fibrose fördernden Effekt. [23, 52] Ein Zusammenhang zwischen Galektin-3 und anderen Fibrosemarkern konnte bereits gezeigt werden. [51]

Da das kardiale Remodeling, indem es mit der Progression kardialer Erkrankungen in Zusammenhang steht, im Bezug auf das klinische Outcome der Herzinsuffizienz ein wichtiger Faktor ist, [24] scheint Galektin-3 unter Berücksichtigung des Pathomechanismus als prognostischer Marker und als Ansatzpunkt therapeutischer Interventionen potenziell in Frage zu kommen.

In verschiedenen Studien konnte Galektin-3 bereits als signifikanter Prädiktor für Mortalität bei akuter und chronischer Herzinsuffizienz gezeigt werden. [55, 90] In einigen Fällen zeigte sich allerdings, dass Galektin-3 in multivariaten Modellen im Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte nicht mehr signifikant war. [17]

1.3.3. Prolaktin

Prolaktin ist ein 199 Aminosäuren umfassendes einkettiges Polypeptid. Neben der Hauptform mit einem Molekulargewicht von 23 kDa sind noch weitere Varianten bekannt. [93]

Prolaktin wird von laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet, kann aber auch von einer Vielzahl verschiedener extrahypophysärer Zellen und Geweben produziert werden. [12]

Für das schon seit über 80 Jahren bekannte Hormon Prolaktin [84] konnten mittlerweile über 300 Funktionen aufgezeigt werden. Die wohl bekannteste ist die Beteiligung am Brustwachstum im Verlauf der Schwangerschaft und der Laktation in der Stillzeit. Daneben spielt es beispielsweise auch bei der Regulation von Wasser- und Salzhaushalt, Wachstum und Entwicklung, Verhalten, Metabolismus oder der Immunmodulation eine Rolle und ist an vielen pathologischen Prozessen beteiligt. [13]

Da der Hauptanteil des Prolaktins von der Hypophyse sezerniert wird, soll im Folgenden auf deren Regulation eingegangen werden. Zentraler Kontrollmechanismus ist die hemmende Wirkung über D₂-Rezeptoren des vom Hypothalamus gebildeten Neurotransmitters Dopamin. [11] Zwar ist auch ein stimulierend wirkendes hypothalamisches Prolaktin-Releasing-Peptid bekannt, dieses wirkt aber nicht so gezielt, wie es von anderen Hormonen des hypothalamischen-hypophysären Regelkreises bekannt ist. [59] Des Weiteren wirken auch verschiedene Faktoren wie Thyreoliberin, Neurotensin, Angiotensin 2 oder Oxytocin stimulierend auf die Prolaktinfreisetzung. Diese folgt unter Beteiligung des Nucleus suprachiasmaticus einem zirkadianen Rhythmus, wobei Frauen physiologischerweise einen höheren Prolaktinspiegel haben als Männer. [30] Bei Frauen variiert der Plasmaspiegel des Hormons im Laufe des Lebens. Mit dem Einsetzen der Pubertät kommt es zu einer Erhöhung und während der Postmenopause zu einem Rückgang. Im Verlauf einer Schwangerschaft und während der Stillzeit kann der Prolaktinspiegel stark ansteigen. Bei Männern höheren Alters (60-73 Jahre) kommt es zu einem Absinken des Prolaktinspiegels. [87]

Im Hinblick auf Erkrankungen des Herzens ist Prolaktin in erster Linie durch einen Zusammenhang mit der PPCM bekannt. Dabei scheint Prolaktin an der Pathogenese beteiligt zu sein, indem es bei einem hohen Prolaktinspiegel zur Entstehung eines proinflammatorisch und proapoptotisch wirkenden 16 kDA-Prolaktin-Fragments kommt. [38] In einer Pilotstudie mit geringer Patientenzahl konnte gezeigt werden, dass die Blockade von Prolaktin mit dem Dopaminagonisten Bromocriptin das Outcome der PPCM verbessert. [95] Des Weiteren existieren auch Daten, welche Prolaktin als prognostischen Biomarker bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gezeigt haben. [72]

2. Fragestellung

Der Einsatz von Biomarkern in der klinischen Routine stellt eine einfache Möglichkeit dar, hilfreiche und zur Entscheidungsfindung nutzbare Informationen zu gewinnen.

Die natriuretischen Peptide BNP und NT-proBNP gelten als Goldstandard der diagnostischen und prognostischen Biomarker bei Herzinsuffizienz. [32]

Dennoch ist durch die Bestimmung natriuretischer Peptide nur eine limitierte Aussagekraft möglich, beispielsweise da mit deren Hilfe kein Rückschluss auf die Ursache der Herzinsuffizienz gezogen werden kann und die Werte auch von nicht kardialen Faktoren wie dem Alter oder renaler Dysfunktion beeinflusst werden. [24]

In den letzten Jahren sind viele neue Biomarker untersucht worden, von denen man sich einen über die Aussagekraft von natriuretischen Peptiden hinausgehenden prognostischen Informationsgewinn erhofft. Dazu gehören auch sST2 und Galectin-3, welche in den ACCF/AHA Guidelines for the Management of Heart Failure 2013 bereits mit einer Klasse IIb Empfehlung als prädiktive Marker für Hospitalisation und Mortalität dargestellt werden. [107]

Es existieren bereits viele Studien, welche zeigen konnten, dass sich durch den Einsatz der Biomarker sST2 und Galectin-3 prognostische Informationen bei kardialen Erkrankungen gewinnen lassen. [1, 15, 17, 25, 48, 55, 90, 92]

Auch Prolaktin konnte bereits als signifikanter und unabhängiger Prädiktor für die Prognose der chronischen Herzinsuffizienz dargestellt werden. [72]

In den Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure der ESC 2016 heißt es jedoch, dass trotz intensiver Forschung in den letzten Jahren bisher keine endgültige Evidenz vorliegt, welche eine Empfehlung für die klinische Anwendung neuer Biomarker, darunter sST2 und Galectin-3, rechtfertigen würde. [73]

Bei genauer Betrachtung der Datenlage zu den Biomarkern fällt auf, dass in der Regel Patienten mit ischämischer Pathogenese untersucht wurden oder die Patientengruppen einerseits Patienten mit ischämischen und andererseits mit nicht-ischämischen Ursachen der Herzinsuffizienz enthalten.

Welche Bedeutung den Biomarkern sST2, Galectin-3 und Prolaktin im Zusammenhang der rein nicht-ischämischen Herzinsuffizienz zukommt, ist bisher unklar. Dieser Hintergrund gab den Anlass, die Biomarker im Bezug auf die prognostische Wertigkeit bei nicht-ischämischer chronischer Herzinsuffizienz anhand einer Patientengruppe mit DCM, also einer der führenden Ursachen der Herzinsuffizienz, zu untersuchen.

3. Patienten und Methoden

3.1. Das Patientenkollektiv

Dieser Arbeit liegen die klinischen Daten und Serumproben von 262 an DCM erkrankten Patienten zugrunde. Die Patienten wurden im Rahmen des Teilprojektes 9a des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz in dem Zeitraum vom 10.12.2004 bis zum 17.12.2008 eingeschlossen.

Als Einschlusskriterien wurden ein Altersbereich von 18 bis 70 Jahren und die echokardiographischen Parameter linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nach Simpson $<45\%$ und linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD) $\geq 117\%$ des erwarteten Wertes (Henry-Index-1980 [37]) oder ein LVEDD $\geq 112\%$ mit zusätzlicher AV-Blockierung, Linksschenkelblock oder Vorhofflimmern vor dem 50. Lebensjahr vorausgesetzt. Ebenso musste eine schriftliche Einverständniserklärung vorliegen.

Unter Berücksichtigung der Definition der Kardiomyopathien wurden Koronarstenosen ($>50\%$ einer relevanten Koronararterie), arterielle Hypertonie mit Endorganschäden oder Blutdruckwerte $>140/80$ mmHg unter antihypertensiver Therapie und relevante Klappenvitien als Ausschlusskriterien festgelegt.

Anhand einer ausführlichen Anamnese konnten relevante Komorbiditäten wie beispielsweise Diabetes mellitus evaluiert und mit Hilfe der NYHA-Klassifikation konnte eine Einteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz vorgenommen werden. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurde der Body-Mass-Index (BMI) festgestellt. Mit Laboruntersuchungen wurden die Entzündungsparameter C-reaktives Peptid (CRP) und Leukozyten erhoben, sowie Kreatinin zur Einschätzung der Nierenfunktion. Bei 146 Patienten wurde zudem der Parameter BNP bestimmt.

Weiterhin umfasste die Basisuntersuchung elektrokardiographische, echokardiographische und Herzkatheteruntersuchungen, welche unter anderem zur Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien notwendig waren.

Unter Berücksichtigung der Familienanamnese und der molekularbiologischen, immunhistologischen und immunhistochemischen Untersuchung von Endomyokardbiopsien konnte die Ätiologie der Kardiomyopathie in verschiedene Entitäten unterteilt werden. Patienten ohne inflammatorischen, viralen und familiären Hintergrund bildeten die Gruppe idiopathische dilatative Kardiomyopathie. Eine inflammatorische und/oder virale dilatative Kardiomyopathie (DCMi γ viral) lag vor, wenn in der Endomyokardbiopsie virale DNA oder RNA nachweisbar war und/oder wenn

im Biopsat Lymphozytenansammlungen oder ≥ 14 Lymphozyten oder Makrophagen pro mm^2 nachgewiesen werden konnten oder wenn die histopathologischen Kriterien der Dallas-Klassifikation zutrafen. [4, 16, 69] Patienten mit positiver Familienanamnese wurden unter Verwendung der Mestroni-Kriterien in die Gruppe familiäre dilatative Kardiomyopathie (fDCM) eingeteilt. [60] Bei gleichzeitigem Vorliegen einer fDCM und DCMiVviral wurde die familiäre Form aufgrund der wahrscheinlich genetischen Ätiologie als die führende Ursache angesehen.

3.2. Follow-Up-Untersuchungen

Es wurden Follow-Up-Untersuchungen nach ca. einem Jahr und nach ca. fünf Jahren durchgeführt. Zum 1-Jahres-Follow-Up konnten 17 der 262 Patienten nicht mehr erreicht werden oder wünschten den Verzicht zur weiteren Studienteilnahme, sodass diese Patienten aufgrund der fehlenden Daten zensiert werden mussten. Zum 5-Jahres-Follow-Up wurden aus den gleichen Gründen weitere 46 Patienten zensiert.

Im Rahmen der Nachuntersuchungen wurde das Ereignis Herzversagen, hier definiert durch das Eintreten eines oder mehrerer der Ereignisse kardialer Tod, Herztransplantation, Reanimation, Defibrillation und adäquate ICD-Auslösung, registriert. Die Definition Herzversagen beinhaltet hier neben dem kardialen Tod also Ereignisse, ohne deren Eintreten die Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit verstorben wären. Auch konnte bei allen verstorbenen Patienten zwischen kardialer und nicht kardialer Todesursache differenziert werden.

Der Biomarker Prolaktin wurde bei 166 der 262 Patienten bestimmt. Bei diesem Patientenkollektiv war zum 1-Jahres-Follow-Up der Status von 3 Patienten unbekannt, während zur 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung der Status von 23 weiteren Patienten nicht mehr eruiert werden konnte.

3.3. Konzentrationsbestimmung der Biomarker

Es wurden die sST2 und Galektin-3-Konzentrationen von allen 262 Patienten und die Prolaktin-Konzentrationen von 166 Patienten bestimmt. Hierfür wurden bei mindestens -20°C gelagerte, zum Einschlusszeitpunkt entnommene Blutproben verwendet. Die Bestimmungen wurden mittels den Quantikine ELISA Kits Human ST2/IL-1 R4 Immunoassay Katalognummer DST200, Human Galectin-3 Immunoassay Katalognummer DGAL30 und Human Prolactin Immunoassay Katalognummer DPRL00

von R&D Systems durchgeführt. Bei den ELISAs handelt es sich um ein nach dem „Sandwich-Prinzip“ funktionierendes Verfahren. Es liegt eine mit monoklonalen Antikörpern gegen die zu bestimmenden Antigene beschichtete Mikrotiterplatte vor. Nach Zugabe der Antigene (hier sST2, Galektin-3 oder Prolaktin) können diese an die Antikörper binden. Nicht gebundene Antigene werden in einem Waschschrift entfernt. Im nächsten Schritt werden enzymgebundene, polyklonale Antikörper hinzugegeben, welche spezifisch an die Antigene binden. Nach erneutem Waschvorgang, um nicht gebundene Antikörper-Enzym-Komplexe zu entfernen, wird ein Farbstoff hinzugefügt. Dieser wird durch die Enzyme aktiviert, sodass die Enzymaktivität photometrisch bestimmt werden kann. Die Enzymaktivität ist wiederum proportional zur Menge der durch die Antikörper-Enzym-Komplexe gebundenen Antigene.

Weitestgehend konnten Serum-Proben verwendet werden. In jeweils vier Fällen standen für die sST2- und Galektin-3-Bestimmungen nur EDTA-Plasma-Proben zur Verfügung. Bei Prolaktin musste in drei Fällen auf EDTA-Plasma-Proben zurückgegriffen werden. Die gemessenen Plasma-Konzentrationen wurden mit dem der Differenz entsprechenden Faktor in Serum-Werte umgerechnet, da sich die Serum- und Plasma-Werte gemäß der Herstellerangaben geringfügig unterscheiden. [76, 77, 78]

Alle Proben wurden doppelt bestimmt und es wurden die Mittelwerte der Duplikate verwendet.

3.4. Statistik

Für alle statistischen Analysen wurde R Version 3.1.1 verwendet.

Die deskriptive Darstellung des Patientenkollektives anhand den Einschlusszeitpunkt betreffender Daten erfolgte unter Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen bei kontinuierlichen Variablen und mit Hilfe der Absolutwerte und Prozentzahlen bei kategorischen Variablen.

Lineare Regressionsanalysen (zweiseitig, univariat) wurden mit Angabe der Korrelationskoeffizienten r und p -Werten durchgeführt. Dabei wurden mögliche Korrelationen der Biomarker untereinander und mit den Variablen Alter, BMI, CRP, Leukozyten, Kreatinin, BNP, LVEF und LVEDD überprüft. p -Werte $\leq 0,05$ wurden hier und bei allen weiteren Auswertungen als signifikant gewertet. p -Werte $\leq 0,01$ galten als sehr signifikant und p -Werte $\leq 0,001$ als hoch signifikant.

Es wurden univariate Überlebenszeitanalysen mit Angabe von Hazard-Ratios, 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten für verschiedene Patientenkonstellationen durchgeführt.

Zunächst wurde überprüft, ob unabhängig von den Biomarkern Überlebenszeitunterschiede zwischen den ätiologischen Gruppen idiopathische DCM, fDCM und DCMiVviral bestanden.

Die Untersuchung der Biomarker sST2, Galektin-3 und Prolaktin erfolgte nach Gesamtgruppen, bei denen alle Patienten eingeschlossen wurden, und nach Untergruppen. Bei den Analysen der Untergruppen wurde in einer Auswertung das Geschlecht berücksichtigt, in einer weiteren Auswertung wurden die Biomarker nach den verschiedenen Ätiologien getrennt betrachtet.

In den Gesamtgruppen wurde eine Einteilung in Quartile und die Verwendung der Biomarker als stetige Variablen gewählt. In den kleineren Untergruppen wurde aufgrund der geringeren Ereignisraten auf die Quartilsdarstellung verzichtet. Alle der genannten univariaten Überlebenszeitanalysen wurden für die Endpunkte Gesamtmortalität, definiert als das Eintreten des Todes unabhängig von der Ursache, kardiale Mortalität und den kombinierten Endpunkt Herzversagen durchgeführt.

Mittels Kaplan-Meier-Kurven wurden die signifikanten Ergebnisse der Gesamtgruppen grafisch dargestellt.

Mit Hilfe einer Cox-Regression wurde für die Gesamtgruppen zusätzlich ein multivariates Modell gebildet, wobei diese unter Berücksichtigung der Variablen Alter, Geschlecht, BMI, NYHA-Klasse, QRS-Dauer, LVEF, LVEDD, Ätiologie und Diabetes mellitus für die Endpunkte Gesamtmortalität und Herzversagen adjustiert wurden.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristik

Das mittlere Lebensalter zum Einschlusszeitpunkt betrug 50,2 Jahre und der Großteil der Patienten war männlich (75,2%). Die Idiopathische DCM war die vorherrschende Ätiologie (44,7%) der Patienten, gefolgt von DCMiVviral (33,2%). fDCM bildete die kleinste Patientengruppe (22,1%).

Der mittlere Beobachtungszeitraum aller Patienten betrug 3,9 Jahre. 30 Patienten wurden über das abgeschlossene fünfte Jahr hinaus beobachtet. Der längste Beobachtungszeitraum betrug 7,6 Jahre. Das Ereignis Gesamtmortalität trat bei 43 der 262 Patienten auf (16,4%). 33 dieser Patienten verstarben an kardialer Ursache (12,6%). Das Ereignis Herzversagen trat bei 58 Patienten auf (22,1%).

Bei den 166 Patienten, bei denen der Prolaktinwert erhoben wurde, betrug der mittlere Beobachtungszeitraum 4,4 Jahre, der längste 7,6 Jahre. In diesem Kollektiv verstarben insgesamt 25 Personen (15,1%). 20 der 25 Personen verstarben an kardialer Ursache (12,1%). Das Ereignis Herzversagen trat bei 33 Personen auf (19,9%).

In den ätiologischen Untergruppen betrugen die Ereignisraten für den Endpunkt Gesamtmortalität für idiopathische DCM 17 (14,5%), für fDCM 11 (19%) und für DCMiVviral 15 (17,2%). Für die kardiale Mortalität ergaben sich die Ereignisraten idiopathische DCM 14 (12%), fDCM 9 (15,5%) und DCMiVviral 10 (11,5%) und für den Endpunkt Herzversagen idiopathische DCM 26 (22,2%), fDCM 15 (25,9%) und DCMiVviral 17 (19,5%).

Die sST2-Werte aller Patienten lagen in dem Bereich 1,1-60,5 ng/ml. Für die Galektin-3-Werte ergab sich der Bereich 0,2-11,7 ng/ml und für Prolaktin 0,7-58,8 ng/ml. Für sST2 ($p < 0,001$), Galektin-3 ($p = 0,014$) und Prolaktin ($p = 0,008$) ergaben sich unterschiedliche Mittelwerte in den Gruppen der weiblichen und männlichen Patienten. Dabei zeigte sich, dass bei sST2 der Mittelwert bei den männlichen Patienten höher war, während bei Galektin-3 und Prolaktin die höheren Mittelwerte in der Gruppe der weiblichen Patienten lagen.

Weitere demographische und klinische Angaben zur Beschreibung des Patientenkollektives zum Einschlusszeitpunkt sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Die nach Geschlecht getrennten Werteverteilungen der Biomarker sST2 und Prolaktin sind in den Abbildungen 2 und 3 grafisch dargestellt.

Tabelle 1
Patientencharakteristik zum Einschlusszeitpunkt.

Variablen	n=262
Alter [Jahre]	50,2 ±12,8
Geschlecht, n (%)	
weiblich	65 (24,8)
männlich	197 (75,2)
Ätiologie, n (%)	
idiopathische DCM	117 (44,7)
fDCM	58 (22,1)
DCMi/viral	87 (33,2)
NYHA Klasse, n (%)	
I	29 (11,1)
II	105 (40,1)
III	122 (46,6)
IV	6 (2,3)
Diabetes mellitus, n (%)	40 (15,3)
BMI [kg/m ²]	27,5 ±4,5
LVEF [%]	30 ±8,4
LVEDD [mm]	67,9 ±7,9
QRS-Dauer [ms]	118,6 ±32,2
Laborwerte	
CRP [mg/l]	11,2 ±18,5
Leukozyten [g/l]	7,9 ±2,2
Kreatinin [mg/dl]	1,1 ±0,5
BNP [pg/ml] *	402,9 ±470,9
Biomarker	
sST2 [ng/ml]	12,8 ±8,8
weiblich/männlich	9,1 ±6,5/14,0 ±9,1
Galektin-3 [ng/ml]	4,8 ±2,3
weiblich/männlich	5,4 ±2,2/4,6 ±2,3
Prolaktin [ng/ml] **	9,4 ±8,0
weiblich/männlich ***	11,6 ±8,4/8,4 ±7,8

Kontinuierliche Variablen sind als Mittelwert und Standardabweichung angegeben, kategoriale Variablen als Absolutwert und Prozentzahl.

* n=146

** n=166

*** weiblich: n=37 männlich: n=129

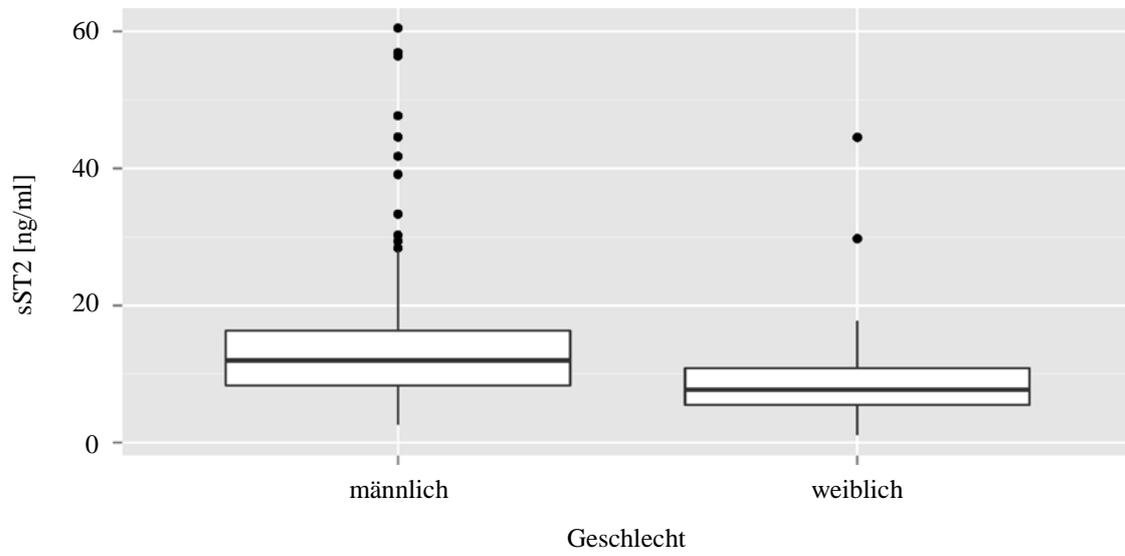


Abbildung 2
Balkendiagramm der nach Geschlecht unterteilten sST2-Konzentrationen.

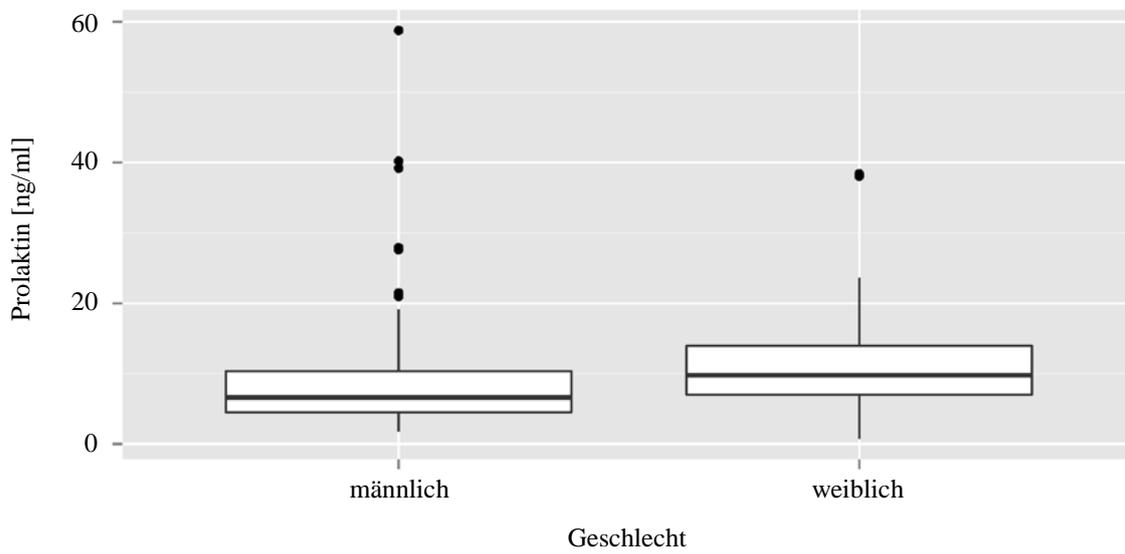


Abbildung 3
Balkendiagramm der nach Geschlecht unterteilten Prolaktin-Konzentrationen.

4.2. Univariate lineare Regressionsanalyse

Mit Hilfe der Berechnung von Korrelationskoeffizienten und zugehöriger p-Werte wurden mögliche Korrelationen der Biomarker untereinander und mit den Variablen Alter, BMI, CRP, Leukozyten, Kreatinin, BNP, LVEF und LVEDD überprüft.

Es muss berücksichtigt werden, dass die Prolaktin- und BNP-Werte nicht bei allen Patienten erhoben wurden. Somit beinhalten Korrelationen, welche die Variablen Prolaktin (n=166) oder BNP (n=146) enthalten, ein kleineres Patientenkollektiv, als die Korrelationen, die keine dieser Variablen einschließen. Bei der Korrelation zwischen Prolaktin und BNP ergibt sich die kleinste Gruppe (n=92).

Die gesamten Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Es zeigten sich bei den Biomarkern positive Korrelationen zwischen sST2 und Galektin-3 und zwischen Galektin-3 und Prolaktin, wobei der Zusammenhang zwischen sST2 und Galektin-3 signifikant war ($r=0,143$ $p=0,021$), während sich zwischen Galektin-3 und Prolaktin eine hoch signifikante Korrelation ergab ($r=0,261$ $p<0,001$).

Unter Berücksichtigung aller Variablen konnten nur mäßig ausgeprägte Zusammenhänge festgestellt werden.

Die stärkste und signifikanteste positive Korrelation bestand zwischen sST2 und BNP ($r=0,362$ $p<0,001$). Weiterhin korrelierte sST2 auch positiv mit der Leukozytenzahl ($r=0,166$ $p=0,007$) und negativ mit der LVEF ($r=-0,165$ $p=0,007$), wobei sich in beiden Fällen ein sehr signifikantes Signifikanzniveau ergab.

Bei Galektin-3 bestand eine positive und signifikante Korrelation mit dem Alter ($r=0,127$ $p=0,039$) und den Leukozyten ($r=0,155$ $p=0,012$) und eine positive und sehr signifikante Korrelation mit dem zur Einschätzung der Nierenfunktion verwendeten Parameter Kreatinin ($r=0,198$ $p=0,001$). Für Prolaktin zeigten sich neben der Korrelation mit Galektin-3 keine Zusammenhänge mit weiteren Parametern.

Es konnte für keinen der drei Biomarker eine signifikante Korrelation mit den Variablen BMI, CRP und LVEDD festgestellt werden.

In den Abbildungen 4 bis 6 sind die signifikanten Korrelationen zwischen den Biomarkern und die Korrelation zwischen sST2 und BNP grafisch dargestellt.

Tabelle 2

Univariate lineare Regressionsanalyse zwischen sST2, Galektin-3 und Prolaktin und ausgewählten Variablen.

Variablen	sST2		Galektin-3		Prolaktin	
	r	p	r	p	r	p
sST2	-	-	0,143	0,021	0,091	0,245
Galektin-3	0,143	0,021	-	-	0,261	<0,001
Prolaktin	0,091	0,245	0,261	<0,001	-	-
Alter	0,064	0,304	0,127	0,039	-0,038	0,627
BMI	-0,030	0,626	-0,023	0,715	-0,035	0,654
CRP	0,103	0,097	0,103	0,097	-0,102	0,194
Leukozyten	0,166	0,007	0,155	0,012	0,106	0,178
Kreatinin	0,052	0,406	0,198	0,001	-0,002	0,978
BNP	0,362	<0,001	0,053	0,527	-0,034	0,747
LVEF	-0,165	0,007	-0,029	0,643	0,073	0,352
LVEDD	0,080	0,195	-0,056	0,368	0,059	0,451

r: Regressionskoeffizient, p: p-Wert

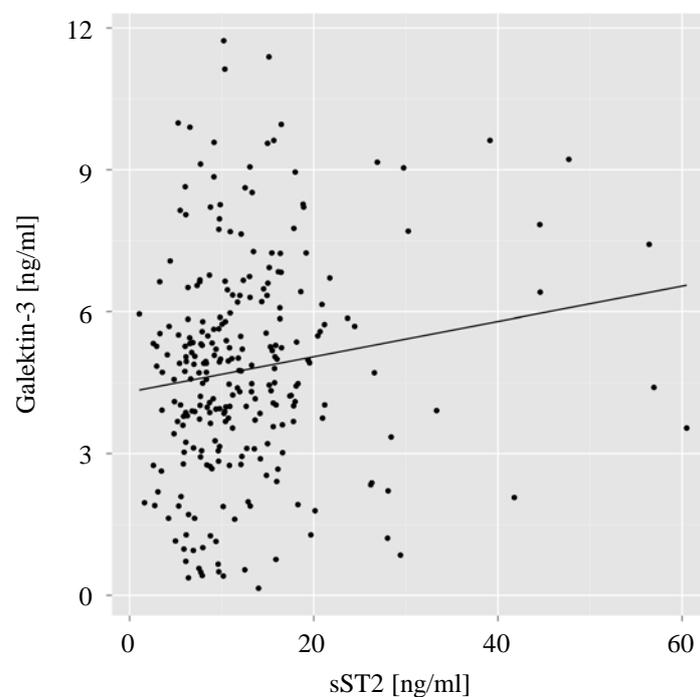


Abbildung 4
Streudiagramm und Regressionsgerade zum
Zusammenhang zwischen sST2 und Galektin-3.

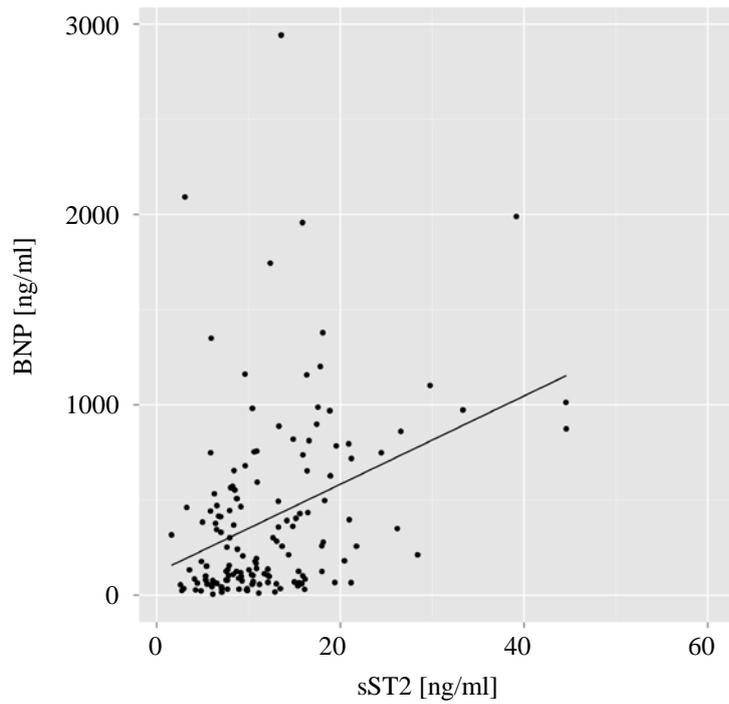


Abbildung 5
Streudiagramm und Regressionsgerade zum
Zusammenhang zwischen sST2 und BNP.

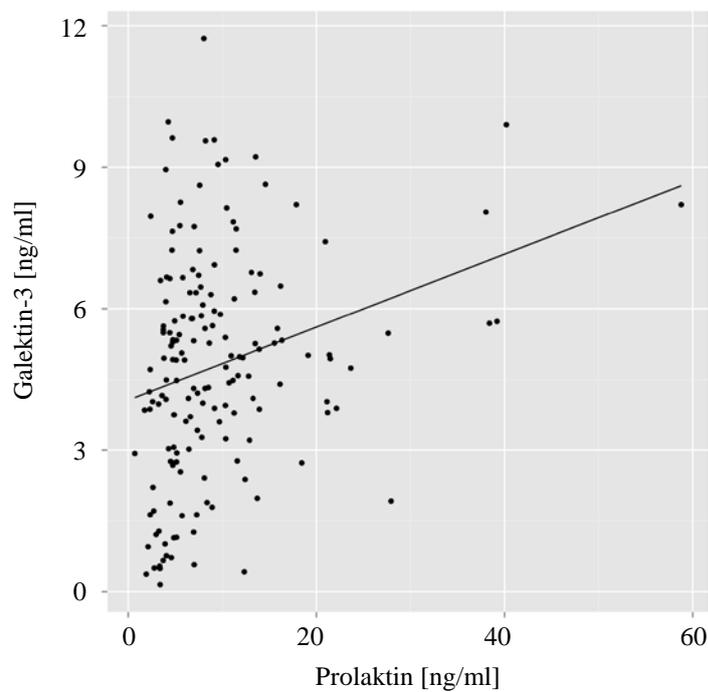


Abbildung 6
Streudiagramm und Regressionsgerade zum
Zusammenhang zwischen Prolaktin und
Galektin-3.

4.3. Univariate Überlebenszeitanalyse der ätiologischen Patientengruppen

Mittels dieser Auswertung wurde untersucht, ob unabhängig von den Biomarkern Überlebenszeitunterschiede zwischen den Patienten der verschiedenen ätiologischen Gruppen idiopathische DCM, fDCM und DCMiVviral bestanden.

Die Gruppe der Patienten mit idiopathischer DCM wurde als Referenzgruppe festgelegt. Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass für keinen der Endpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Ätiologien festgestellt werden konnte.

Tabelle 3

Univariate Überlebenszeitanalyse der ätiologischen Patientengruppen als stetige Variablen.

	Gesamtmortalität		Kardiale Mortalität		Herzversagen	
	HR	KI	HR	KI	HR	KI
idiopathische DCM	Referenzgruppe		Referenzgruppe		Referenzgruppe	
fDCM	1,20	0,56-2,56	1,18	0,51-2,73	1,03	0,54-1,94
DCMiVviral	1,16	0,58-2,32	0,94	0,42-2,11	0,82	0,44-1,54
	p=0,872		p=0,875		p=0,786	

HR: Hazard-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall, p: p-Wert.

4.4. Univariate Überlebenszeitanalysen der Biomarker

4.4.1. Gesamtgruppe mit allen Patienten

Unter Berücksichtigung aller Patienten wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den Biomarker-Konzentrationen und den Endpunkten Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und Herzversagen besteht.

In einem ersten Modell wurden die Biomarker nach aufsteigenden Konzentrationen in Quartile annähernd gleicher Gruppengröße eingeteilt.

Die Mittelwerte und Standardabweichungen betragen in den einzelnen Quartilen bei sST2 5,41 (1,54) ng/ml, 9,00 (0,91) ng/ml, 13,00 (1,59) ng/ml und 23,6 (10,7) ng/ml, bei Galektin-3 1,98 (0,95) ng/ml, 4,07 (0,34) ng/ml, 5,28 (0,33) ng/ml und 7,79 (1,41) ng/ml und bei Prolaktin 3,38 (0,93) ng/ml, 5,70 (0,86) ng/ml, 9,04 (1,27) ng/ml und 19,4 (10,1) ng/ml.

Die Ergebnisse der Analyse mittels Quartilen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Grafische Darstellungen der signifikanten Ergebnisse finden sich anhand von Kaplan-Meier-Kurven in den Abbildungen 7-9.

Es zeigte sich, dass höhere sST2-Werte signifikant mit einer höheren Gesamtmortalität verbunden waren. Die Endpunkte kardiale Mortalität und Herzversagen waren für sST2 nicht signifikant.

Galektin-3 war für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiale Mortalität signifikant. Dabei waren jeweils die Galektin-3-Werte des dritten Quartils im Vergleich mit der Referenzgruppe mit einer geringeren Eintrittswahrscheinlichkeit des jeweiligen Ereignisses verbunden.

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Prolaktin und einem der Endpunkte festgestellt werden.

Tabelle 4

Univariate Überlebenszeitanalyse der Gesamtgruppe mit allen Patienten anhand einer Einteilung in Quartile.

	Gesamtmortalität		Kardiale Mortalität		Herzversagen	
	HR	KI	HR	KI	HR	KI
sST2						
Quartil 1	Referenzgruppe		Referenzgruppe		Referenzgruppe	
Quartil 2	2,21	0,68-7,16	2,93	0,79-10,8	1,15	0,52-2,59
Quartil 3	3,54	1,17-10,7	3,83	1,08-13,6	1,63	0,77-3,45
Quartil 4	4,10	1,36-12,4	3,28	0,89-12,1	1,53	0,69-3,38
	p=0,038		p=0,175		p=0,522	
Galektin-3						
Quartil 1	Referenzgruppe		Referenzgruppe		Referenzgruppe	
Quartil 2	0,54	0,22-1,32	0,40	0,13-1,22	0,50	0,21-1,20
Quartil 3	0,23	0,08-0,67	0,27	0,09-0,84	0,73	0,36-1,50
Quartil 4	1,00	0,50-2,00	0,93	0,42-2,03	0,98	0,51-1,87
	p=0,015		p=0,044		p=0,362	
Prolaktin						
Quartil 1	Referenzgruppe		Referenzgruppe		Referenzgruppe	
Quartil 2	1,15	0,43-3,12	1,27	0,40-4,05	2,26	0,79-6,44
Quartil 3	0,96	0,34-2,76	1,36	0,43-4,32	1,95	0,68-5,63
Quartil 4	0,30	0,06-1,46	0,22	0,03-1,89	0,79	0,21-2,94
	p=0,339		p=0,275		p=0,154	

HR: Hazard-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall, p: p-Wert.

sST2: Quartil 1: n=66, Quartil 2: n=65, Quartil 3: n=65, Quartil 4: n=66

Galektin-3: Quartil 1: n=66, Quartil 2: n=65, Quartil 3: n=65, Quartil 4: n=66

Prolaktin: Quartil 1: n=42, Quartil 2: n=41, Quartil 3: n=41, Quartil 4: n=42

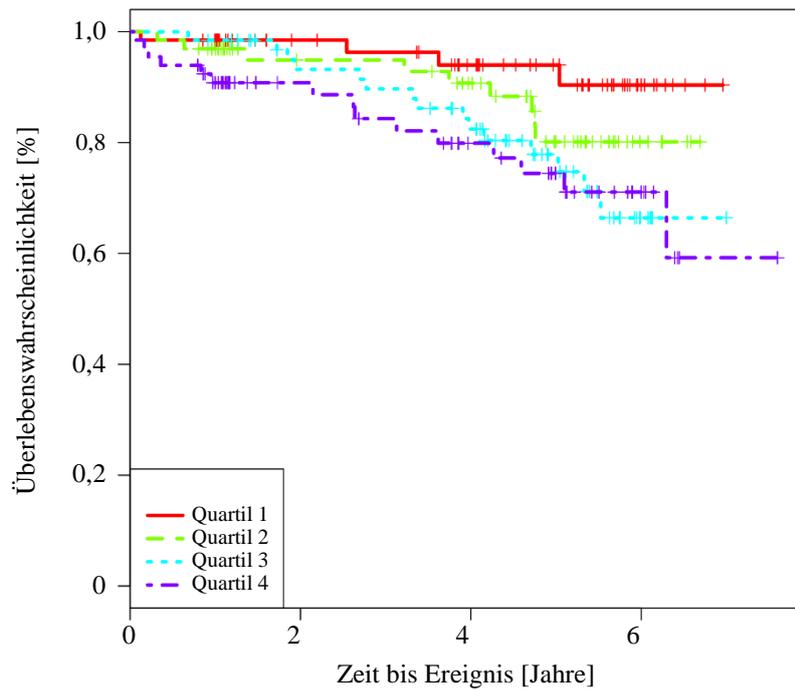


Abbildung 7
Kaplan-Meier-Kurve für das Ereignis Gesamtmortalität
anhand von sST2-Quartilen.

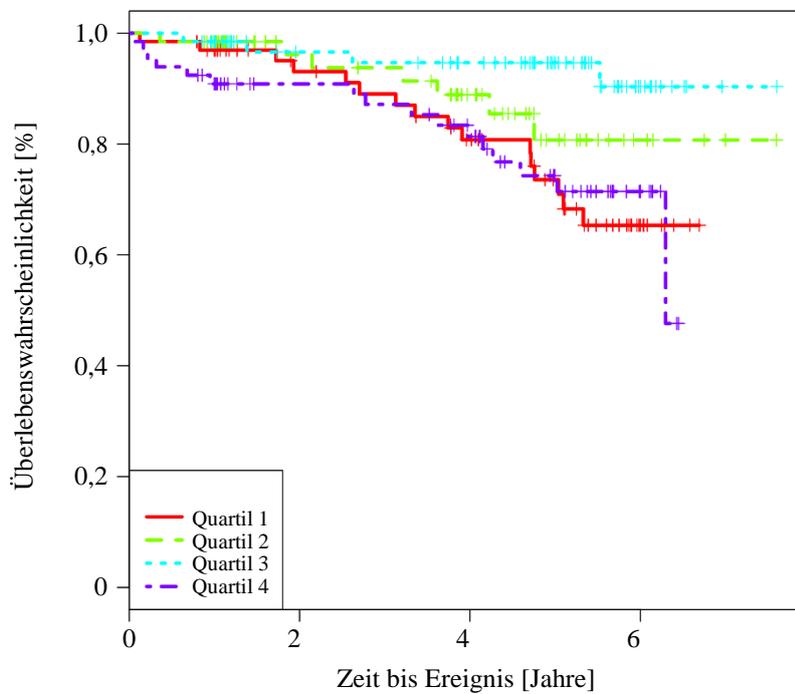


Abbildung 8
Kaplan-Meier-Kurve für das Ereignis Gesamtmortalität
anhand von Galektin-3-Quartilen.

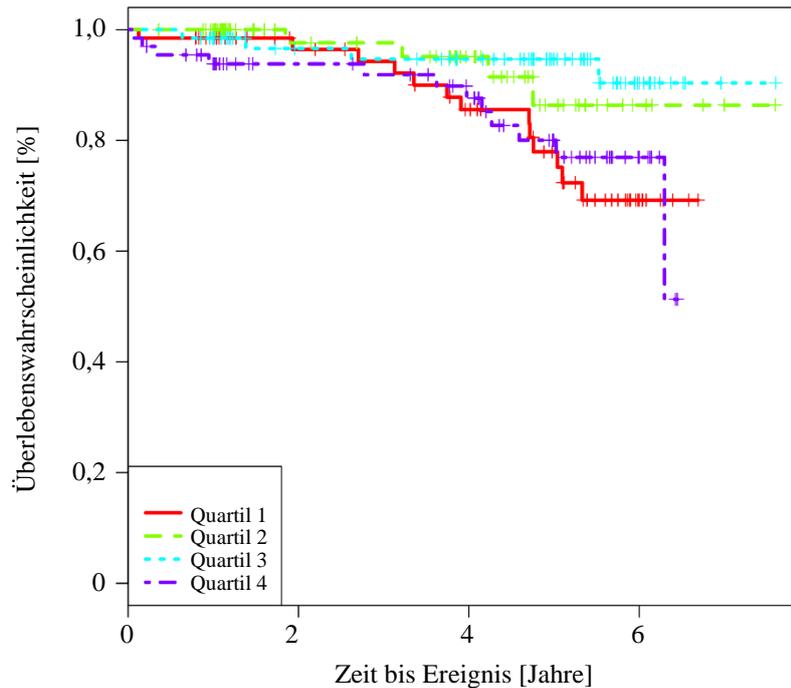


Abbildung 9
Kaplan-Meier-Kurve für das Ereignis kardiale Mortalität
anhand von Galektin-3-Quartilen.

Des Weiteren wurden in der Gesamtgruppe aller Patienten die Biomarker als stetige Variablen untersucht.

In diesem Modell bestand ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen sST2 und den Endpunkten Gesamtmortalität und Herzversagen und ein signifikanter Zusammenhang zwischen sST2 und dem Endpunkt kardiale Mortalität. Es zeigte sich, dass höhere sST2-Werte bei allen Endpunkten mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit des jeweiligen Ereignisses verbunden waren.

Unter Verwendung der stetigen Variablen konnte weder für Galektin-3 noch für Prolaktin ein Zusammenhang mit einem der Endpunkte festgestellt werden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5
Univariate Überlebenszeitanalyse der
Gesamtgruppe mit allen Patienten als stetige
Variablen.

	Gesamtmortalität		
	HR	KI	p
sST2	1,05	1,03-1,07	<0,001
Galektin-3	1,03	0,91-1,17	0,648
Prolaktin	0,91	0,82-1,00	0,062
	Kardiale Mortalität		
	HR	KI	p
sST2	1,03	1,00-1,06	0,040
Galektin-3	1,01	0,87-1,16	0,944
Prolaktin	0,91	0,82-1,02	0,104
	Herzversagen		
	HR	KI	p
sST2	1,04	1,02-1,07	0,001
Galektin-3	1,01	0,90-1,12	0,889
Prolaktin	0,96	0,90-1,02	0,195

HR: Hazard-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall,
p: p-Wert.

4.4.2. Nach Geschlecht unterteilte Patientengruppen

In diesem Modell wurden die Biomarker als stetige Variablen in nach Geschlecht getrennten Untergruppen untersucht.

Die vollständigen Ergebnisse sind in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

In der Untergruppe der weiblichen Patienten war das Ergebnis für sST2 für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiale Mortalität signifikant und für den Endpunkt Herzversagen sehr signifikant. Zwischen Prolaktin und den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiale Mortalität bestand ein signifikanter Zusammenhang.

Es konnten keine Zusammenhänge zwischen Galektin-3 und einem der Endpunkte nachgewiesen werden.

In der Untergruppe der männlichen Patienten ergab sich für sST2 ein hoch signifikanter Zusammenhang mit dem Endpunkt Gesamtmortalität.

Weder für Galektin-3 noch für Prolaktin zeigte sich in dieser Untergruppe ein signifikantes Ergebnis.

Es ist zu beachten, dass steigende sST2-Konzentrationen bei allen signifikanten Ergebnissen sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Patienten mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit des jeweiligen Ereignisses zusammenhängen, während sich bei steigender Prolaktin-Konzentration in der Untergruppe der weiblichen Patienten das Risiko für die Ereignisse Gesamtmortalität und kardiale Mortalität verringerte.

Tabelle 6
Univariate Überlebenszeitanalyse der weiblichen Patienten als stetige Variablen.

	Gesamtmortalität		
	HR	KI	p
sST2	1,06	1,01-1,12	0,022
Galektin-3	1,25	0,96-1,63	0,100
Prolaktin	0,71	0,52-0,95	0,023
	Kardiale Mortalität		
	HR	KI	p
sST2	1,07	1,00-1,13	0,042
Galektin-3	1,23	0,89-1,69	0,217
Prolaktin	0,69	0,49-0,99	0,044
	Herzversagen		
	HR	KI	p
sST2	1,06	1,02-1,11	0,009
Galektin-3	1,03	0,79-1,33	0,847
Prolaktin	0,89	0,76-1,06	0,197

HR: Hazard-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall,
p: p-Wert.
sST2: n=65, Galektin-3: n=65, Prolaktin: n=37.

Tabelle 7
Univariate Überlebenszeitanalyse der männlichen Patienten als stetige Variablen.

Gesamtmortalität			
	HR	KI	p
sST2	1,05	1,02-1,07	<0,001
Galektin-3	0,99	0,86-1,15	0,912
Prolaktin	0,95	0,86-1,04	0,275
Kardiale Mortalität			
	HR	KI	p
sST2	1,02	0,99-1,06	0,244
Galektin-3	0,98	0,83-1,16	0,810
Prolaktin	0,95	0,86-1,06	0,353
Herzversagen			
	HR	KI	p
sST2	1,03	1,00-1,06	0,062
Galektin-3	1,01	0,89-1,14	0,893
Prolaktin	0,97	0,91-1,05	0,490

HR: Hazard-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall,
p: p-Wert.
sST2: n=197, Galektin-3: n=197, Prolaktin: n=129.

4.4.3. Nach Ätiologie unterteilte Patientengruppen

Bei dieser Auswertung wurden die Biomarker nach zugrunde liegender Ätiologie in die Patientenuntergruppen idiopathische DCM, fDCM und DCMiVviral unterteilt und als stetige Variablen untersucht.

Die Ergebnisse der Analyse sind in den Tabellen 8-10 zu finden.

Für den Biomarker sST2 zeigten sich in den Patientengruppen idiopathische DCM und DCMiVviral signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten. Bei Patienten mit idiopathischer DCM bestand ein signifikanter Zusammenhang mit dem Endpunkt Gesamtmortalität. In der Gruppe der DCMiVviral-Patienten war der Zusammenhang mit der Gesamtmortalität hoch signifikant, während die Endpunkte kardiale Mortalität und Herzversagen signifikant waren. Bei allen signifikanten Ergebnissen waren höhere sST2-Werte mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit des jeweiligen Ereignisses verbunden.

In der Gruppe der fDCM-Patienten konnte für keinen der Biomarker ein signifikantes Ergebnis festgestellt werden.

Für Galektin-3 und Prolaktin konnte bei allen zugrunde liegenden Ätiologien für keinen der Endpunkte ein signifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden.

Tabelle 8
Univariate Überlebenszeitanalyse von sST2 nach
ätiologischen Patientengruppen als stetige Variablen.

	Gesamt mortalität		
	HR	KI	p
idiopathische DCM	1,04	1,01-1,07	0,019
fDCM	1,04	1,00-1,09	0,052
DCMiVviral	1,10	1,05-1,17	<0,001
	Kardiale Mortalität		
	HR	KI	p
idiopathische DCM	1,02	0,98-1,07	0,394
fDCM	1,02	0,95-1,09	0,646
DCMiVviral	1,10	1,02-1,18	0,013
	Herzversagen		
	HR	KI	p
idiopathische DCM	1,03	0,99-1,08	0,123
fDCM	1,03	0,99-1,08	0,128
DCMiVviral	1,08	1,01-1,14	0,021

HR: Hazard-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall,
p: p-Wert.
idiopathische DCM: n=117, fDCM: n=58, DCMiVviral: n=87.

Tabelle 9
Univariate Überlebenszeitanalyse von Galektin-3
nach ätiologischen Patientengruppen als stetige
Variablen.

	Gesamt mortalität		
	HR	KI	p
idiopathische DCM	1,06	0,86-1,30	0,581
fDCM	0,96	0,76-1,21	0,716
DCMiVviral	1,06	0,86-1,31	0,587
	Kardiale Mortalität		
	HR	KI	p
idiopathische DCM	1,03	0,83-1,30	0,766
fDCM	0,99	0,77-1,28	0,945
DCMiVviral	0,98	0,74-1,29	0,876
	Herzversagen		
	HR	KI	p
idiopathische DCM	0,97	0,81-1,16	0,748
fDCM	0,94	0,77-1,15	0,547
DCMiVviral	1,13	0,92-1,37	0,241

HR: Hazard-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall,
p: p-Wert.
idiopathische DCM: n=117, fDCM: n=58, DCMiVviral: n=87.

Tabelle 10
Univariate Überlebenszeitanalyse von Prolaktin nach
ätiologischen Patientengruppen als stetige Variablen.

	Gesamt mortalität		
	HR	KI	p
idiopathische DCM	1,00	0,91-1,10	0,994
fDCM	0,76	0,57-1,01	0,057
DCMiVviral	0,86	0,70-1,05	0,141
	Kardiale Mortalität		
	HR	KI	p
idiopathische DCM	0,97	0,86-1,11	0,683
fDCM	0,75	0,55-1,03	0,079
DCMiVviral	0,93	0,78-1,10	0,382
	Herzversagen		
	HR	KI	p
idiopathische DCM	0,97	0,87-1,09	0,644
fDCM	0,98	0,89-1,08	0,702
DCMiVviral	0,91	0,79-1,05	0,196

HR: Hazard-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall,
p: p-Wert.
idiopathische DCM: n=64, fDCM: n=42, DCMiVviral: n=60.

4.5. Multivariate Überlebenszeitanalyse der Gesamtgruppe mit allen Patienten

Tabelle 11 zeigt das multivariate Modell der Gesamtgruppe aller Patienten als stetige Variablen für die Endpunkte Gesamt mortalität und Herzversagen. Auf den Endpunkt kardiale Mortalität wurde in diesem Modell angesichts der geringeren Ereignisraten verzichtet.

Es konnte ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen sST2 und der Gesamt mortalität festgestellt werden, wobei höhere sST2-Werte mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit des Ereignisses verbunden waren. Ein Zusammenhang

zwischen sST2 und dem Endpunkt Herzinsuffizienz konnte dagegen nicht beobachtet werden.

Für Galektin-3 ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse.

Für Prolaktin zeigte sich ein sehr signifikanter Zusammenhang mit dem Endpunkt Gesamtmortalität. Dabei gehen, im Gegensatz zu sST2, höhere Prolaktin-Werte mit einer niedrigeren Eintrittswahrscheinlichkeit des Ereignisses einher. Das Ergebnis dieses Biomarkers war für den Endpunkt Herzinsuffizienz nicht signifikant.

Tabelle 11
Multivariate Überlebenszeitanalyse der Gesamtgruppe mit allen Patienten als stetige Variablen.

	Gesamtmortalität			Herzversagen		
	HR	KI	p	HR	KI	p
sST2	1,04	1,02-1,07	0,003	1,03	1,00-1,06	0,075
Galektin-3	1,04	0,92-1,18	0,562	1,01	0,90-1,13	0,921
Prolaktin	0,90	0,81-1,00	0,009	0,95	0,89-1,02	0,122

HR: Hazard-Ratio, KI: 95%-Konfidenzintervall, p: p-Wert.

Adjustiert nach Alter, Geschlecht, BMI, NYHA-Klasse, QRS-Dauer, LVEF, LVEDD, Ätiologie und Diabetes mellitus.

5. Diskussion

Im Folgenden sollen die Ergebnisse diskutiert, interpretiert und mit der aktuellen Studienlage verglichen werden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit orientiert sich dieser Abschnitt zum Teil an der Gliederung des Ergebnisteils.

5.1. Patientencharakteristik

Bei Betrachtung der Patientencharakteristik zum Einschlusszeitpunkt fällt auf, dass es sich mit einem durchschnittlichen Alter von 50,2 Jahren um ein relativ junges und mit einer mittleren LVEF von 30% und den meisten Patienten in den NYHA-Klassen II und III mit dem größten Anteil in der Gruppe III auch um ein sehr krankes Patientenkollektiv handelte.

Bei den Biomarkern zeigte sich, dass die sST2- und Galektin-3-Werte in der Gruppe der männlichen Patienten höher waren, während bei Prolaktin die weiblichen Patienten höhere Werte aufwiesen. Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede könnten bedeuten, dass ein bestimmter Wert je nach Geschlecht anders interpretiert werden muss und es möglicherweise sinnvoll wäre, nach Geschlecht getrennte Normbereiche festzulegen.

5.2. Univariate lineare Regressionsanalyse

Für einen prognostischen Biomarker ist es vorteilhaft, wenn dieser von weiteren Komorbiditäten, wie beispielsweise einer Niereninsuffizienz, unabhängig ist und kein Zusammenhang mit traditionellen Risikofaktoren wie dem Alter oder BMI besteht, damit bei Patienten mit verschiedenen Risikokonstellationen die gleiche Aussagekraft gewährleistet werden kann. Andererseits kann eine Korrelation mit etablierten kardialen Parametern, welche mit einer schlechteren Prognose verbunden sind, Hinweise darauf geben, dass auch der korrelierende Biomarker eine prognostische Aussagekraft besitzt oder der gemeinsame Einsatz des Biomarkers mit weiteren Parametern möglicherweise zusätzliche Informationen liefert. Als etablierte Parameter sind das BNP und die LVEF besonders hervorzuheben, da BNP neben NT-proBNP als Goldstandard der diagnostischen und prognostischen Biomarker der Herzinsuffizienz gilt, während eine verminderte LVEF als Ausdruck einer linksventrikulären Dysfunktion mit den Ereignissen Herzinsuffizienz und Mortalität in Zusammenhang steht. [32, 50]

Die im Ergebnisteil dargestellten Korrelationsanalysen wurden univariat durchgeführt. Somit muss beachtet werden, dass die erhaltenen Ergebnisse nicht zwangsweise mit einem multivariaten Modell übereinstimmen würden.

Weiterhin muss zur Interpretation der Korrelationsanalyse berücksichtigt werden, dass bei der Bestimmung der CRP-Werte bei Werten ≤ 5 mg/l nicht weiter differenziert wurde, sondern in diesen Fällen immer der Wert 5 mg/l angegeben wurde.

In vielen Fällen entsprechen die im Ergebnisteil dargestellten Korrelationen und Unabhängigkeiten den Ergebnissen anderer Studien.

Für den Vergleich der Ergebnisse mit der aktuellen Studienlage wurden in erster Linie Studien berücksichtigt, bei denen ebenso an Herzinsuffizienz leidende Patienten untersucht wurden.

5.2.1. sST2

Übereinstimmend mit den eigenen Ergebnissen konnten Bayes-Genis et al. eine positive Korrelation zwischen sST2 und Galektin-3 ($r=0,15$ $p<0,001$) feststellen. [9] Diese war ähnlich schwach ausgeprägt, wie sie bei der eigenen Messung ($r=0,143$ $p=0,021$) gezeigt werden konnte. sST2 und Galektin-3 beeinflussen, wenn auch über unterschiedliche Signalwege, das kardiale Remodeling. Es könnte angenommen werden, dass der korrelierende Anstieg beider Biomarker im Rahmen des Krankheitsprozesses der DCM auf den pathophysiologischen Gemeinsamkeiten beruht. Diese Korrelation, zumal nur schwach ausgeprägt, muss nicht zwingend bedeuten, dass beide Proteine die gleiche Aussagekraft aufweisen.

Wojtczak-Soska et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sST2 von den Parametern Alter, BMI, Kreatinin, LVEDD und LVEF unabhängig war. [106]

Neben weiteren Autoren konnten auch Rehman et al. in ihrer Studie zeigen, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen sST2 und den Variablen Alter und BMI bestand. Weiterhin stellten Rehman et al. in einem univariaten Modell eine positive Korrelation mit den Variablen CRP ($r=0,429$ $p<0,001$), Leukozyten ($r=0,225$ $p<0,001$) und BNP ($r=0,293$ $p<0,001$) fest. [81] Eine positive Korrelation zwischen sST2 und BNP konnte auch von Wang et al. gezeigt werden. [102]

Bis auf die von Wojtczak-Soska et al. erhaltene Unabhängigkeit zwischen sST2 und dem Parameter LVEF und die von Rehman et al. dargestellte Korrelation zwischen sST2 und den CRP-Werten stimmen diese Sachverhalte mit den eigenen Ergebnissen, welche eine negative Korrelation zwischen sST2 und LVEF ($r=-0,165$ $p=0,007$) und positive

Korrelationen zwischen sST2 und den Variablen Leukozyten ($r=0,166$ $p=0,007$) und BNP ($r=0,362$ $p<0,001$) beinhalten, überein. BNP wird durch die Dehnung des Herzmuskels freigesetzt. [100] Der enge pathophysiologische Zusammenhang im Bezug auf die Freisetzung von sST2 und BNP könnte einen Erklärungsansatz für die positive Korrelation der beiden Biomarker darstellen.

Im Gegensatz zu Wojtczak-Soska et al. und in Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen stellten Rehman et al. und Bartunek et al. eine negative Korrelation zwischen sST2 und dem Parameter LVEF ($r=-0,134$ $p=0,014$ und $r=-0,21$ $p<0,05$) fest. [7, 81]

Die auch bei der eigenen Analyse beobachteten Korrelationen zwischen sST2 und BNP, als auch zwischen sST2 und der LVEF könnten als Hinweis darauf gedeutet werden, dass auch die sST2-Werte mit negativen kardialen Ereignissen verbunden sind, da dies sowohl für BNP als auch für den Parameter LVEF gilt.

Wie schon von Wojtczak-Soska et al. beobachtet, konnte auch in der vorliegenden Arbeit keine Korrelation zwischen sST2 und dem echokardiographischen Parameter LVEDD gezeigt werden. Im Hinblick auf den Pathomechanismus wäre dennoch eher ein Zusammenhang mit der Variable LVEDD zu erwarten gewesen, da ein zunehmend vergrößerter LVEDD zu ungünstigen Pumpeigenschaften des Herzens führt und sST2 im Rahmen der mechanischen Belastung des Herzens vermehrt freigesetzt wird. Ein möglicher Erklärungsansatz für den fehlenden Zusammenhang zwischen sST2 und LVEDD bei der eigenen Auswertung könnte sein, dass bei diesem Patientenkollektiv, bedingt durch die Definition der DCM, alle Patienten einen vergrößerten LVEDD hatten. Möglicherweise wäre bei einer Patientengruppe mit zum Teil normalen und zum Teil vergrößerten LVEDD ein Zusammenhang mit sST2 aufgetreten.

Mit den Ergebnissen von Rehman et al. übereinstimmend konnten auch Zhang et al. eine positive Korrelation zwischen sST2 und den Variablen CRP ($r=0,412$ $p<0,001$) und Leukozyten ($r=0,169$ $p<0,001$) zeigen. [108] Der Zusammenhang von sST2 mit den Entzündungsparametern ist nicht überraschend, da der ST2/IL-33 Signalweg an der Regulation inflammatorischer Prozesse beteiligt ist. [62] Die Assoziation von sST2 mit dem Parameter Leukozyten konnte mit den eigenen Ergebnissen bestätigt werden ($r=0,166$ $p=0,007$). Der von Rehman et al. und Zhang et al. im Vergleich zu dem Parameter Leukozyten stärkere Zusammenhang zwischen sST2 und CRP korrelierte bei der eigenen Darstellung dagegen nicht signifikant. Dies könnte möglicherweise auf der fehlenden Differenzierung von CRP-Werten ≤ 5 mg/l beruhen. Somit sollte die erhaltene Unabhängigkeit zwischen sST2 und der Variable CRP kritisch betrachtet werden.

Die bei den eigenen Ergebnissen, wie auch von Wojtczak-Soska et al., erhaltene Unabhängigkeit zwischen sST2 und dem Kreatinin zeigt, dass kein Zusammenhang zwischen sST2 und der Nierenfunktion besteht.

Es existieren jedoch auch Studien, die zu dem Ergebnis kamen, dass ein Zusammenhang zwischen sST2 und der Nierenfunktion besteht. Beispielsweise konnten Rehman et al und Bayes-Genis zeigen, dass höhere sST2-Werte mit einer schlechteren Nierenfunktion verbunden waren. [10, 81]

Anhand der eigenen Ergebnisse zeigte sich für sST2 ein relativ günstiges Profil im Hinblick auf den Einsatz als prognostischer Biomarker. Mit der dargestellten Unabhängigkeit von Alter, BMI und der Nierenfunktion scheint sST2 in dieser Hinsicht BNP, welches mit den genannten Parametern in Zusammenhang steht, überlegen zu sein. [65]

5.2.2. Galektin-3

Die Korrelation zwischen Galektin-3 und sST2 wurde bereits bei Punkt 5.2.1. beschrieben.

Unter Berücksichtigung aller Ergebnisse der Korrelationsanalyse stellt die Korrelation zwischen Galektin-3 und Prolaktin ($r=0,261$ $p<0,001$) nach dem Zusammenhang von sST2 und BNP die zweitstärkste Korrelation dar.

Nach bestem Wissen existieren bisher keine Studien, welche einen Zusammenhang zwischen Galektin-3 und Prolaktin bei an Herzinsuffizienz leidenden Patienten untersucht haben. Jedoch liegen Daten vor, welche bei anderen Erkrankungen Hinweise auf eine Interaktion von Galektin-3 und Prolaktin geben. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass Galektin-3 im Rahmen der Tumorgenese auch von Prolaktin produzierenden Zellen des Hypophysenvorderlappens exprimiert wurde. [85] Ebenso existieren Daten eines Tiermodells, welche darauf hinweisen, dass Prolaktin an der Modulation von Signalwegen, welche an der Entstehung von Hypertrophie des Herzens Anteil haben, beteiligt ist. [40] Dies ist sicherlich nicht die primäre Funktion Prolaktins, dennoch besteht hierdurch eine funktionelle Gemeinsamkeit zwischen Galektin-3 und Prolaktin.

de Boer et al. stellten eine univariate Korrelation zwischen Galektin-3 und den Variablen Alter, BMI, Kreatinin und CRP fest. [22]

Eine positive Korrelationen zwischen Galektin-3 und den Variablen Alter und Kreatinin konnten auch Felker et al. feststellen. [28]

Lok et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Galektin-3 und den Parametern Alter ($r=0,318$ $p<0,001$) und BMI ($r=-0,154$ $p=0,022$) zeigen, während zwischen Galektin-3 und der LVEF keine signifikante Korrelation beobachtet werden konnte. [55] Auch Shah et al. fanden eine Korrelation zwischen Galektin-3 und dem Alter ($r=0,26$ $p=0,006$). Zwischen Galektin-3 und dem BMI und den echokardiographischen Parametern LVEF und LVEDD bestand dagegen kein signifikanter Zusammenhang. Weiterhin korrelierte Galektin-3 in dieser Studie mit den CRP-Werten ($r=0,26$ $p=0,005$). [90]

Wenn auch nur schwach ausgeprägt, konnte die von de Boer et al., Felker et al., Lok et al. und Shah et al. beschriebene Korrelation zwischen Galektin-3 und dem Alter durch die eigenen Ergebnisse bestätigt werden ($r=0,127$ $p=0,039$). Auch die von Shah et al. zwischen Galektin-3 und den Parametern BMI, LVEF und LVEDD aufgezeigten Unabhängigkeiten stimmten mit der eigenen Auswertung überein. de Boer et al. und Lok et al. fanden dagegen einen Zusammenhang mit dem BMI, sodass die Datenlage besonders im Hinblick auf diesen Parameter nicht eindeutig ist.

Analog zu den eigenen Ergebnissen konnten auch Grandin et al. keine signifikante Korrelation zwischen Galektin-3 und dem Parameter BNP feststellen. [33]

Dies könnte möglicherweise durch die unterschiedlichen Pathomechanismen begründet sein. Da Galektin-3 an der Entstehung von Fibrose beteiligt ist, besteht eventuell ein engerer Zusammenhang mit weiteren Fibrosemarkern. Lin et al. konnten beispielsweise einen Zusammenhang zwischen Galektin-3 und Prokollagen Typ III N-terminales Propeptid und der Matrixmetalloproteinase II aufzeigen. [51]

Da bei der eigenen linearen Regressionsanalyse im Gegensatz zu der signifikanten Korrelation mit der Variable Leukozyten ($r=0,155$ $p=0,012$) neben dem BNP auch kein Zusammenhang mit den kardialen Parametern LVEF und LVEDD festgestellt werden konnte, deutet diese Auswertung auf einen näheren Zusammenhang zwischen Galektin-3 und inflammatorischen Prozessen als mit der kardialen Dysfunktion an sich hin.

Dass Galektin-3 an der Regulation des Immunsystems beteiligt ist, konnte bereits durch viele Studien belegt werden. [36, 41, 79] Der nicht signifikante Korrelation mit dem Parameter CRP sollte aufgrund der bereits beschriebenen fehlenden Differenzierung bei Werten ≤ 5 mg/l eine geringere Bedeutung beigemessen werden.

Der erhaltenen Unabhängigkeit von Galektin-3 und dem BNP gegenüberstehend existieren dennoch verschiedene Studien, welche einen Zusammenhang zwischen Galektin-3 und natriuretischen Peptiden zeigen konnten. Beispielsweise fanden

Ueland et al. und Felker et al. signifikante Korrelationen zwischen Galektin-3 und NT-pro BNP ($r=0,38$ $p < 0,001$ und $r=0,3$ $p < 0,001$). [28, 99]

Im Vergleich zu sST2 hat Galektin-3 hinsichtlich der dargestellten Korrelationen mit den verschiedenen Variablen im Bezug auf den Einsatz als prognostischen Biomarker ein ungünstigeres Profil.

5.2.3. Prolaktin

Für Prolaktin existieren im Vergleich mit sST2 und Galektin-3 nur wenige Studien, welche Korrelationen mit den hier berücksichtigten Variablen beinhalten.

Naderi et al. konnten in einer 33 an idiopathischer DCM erkrankte Männer umfassenden Studie keine Korrelation zwischen Prolaktin und dem NT-pro BNP feststellen. [63]

Auch Landberg et al. stellten keine signifikante Korrelation zwischen Prolaktin und NT-pro BNP fest. In dieser Studie wurde zudem ein möglicher Zusammenhang mit den CRP-Werten untersucht. Dabei konnte, analog zu den eigenen Ergebnissen, keine signifikante Korrelation zwischen Prolaktin und der Variable CRP gezeigt werden. [49]

In einer 58 Frauen umfassenden Studie fanden Ozdemir et al. keine signifikante Korrelation zwischen Prolaktin und dem BMI. [67]

Cowden et al. konnten eine positive Korrelation zwischen Prolaktin und dem Parameter Kreatinin feststellen ($r=0,45$ $p < 0,005$). In dieser Studie wurden allerdings auch von Nierenerkrankungen betroffene Patienten untersucht. [20]

Da bei den eigenen Ergebnissen keine signifikante Korrelation zwischen Prolaktin und einem der kardialen Parameter beobachtet werden konnte, deutet dies darauf hin, dass der Stellenwert des Prolaktins im Zusammenhang kardialer Prozesse möglicherweise gering ist. Dem gegenüberstehend korrelierte Prolaktin in einer Studie von Parissis et al. positiv mit den BNP-Werten ($r=0,374$ $p < 0,001$) und negativ mit der LVEF ($r=-0,314$ $p < 0,001$). [72]

Es fällt auf, dass Prolaktin bei der eigenen Analyse mit Ausnahme von Galektin-3 mit keinem der weiteren Parameter korrelierte. Möglicherweise hängt dies mit einem zu großen Einfluss des Geschlechtes als Störfaktor zusammen. Da Frauen im Normalfall höhere Prolaktin-Werte haben als Männer, ist es nicht auszuschließen, dass bei einer nach Geschlecht getrennten Betrachtung, beziehungsweise einer multivariaten Analyse unter Berücksichtigung des Geschlechtes, Korrelationen zwischen Prolaktin und weiteren Variablen auftreten würden.

5.3. Univariate Überlebenszeitanalyse der ätiologischen Patientengruppen

Ziel der von den Biomarkern unabhängigen Untersuchung der verschiedenen Ätiologien war, zu ermitteln, ob ein familiärer, inflammatorischer oder viraler Hintergrund im Vergleich zu der idiopathischen Pathogenese eine besondere Risikokonstellation bedeutet.

Aufgrund der sonst sehr kleinen Gruppengrößen wurden Patienten mit nachgewiesener Inflammation und/oder Virusnachweis zu einer Gruppe zusammengefügt. Die Aussage, ob beispielsweise eine virale Kardiomyopathie mit einer besseren oder schlechteren Prognose verbunden ist als eine inflammatorische Kardiomyopathie ohne Virusnachweis, kann somit nicht getroffen werden.

Ebenso wurden, um aussagekräftige Gruppengrößen zu wahren, Patienten mit fDCM und DCMiVviral der Kategorie fDCM zugeordnet. Es gibt jedoch auch Hinweise, dass in Einzelfällen bei Patienten mit familiärem und inflammatorischem Hintergrund die inflammatorische Pathogenese als die führende angesehen werden kann. [74]

Wie bei Punkt 4.1. beschrieben, zeigten sich unterschiedliche Ereignisraten in den verschiedenen ätiologischen Gruppen, wobei diese für alle Endpunkte in der Gruppe der fDCM-Patienten am höchsten waren. Die niedrigsten Ereignisraten fanden sich für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Gruppe der Patienten mit idiopathischer DCM und für die Endpunkte kardiale Mortalität und Herzversagen in der Gruppe der DCMiVviral-Patienten.

Diese rein deskriptiven Unterschiede konnten bei der Überlebenszeitanalyse nicht mit signifikanten Ergebnissen bestätigt werden, da sich weder für die Gesamtmortalität, noch für die kardiale Mortalität oder für das durch den kombinierten Endpunkt Herzversagen repräsentierte Eintreten kardialer Ereignisse ein signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen Entitäten zeigte.

Mit den eigenen Ergebnissen übereinstimmend fanden auch Michels et al. keine signifikanten Überlebenszeitunterschiede zwischen familiärer und nicht familiärer Kardiomyopathie. [61]

Dem gegenüberstehend konnten Csanády et al. zeigen, dass die familiäre Form im Vergleich zu einer nicht familiären Pathogenese mit einer schlechteren Prognose verbunden war. [21] In beiden Studien wurde jedoch nicht zwischen weiteren Entitäten differenziert.

Grogan et al. konnten zwischen bioptisch gesicherter Myokarditis und idiopathischer DCM keine Überlebenszeitunterschiede feststellen. [34]

Die Datenlage zur prognostischen Bedeutung der ätiologischen Unterschiede der DCM ist nicht eindeutig. Anhand der eigenen Ergebnisse könnte die Aussage getroffen werden, dass eine ätiologische Differenzierung mit der gewählten Einteilung in die Patientengruppen idiopathische DCM, fDCM und DCMiVviral aus prognostischer Sicht keine sehr große Bedeutung hat.

Jedoch ist nicht auszuschließen, dass bei einer anderen Einteilung, zum Beispiel nur in die Patientengruppen fDCM und nicht familiäre DCM, oder einer Einteilung in noch weitere Untergruppen signifikante Unterschiede der Überlebenszeiten auftreten würden. Beispielsweise konnten Kindermann et al. bei Patienten mit Myokarditis zeigen, dass der immunhistologische Nachweis einer intramyokardialen Entzündung mit einer schlechteren Prognose einherging, während die Detektion eines Virusgenoms keinen Einfluss auf die Prognose hatte. [46]

Unter der Annahme, dass die Ätiologie, wie durch die eigenen Ergebnisse dargestellt, die Überlebenszeiten möglicherweise nicht beeinflusst, bedeutet dies trotzdem nicht zwangsweise, dass solch eine Einteilung nicht von Nutzen sein kann, da sich aus ätiologisch differenzierten Diagnosen unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben können. Beispielsweise existieren Daten, die gezeigt haben, dass Patienten mit DCMi von einer immunsuppressiven Therapie profitiert haben. [105]

5.4. Univariate Überlebenszeitanalysen der Biomarker

5.4.1. Gesamtgruppe mit allen Patienten

Bei den univariaten Überlebenszeitanalysen der Gesamtgruppe mit allen Patienten wurden die Biomarker als Quartilstufen dargestellt und in einem zusätzlichen Modell als stetige Variablen eingesetzt. Die Verwendung der Biomarker als metrische Variablen ist die präzisere Methode und sollte dementsprechend stärker berücksichtigt werden.

5.4.1.1. sST2

Für sST2 konnten mit beiden Modellen signifikante Ergebnisse erzielt werden. Bei der Quartilsdarstellung konnte nur für den Endpunkt Gesamtmortalität, bei der stetigen Darstellung dagegen für alle Endpunkte gezeigt werden, dass höhere sST2-Werte signifikant mit einem höheren Risiko des jeweiligen Ereignisses verbunden waren. Die Hazard-Ratios der stetigen Darstellung unterschieden sich zwar nur geringfügig, zeigten aber dennoch mit der Quartilsdarstellung übereinstimmend, dass das höchste

Hazard-Ratio für den Endpunkt Gesamtmortalität erzielt wurde. Für den Endpunkt kardiale Mortalität zeigte sich im Gegensatz zu den anderen hoch signifikanten Endpunkten nur ein signifikanter Zusammenhang. Auch das 95%-Konfidenzintervall schloss mit dem Bereich 1,00-1,06 die 1 fast mit ein. Dabei handelte es sich um gerundete Werte. Tatsächlich betrug der untere Wert des Konfidenzintervalls $>1,00$.

Die etwas stärkere Assoziation von sST2 mit der Gesamtmortalität als mit der kardialen Mortalität ist insofern überraschend, da sST2 im Rahmen kardialer Erkrankungen und bei strukturellen Veränderungen des Herzens vermehrt exprimiert wird, sodass ein engerer Zusammenhang mit der kardialen Todesursache annehmbar gewesen wäre. Jedoch sollten die Ergebnisse in dieser Hinsicht nicht überbewertet werden, da von insgesamt 43 Todesfällen 33 an kardialer Ursache verstarben. Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiale Mortalität beruhen somit nur auf einer Differenz von 10 Ereignissen.

Es existieren bereits viele Studien, die bei an chronischer Herzinsuffizienz leidenden Patienten zeigen konnten, dass höhere sST2-Konzentrationen signifikant mit negativen Ereignissen verbunden waren. In einer 1141 Patienten umfassenden Studie konnten Ky et al. einen univariaten Zusammenhang zwischen höheren sST2-Werten und der Gesamtmortalität oder Herztransplantationen zeigen. In dieser Studie wurde eine Einteilung in drei Gruppen gewählt und die Gruppe mit der höchsten sST2-Konzentration mit der niedrigsten Gruppe verglichen. [48]

Zhang et al. untersuchten 1528 Patienten mittels einer Quartilsdarstellung. Dabei zeigte sich für alle Quartile im Vergleich zu der Referenzgruppe ein höheres Risiko für die Ereignisse Gesamtmortalität und Herztransplantation. [108]

Bei einem 814 Personen umfassenden Patientenkollektiv setzten Ahmad et al. sST2 als stetige Variable ein. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass ein univariater Zusammenhang zwischen höheren sST2-Werten und einer höheren kardialen Mortalität bestand. [1]

Auch Felker et al. untersuchten sST2 als stetige Variable in einem univariaten Modell. Bei 910 Patienten konnte hier festgestellt werden, dass höhere sST2-Werte mit einem größeren Risiko für die Ereignisse Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und Hospitalisation verbunden waren. [29]

Zhang et al. konnten zeigen, dass Patienten mit nicht-ischämischer Ursache der Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten mit ischämischer Pathogenese signifikant höhere sST2-Werte aufwiesen. [108] Dies könnte als ein Hinweis darauf gesehen werden,

dass sST2 möglicherweise besonders für den Einsatz bei nicht-ischämischer Herzinsuffizienz geeignet ist.

Da in der eigenen Auswertung zwischen sST2 und den Endpunkten Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und dem Endpunkt Herzversagen signifikante Zusammenhänge festgestellt werden konnten, zeigen diese Ergebnisse, dass sich sST2 auch bei Patienten mit DCM, also einem nicht-ischämischen Patientenkollektiv, als prognostischer Marker eignet.

Da die steigenden sST2-Konzentrationen jeweils mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit der negativen Ereignisse verbunden waren, ist dies mit der pathophysiologischen Annahme vereinbar, dass sST2 die kardioprotektive Interaktion zwischen IL-33 und dem membranständigen Rezeptor ST2L unterbindet.

5.4.1.2. Galektin-3

Mit dem Einsatz von Galektin-3 als stetige Variable konnte für keinen der Endpunkte ein signifikantes Ergebnis erzielt werden.

Bei der Quartilsdarstellung fanden sich dagegen signifikante Zusammenhänge. Diese ergaben, dass der durch das dritte Quartil abgebildete Wertebereich, also mittlere Galektin-3-Werte, im Vergleich mit den Werten des ersten Quartils mit einer geringeren Eintrittswahrscheinlichkeit der Ereignisse Gesamtmortalität und kardiale Mortalität verbunden war.

Dem gegenüberstehend konnten beispielsweise Lok et al. bei einem Patientenkollektiv ähnlicher Größe (n=240) mit an chronischer Herzinsuffizienz leidenden Patienten bei einer Einteilung in Quartile zeigen, dass höhere Galektin-3-Werte bezüglich der Gesamtmortalität bei einer univariaten Analyse mit einer schlechteren Prognose verbunden waren. [54]

Auch Anand et al. stellten bei einer 1650 Patienten umfassenden Untersuchung in einem univariaten Modell mit dem Einsatz von Galektin-3 als stetige Variable fest, dass höhere Galektin-3-Werte mit einem erhöhten Risiko für die Ereignisse Gesamtmortalität und Hospitalisation aufgrund der Herzinsuffizienz verbunden waren. [2]

Eine Studie, welche zu einem mit der eigenen Auswertung übereinstimmenden Ergebnis kam, ist aus der Literatur nicht bekannt.

Weder die aktuelle Studienlage, noch die Beteiligung von Galektin-3 an dem kardialen Remodeling, welche erwarten lassen würde, dass steigende Galektin-3-Werte die Prognose ungünstig beeinflussen, liefern eine Erklärung für die eigenen Ergebnisse.

Man weiß jedoch, dass Galektin-3 je nach Signalweg sowohl stimulierende als auch suppressive Funktionen beinhalten kann. [26] Zudem ist Galektin-3 ein an vielen Prozessen beteiligtes und noch nicht gänzlich verstandenes Protein.

Die eigenen Ergebnisse könnten als Erklärungsansatz so gedeutet werden, dass es für Galektin-3 einen bestimmten Normbereich gibt und Werte oberhalb und unterhalb dieses Bereichs im Sinne einer Dysregulation mit einer schlechteren Prognose verbunden sind. Da einerseits nach bestem Wissen keine mit diesem Ergebnis übereinstimmende Studie existiert, andererseits viele Studien zeigen konnten, dass höhere Galektin-3-Werte mit einer schlechteren Prognose verbunden waren, sollte das Ergebnis kritisch betrachtet werden. Aufgrund des ohne gute Erklärung von vielen anderen Studien abweichenden Ergebnisses ist die prognostische Aussagekraft in diesem Patientenkollektiv fraglich, obwohl Galektin-3 auch bei der DCM in das kardiale Remodeling involviert zu sein scheint. [101]

5.4.1.3. Prolaktin

Für Prolaktin konnte in der Gesamtgruppe weder mittels der Quartildarstellung, noch in dem stetigen Modell ein signifikanter Zusammenhang mit einem der Endpunkte gezeigt werden.

Bei der Auswertung der stetigen Variablen wurde für den Endpunkt Gesamtmortalität mit dem p-Wert 0,062 nur knapp ein signifikantes Ergebnis erzielt.

Wenn auch nicht signifikant, fällt dennoch eine generelle Tendenz auf, dass höhere Prolaktin-Werte mit einem geringeren Risiko des jeweiligen Ereignisses verbunden waren, da für alle Endpunkte im vierten Quartil und auch bei Prolaktin als stetige Variable Hazard-Ratios <1 ermittelt wurden.

Im Zusammenhang der PPCM wird Prolaktin als Risikofaktor diskutiert und im Rahmen einer experimentellen Therapie konnten mit der Suppression Prolaktins durch den Dopamin-Agonisten Bromocriptin bereits Erfolge erzielt werden. [39]

Für den Einsatz Prolaktins als prognostischen Biomarker bei chronischer Herzinsuffizienz existieren nur wenige Studien.

In einer dieser Studien konnten Parissis et al. bei der Untersuchung von 180 Patienten zeigen, dass ein univariater Zusammenhang zwischen höheren Prolaktin-Werten und einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit der Gesamtmortalität oder kardiovaskulär bedingter Hospitalisation bestand. [72]

Landberg et al. fanden bei einer 462 Patienten umfassenden Studie dagegen keine Assoziation zwischen Prolaktin und kardial bedingten Todesfällen. [49]

Wie von Landberg et al. dargestellt, lassen auch die eigenen Ergebnisse vermuten, dass Prolaktin bei an Herzinsuffizienz leidenden Patienten nicht als prognostischer Biomarker geeignet ist.

5.4.2. Nach Geschlecht unterteilte Patientengruppen

In der hier vorliegenden Überlebenszeitanalyse soll betrachtet werden, ob die Biomarker nach Geschlecht unterteilt eine unterschiedliche Aussagekraft aufweisen, beispielsweise indem nur in der Gruppe der männlichen oder nur in der Gruppe der weiblichen Patienten signifikante Ergebnisse auftreten.

Aufgrund der kleineren Gruppengrößen, besonders bei den weiblichen Patienten, wurde bei dieser Analyse auf die Quartildarstellung verzichtet und die Biomarker wurden nur als stetige Variablen eingesetzt.

5.4.2.1. sST2

Für sST2 konnte in der Gruppe der weiblichen Patienten mit signifikanten Ergebnissen für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiale Mortalität und einem sehr signifikanten Ergebnis für den Endpunkt Herzversagen gezeigt werden, dass höhere sST2-Werte mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit des jeweiligen Endpunktes verbunden waren. In der Gruppe der männlichen Patienten konnte dieser Zusammenhang dagegen nur für den Endpunkt Gesamtmortalität gezeigt werden.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sST2 sich besonders für den Einsatz bei weiblichen Patienten eignen könnte. Während in der Gruppe der männlichen Patienten also nur eine Vorhersage bezüglich der Gesamtmortalität getroffen werden konnte, bestand für die Gruppe der weiblichen Patienten zusätzlich ein prädiktiver Nutzen für die kardiale Mortalität und den Endpunkt Herzversagen.

Weitere dem Vergleich dienende Studien, welche eine Überlebenszeitanalyse von sST2 anhand nach Geschlecht getrennter Gruppen bei an Herzinsuffizienz leidenden Patienten durchgeführt haben, sind aus der Literatur nicht bekannt.

5.4.2.2. Galektin-3

Mit dem stetigen Modell der Gesamtgruppe übereinstimmend wies Galektin-3 auch bei der nach Geschlecht getrennten Betrachtung der Patienten keine signifikanten Ergebnisse auf. Somit ergibt sich anhand dieser Analyse kein Hinweis darauf, dass Galektin-3 in einer der Gruppen vorteilhafte Eigenschaften aufweist. Die Auswertung bestätigt dagegen die Annahme, dass Galektin-3 möglicherweise bei Patienten mit DCM nicht als prognostischer Biomarker geeignet ist.

5.4.2.3. Prolaktin

In der Gruppe der weiblichen Patienten wurden für Prolaktin erstmals signifikante Ergebnisse erzielt, wobei für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiale Mortalität höhere Prolaktin-Werte mit einer besseren Prognose verbunden waren. Damit bestätigte sich die bereits bei der Diskussion der Gesamtgruppe angedeutete Tendenz.

In der Gruppe der männlichen Patienten konnte dagegen für keinen der Endpunkte ein signifikantes Ergebnis erzielt werden, sodass diese nach Geschlecht getrennte Analyse darauf hindeutet, dass Prolaktin bei weiblichen Patienten möglicherweise besser als prognostischer Biomarker geeignet sein könnte.

Die Datenlage im Hinblick auf Zusammenhänge der Überlebenszeiten zwischen Prolaktin und rein weiblichen Patientenkollektiven beschränkt sich im Wesentlichen auf die Untersuchung von Prolaktin im Rahmen der PPCM.

Wie bereits erläutert, konnte Prolaktin in diesem Zusammenhang mit kardialen Ereignissen in Verbindung gebracht werden. Dabei scheint jedoch nicht Prolaktin an sich, sondern die durch oxidativen Stress getriggerte Entstehung eines kleineren 16 kDa Proteins einen ungünstigen Effekt zu haben. [38] Dies bedeutet, dass die Untersuchungen Prolaktins, beziehungsweise des 16 kDa Prolaktins bei der PPCM nicht ideal für einen Vergleich mit den eigenen Ergebnisse sind, da, obwohl es sich bei der PPCM um eine Unterform der DCM handelt, nicht die gleichen pathophysiologischen Bedingungen vorausgesetzt werden können. [14]

Die erhaltenen Ergebnisse in der Gruppe der weiblichen Patienten stehen mit der bereits erwähnten Studie von Parissis et al. im Widerspruch, nach dessen Ergebnis höhere Prolaktin-Werte als ungünstig anzusehen sind. Dabei sollte jedoch berücksichtigt werden, dass in dieser Studie nicht in nach Geschlecht getrennten Gruppen untersucht wurde und das Kollektiv zu über 80% männliche Patienten beinhaltete. [72]

Haring et al. untersuchten Prolaktin in einer 3929 Personen umfassenden, bevölkerungsbasierten Studie. Hierbei wurde in nach Geschlecht getrennten Gruppen analysiert, ob Prolaktin mit dem Eintreten der Ereignisse Gesamtmortalität und kardiale Mortalität assoziiert war. Auch die Ergebnisse dieser Studie stehen mit der eigenen Auswertung im Widerspruch, da Haring et al. zeigen konnten, dass sowohl in der weiblichen als auch in der männlichen Gruppe höhere Prolaktin-Werte mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit beider Ereignisse verbunden waren. [35]

Naderi et al. konnten dagegen, zu den eigenen Ergebnissen der männlichen Patientengruppe passend, in einer 33 männliche Patienten mit idiopathischer DCM umfassenden Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Prolaktin-Konzentration und einem aus Mortalität, Herztransplantation und Hospitalisation kombinierten Endpunkt feststellen. [63]

Die aktuelle Datenlage, einschließlich der eigenen Ergebnisse, zeigt, dass verschiedene kontroverse Zusammenhänge bezüglich der Rolle Prolaktins als prognostischer Biomarker existieren. Es sollte beachtet werden, dass teilweise große Unterschiede zwischen den Populationen der verschiedenen Studien bestanden. Dies könnte möglicherweise zumindest teilweise die divergierenden Ergebnisse erklären.

5.4.3. Nach Ätiologie unterteilte Patientengruppen

Mit Hilfe der in ätiologischen Gruppen unterteilten Analyse soll die Frage beantwortet werden, ob die Biomarker in den verschiedenen Patientengruppen eine unterschiedliche Aussagekraft aufweisen, beziehungsweise, ob die Biomarker in einer der Patientengruppen eventuell besonders geeignet sind.

5.4.3.1. sST2

Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Gesamtgruppe und der nach Geschlecht getrennten Darstellung zeigte sich auch bei den signifikanten Ergebnissen dieser Untersuchung, dass höhere sST2-Werte mit einer ungünstigen Prognose verbunden waren.

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass in der Patientengruppe DCMiYviral ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen sST2 und dem Endpunkt Gesamtmortalität und ein signifikanter Zusammenhang zwischen sST2 und den Endpunkten kardiale Mortalität und Herzversagen bestand. In der Patientengruppe idiopathische DCM war

dagegen nur der Endpunkt Gesamtmortalität signifikant, während für die Gruppe der fDCM-Patienten kein signifikanter Zusammenhang zwischen sST2 und einem der Endpunkte beobachtet werden konnte.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sST2 besonders bei Patienten mit inflammatorischer oder viraler Pathogenese geeignet sein könnte. Dies wird auch durch die Beobachtung unterstützt, dass unter Berücksichtigung aller Ergebnisse, bei denen sST2 als stetige Variable eingesetzt wurde, in dieser Patientengruppe die höchsten Hazard-Ratios erreicht wurden.

Die besonders in der Gruppe der DCMiVviral-Patienten aufgetretenen signifikanten Ergebnisse sind möglicherweise dadurch zu erklären, dass ST2 wie bereits erwähnt an der Regulation inflammatorischer Prozesse beteiligt ist. [62] Auch die dargestellte Korrelation zwischen sST2 und der Variable Leukozyten deutet auf einen Zusammenhang in dieser Hinsicht hin.

Des Weiteren existieren Studien, welche darauf hinweisen, dass ein Zusammenhang des ST2/IL-33-Signalweges mit viralen Infektionen besteht. Beispielsweise konnten Sesti-Costa et al. in einem Mausmodell zeigen, dass der Signalweg bei durch Coxsackie-B-Virus induzierter Pankreatitis protektive Funktionen beinhaltet. [89] Da sST2 durch die Bindung von IL-33 dessen weitere Effekte verhindert, passen die Ergebnisse dieser Studie mit den eigenen Ergebnissen, welche besagen, dass höhere sST2-Konzentrationen einen ungünstigen Einfluss haben, zusammen. Zwar untersuchten Sesti-Costa et al. die Rolle des ST2/IL-33-Signalweges im Zusammenhang der Pankreatitis, das Coxsackie-B-Virus ist aber auch ein häufig in Endomyokardbiopsien nachgewiesenes Virus. [70]

5.4.3.2. Galektin-3

Bei der nach Ätiologie getrennten Untersuchung von Galektin-3 konnten, in Übereinstimmung mit allen bisherigen Ergebnissen der Überlebenszeitanalysen mit dem Einsatz von Galektin-3 als stetige Variable, keine signifikanten Ergebnisse erreicht werden.

Es ergibt sich also kein Hinweis darauf, dass Galektin-3 in einer der Untergruppen besonders geeignet sein könnte. Zudem bilden auch die Ergebnisse dieser Auswertung generell einen Gegensatz zu der Hypothese, dass bestimmte Galektin-3-Werte bei der DCM mit einer schlechteren oder mit einer besseren Prognose verbunden sein könnten.

5.4.3.3. Prolaktin

Analog zu Galektin-3 konnte auch für Prolaktin in keiner der nach Ätiologie getrennten Patientengruppen ein signifikantes Ergebnis erzielt werden. Die Hazard-Ratios wiesen zwar mit Werten ≤ 1 erneut eine mit den bisherigen Ergebnissen übereinstimmende Tendenz auf, dass höhere Prolaktin-Werte mit einer besseren Prognose verbunden sind, da die Ergebnisse jedoch nicht signifikant waren, konnte auch nicht gezeigt werden, dass Prolaktin in einer der ätiologischen Gruppen besonders geeignet sein könnte. Eher deuten die Ergebnisse, wie auch die Auswertung der Gesamtgruppe, darauf hin, dass Prolaktin bei an DCM erkrankten Patienten nicht als prognostischer Biomarker geeignet ist.

5.5. Multivariate Überlebenszeitanalyse der Gesamtgruppe mit allen Patienten

Mit Hilfe des multivariaten Modells soll überprüft werden, ob die Biomarker nach der Adjustierung für bestimmte Variablen als mögliche Einflussfaktoren geeignet sind, um eine prognostische Vorhersage treffen zu können.

Den Ergebnissen dieser multivariaten Analyse sollte eine größere Bedeutung beigemessen werden als den Ergebnissen der univariaten Auswertungen.

Es muss jedoch beachtet werden, dass die multivariate Analyse nur für die Endpunkte Gesamtmortalität und Herzversagen und auch nur für die Gesamtgruppe mit dem Einsatz der Biomarker als stetige Variablen durchgeführt wurde. Für die Quartilsdarstellung der Gesamtgruppe sowie für alle Analysen der Untergruppen sind also nur die univariaten Ergebnisse vorhanden. Eine Adjustierung erschien in diesen Patientengruppen aufgrund der kleineren Patientenzahlen und den geringeren Ereignisraten nicht sinnvoll.

5.5.1. sST2

Für sST2 konnte nach Adjustierung das Ergebnis der entsprechenden univariaten Analyse, welches zeigte, dass höhere sST2-Werte mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit des Endpunktes Gesamtmortalität verbunden waren, bestätigt werden.

Für den kombinierten Endpunkt Herzversagen konnte bei der multivariaten Auswertung im Gegensatz zu der univariaten Analyse kein signifikantes Ergebnis mehr festgestellt werden.

Der Zusammenhang zwischen sST2 und den gewählten kardialen Ereignissen wie beispielsweise einer Reanimation oder adäquaten ICD-Auslösung scheint im Vergleich zu der Mortalität geringer zu sein. Möglicherweise wurden auch die bei dem Endpunkt Herzversagen verwendeten Ereignisse ungünstig gewählt. Diese Annahme wird durch eine Studie von Ahmad et al. unterstützt, in der gezeigt werden konnte, dass zwischen sST2 und Todesfällen aufgrund eines Versagens der Pumpfunktion im Rahmen der Herzinsuffizienz ein stärkerer Zusammenhang bestand als zu dem Ereignis plötzlicher Herztod. [1]

Bei den bereits im Zusammenhang der univariaten Analyse von sST2 genannten Studien von Ky et al. und Zhang et al. wurden auch multivariate Analysen durchgeführt. Zu den eigenen Ergebnissen passend konnte sST2 in beiden Studien als unabhängiger Prädiktor für das Ereignis Gesamtmortalität oder Herztransplantation gezeigt werden. [48, 108]

Bayes-Genis et al. stellten in einem multivariaten Modell fest, dass höhere sST2-Werte signifikant mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit der Ereignisse Gesamtmortalität und kardiale Mortalität verbunden waren. [8]

Zwar wurden nicht in allen Studien bei den multivariaten Analysen die identischen Variablen mit einbezogen, die Darstellungen zeigen aber dennoch mit den eigenen Ergebnissen übereinstimmend, dass sST2 auch nach Adjustierung ein geeigneter prognostischer Biomarker bezüglich der Mortalitätsprognose ist.

5.5.2. Galektin-3

Mit den bisherigen Ergebnissen bezüglich der Verwendung von Galektin-3 als stetige Variable übereinstimmend, konnten auch bei der multivariaten Analyse nach Adjustierung keine signifikanten Zusammenhänge mit den Endpunkten Gesamtmortalität und Herzversagen gezeigt werden.

Es existieren aber auch Studien, die zu einem anderen Ergebnis kamen. Lok et al. konnten beispielsweise in ihrer Studie den erhaltenen univariaten Zusammenhang zwischen Galektin-3 und der Gesamtmortalität in einem multivariaten Modell bestätigen. [54]

Bei der von Anand et al. durchgeführten Untersuchung zeigte sich dagegen, dass der zuvor beobachtete Zusammenhang zwischen Galektin-3 und den Endpunkten Gesamtmortalität und Hospitalisation nach Adjustierung nicht mehr bestand. [2]

Da bei der eigenen Untersuchung keine signifikanten Ergebnisse auftraten, ist die Aussage der multivariaten Analyse, dass Galektin-3 bei diesem Patientenkollektiv nicht als prognostischer Biomarker geeignet ist.

5.5.3. Prolaktin

Nachdem univariat in der Gesamtgruppe keine signifikanten Ergebnisse festgestellt werden konnten, zeigte sich bei der multivariaten Überlebenszeitanalyse ein sehr signifikanter Zusammenhang zwischen Prolaktin und dem Endpunkt Gesamtmortalität. Dabei waren höhere Prolaktin-Werte, wie schon bei der nach Geschlecht getrennten Analyse in der weiblichen Patientengruppe beobachtet, mit einer besseren Prognose verbunden.

Da für den Endpunkt Herzversagen kein signifikantes Ergebnis erzielt werden konnte, ist Prolaktin nach dieser Auswertung nur für die reine Mortalitätsprognose geeignet.

Bei der bereits mehrfach erwähnten Studie von Parissis et al. bestätigte sich auch in einer multivariaten Analyse ein Zusammenhang zwischen Prolaktin und der Gesamtmortalität oder kardiovaskulär bedingter Hospitalisation. Danach sind, im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen, höhere Prolaktin-Werte als ungünstig anzusehen. [72]

In der von Landberg et al. durchgeführten Studie konnte dagegen, analog zu deren univariaten Analyse, in einem multivariaten Modell kein Zusammenhang zwischen Prolaktin und der kardialen Mortalität festgestellt werden. [49]

Es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass Prolaktin kardioprotektive Effekte aufweist. [40] Diese sind bisher erst wenig verstanden, unterstützen aber dennoch das eigene Ergebnis, welches zeigte, dass höhere Prolaktin-Konzentrationen mit einer günstigeren Prognose bezüglich der Gesamtmortalität assoziiert waren. Corona et al konnten beispielsweise, wenn auch in einem anderen Kontext, in einer 2531 männliche Patienten mit erektiler Dysfunktion umfassenden Studie zeigen, dass niedrigere Prolaktin-Werte mit einem ungünstigen kardiovaskulären Risikoprofil verbunden waren. [19]

5.6. Fazit

Für jeden der Biomarker konnten in bestimmten Analysen signifikante Ergebnisse erzielt werden. Das bedeutet aber nicht, dass sST2, Galektin-3 und Prolaktin in gleichem Ausmaß überzeugend waren und jedes der Proteine für den Einsatz als prognostischer Biomarker bei Patienten mit DCM geeignet sein muss.

Insgesamt hatte sST2 das aussichtsreichste Profil. Begonnen bei der linearen Regressionsanalyse wies sST2 mit den gezeigten Unabhängigkeiten von bestimmten Risikofaktoren günstige Eigenschaften auf.

Auch bei der Überlebenszeitanalyse konnte sST2 mit einer Reihe von signifikanten Ergebnissen überzeugen. Der bereits in vielen Studien gezeigte Zusammenhang, dass höhere sST2-Werte mit einer schlechteren Prognose verbunden waren, konnte anhand der eigenen Arbeit mit Hilfe einer an DCM leidenden Patientengruppe auch für die nicht ischämisch bedingte chronische Herzinsuffizienz belegt werden.

Aufgefallen waren unter anderem besonders die signifikanten Ergebnisse in der ätiologischen Untergruppe der Patienten mit DCM_{iv}viral. Weitere Studien, um zu klären, ob sST2 sich besonders als prognostischer Biomarker bei kardial erkrankten Patienten mit einem inflammatorischen oder viralen Hintergrund eignet, sind wünschenswert.

Für Galektin-3 konnten im Rahmen der Überlebenszeitanalyse einzig in der Gesamtgruppe mittels der Quartilsdarstellung signifikante Ergebnisse festgestellt werden. Dabei war für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiale Mortalität jeweils das dritte Quartil im Vergleich mit der Referenzgruppe mit einer besseren Prognose verbunden. Da bei der Durchsicht der Studien zu Galektin-3 kein übereinstimmendes Ergebnis gefunden werden konnte und zudem alle weiteren Ergebnisse der Auswertung keine signifikanten Zusammenhänge aufzeigen konnten, ist fraglich, ob Galektin-3 bei Patienten mit DCM ein geeigneter prognostischer Biomarker ist.

Auch für Prolaktin ließen sich im Rahmen der Überlebenszeitanalyse nur wenige signifikante Ergebnisse erzielen. Diese traten in der nach Geschlecht getrennten Analyse in der Gruppe der weiblichen Patienten für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiale Mortalität und in der multivariaten Analyse der Gesamtgruppe für den Endpunkt Gesamtmortalität auf. Dabei zeigte sich, dass höhere Prolaktin-Werte mit einer besseren Prognose verbunden waren. Dieses Ergebnis konnte allerdings in keiner Studie mit einem annähernd vergleichbaren Patientenkollektiv bestätigt werden. Die aktuelle Studienlage zu Prolaktin bei an Herzinsuffizienz leidenden Patienten ist jedoch auch gering und insgesamt nicht eindeutig, sodass die Rolle Prolaktins in diesem Zusammenhang noch nicht abschließend geklärt werden konnte.

Für sST2 sollte, nachdem in dieser Arbeit gezeigt werden konnte, dass sST2 für den Einsatz bei nicht-ischämischer Herzinsuffizienz geeignet ist, in weiteren Studien geprüft werden, ob der prognostische Informationsgewinn in solch einem Patientenkollektiv den Nutzen etablierter Biomarker übersteigt und ob der gemeinsame Einsatz von sST2 mit weiteren Biomarkern sinnvoll ist. Für Galektin-3 und Prolaktin sollte zunächst untersucht werden, ob die erhaltenen Ergebnisse in weiteren Studien bei Patienten mit nicht-ischämischer Herzinsuffizienz bestätigt werden können.

5.7. Limitationen

Es muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten nach dem Einschlusszeitpunkt weiter beobachtet werden konnten. An der 1-Jahres-Follow-Up-Untersuchung nahmen 17 der 262 Patienten nicht teil, bei der 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchung fehlten weitere 46, sodass insgesamt 24% der Patienten nicht über den gesamten vorgesehenen Zeitraum nachbeobachtet werden konnten.

Bei der Betrachtung der Patientencharakteristik fällt auf, dass nur 24,8% der Patienten weiblich waren. Dies sollte für den Vergleich mit anderen Studien berücksichtigt werden. Jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass Frauen in Studien im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz unterrepräsentiert sind. [75]

Weiterhin sollte auch beachtet werden, dass viele der Analysen nur als univariates Modell durchgeführt wurden und somit bei diesen Auswertungen weitere Variablen als mögliche Einflussfaktoren nicht berücksichtigt wurden.

Mit Hilfe der durchgeführten Überlebenszeitanalysen sollte die Frage beantwortet werden, ob die jeweiligen Biomarker eine prognostische Aussagekraft aufweisen oder dies nicht der Fall ist. Es wurde jedoch kein Modell zur Evaluation der Verbesserung der Risikoprädiktion, beispielsweise mittels des Net-reclassification-improvements (NRI), durchgeführt. Somit kann den Ergebnissen dieser Arbeit nicht entnommen werden, ob die prognostische Aussagekraft der untersuchten Biomarker auch den Informationsgewinn etablierter Biomarker übersteigt.

6. Zusammenfassung

sST2 und Galektin-3 sind zwei an dem kardialen Remodeling beteiligte Proteine und es existieren bereits viele Studien, welche einen prognostischen Nutzen der beiden Proteine im Zusammenhang mit der Herzinsuffizienz (HF) zeigen konnten.

Auch Prolaktin wurde bereits als Prädiktor für die Prognose der HF dargestellt, wobei die Datenlage in diesem Bezug gering ist.

In dieser Arbeit wurde die Rolle der Proteine sST2, Galektin-3 und Prolaktin bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) als eine nicht-ischämische Ursache der Herzinsuffizienz untersucht.

Der Arbeit liegen die Daten von 262 an DCM erkrankten Patienten zugrunde, welche im Rahmen des Teilprojektes 9a des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz in dem Zeitraum Dezember 2004 bis Dezember 2008 eingeschlossen wurden.

Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 70 Jahren mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $<45\%$ und einem linksventrikulären enddiastolischen Diameter (LVEDD) $\geq 117\%$ des erwarteten Wertes (Henry-Index-1980) bei Ausschluss von koronarer Herzkrankheit, Klappenvitien und arterielle Hypertonie mit Endorganschäden. Die Patienten wurden in verschiedene ätiologische Gruppen eingeteilt. Eine virale DCM wurde durch den Nachweis viraler DNA oder RNA in der Endomyokardbiopsie definiert. Eine inflammatorische DCM lag vor, wenn im Biopsat Lymphozytenansammlungen oder ≥ 14 Lymphozyten oder Makrophagen pro mm^2 nachgewiesen werden konnten oder wenn die histopathologischen Kriterien der Dallas-Klassifikation zutrafen.

Patienten mit Virusnachweis und/oder Nachweis einer Inflammation bildeten die Gruppe inflammatorische und/oder virale DCM (DCMiVviral).

Patienten mit positiver Familienanamnese für eine DCM wurden unter Verwendung der Mestroni-Kriterien in die Gruppe familiäre DCM (fDCM) eingeteilt.

Es wurden klinische 1-Jahres- und 5-Jahres-Follow-Up-Untersuchungen durchgeführt. Die zu untersuchenden primären Endpunkte waren Gesamtmortalität, kardiale Mortalität und der kombinierte Endpunkt Herzversagen, hier definiert durch das Eintreten eines oder mehrerer der Ereignisse kardialer Tod, Herztransplantation, Reanimation, Defibrillation oder adäquate ICD-Auslösung.

Mittels Quantikine ELISA Kits von R&D Systems wurden die Serum-Konzentrationen von sST2 und Galektin-3 von allen 262 Patienten sowie die Prolaktin-Konzentrationen von 162 Patienten zum Einschlusszeitpunkt bestimmt.

Für alle statistischen Analysen wurde die Software R verwendet.

Zur Bestimmung von Korrelationen zwischen sST2, Galektin-3 und Prolaktin und ausgewählten Variablen wurden zweiseitige univariate lineare Regressionsanalysen mit Angabe der Korrelationskoeffizienten und den zugehörigen p-Werten durchgeführt.

Weiterhin wurden univariate Überlebenszeitanalysen mit der Angabe von Hazard-Ratios, 95%-Konfidenzintervallen und p-Werten für verschiedene Patientenkonstellationen durchgeführt.

In der Gesamtgruppe mit allen Patienten erfolgte die Untersuchung der Biomarker als stetige Variablen und mittels einer Quartilsdarstellung. Bei den Analysen der Untergruppen, in einer Auswertung nach Geschlecht unterteilt, in einer weiteren Auswertung in verschiedene ätiologische Untergruppen unterteilt, wurden die Biomarker als stetige Variablen untersucht.

Mit Hilfe einer Cox-Regression wurde für die Patienten der Gesamtgruppe zusätzlich ein multivariates Modell gebildet, wobei diese unter Berücksichtigung der Variablen Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), NYHA-Klasse, QRS-Dauer, LVEF, LVEDD, Ätiologie und Diabetes mellitus für die Endpunkte Gesamtmortalität und Herzversagen adjustiert wurden.

Die lineare Regressionsanalyse zeigte einen schwachen positiven Zusammenhang zwischen sST2 und Galektin-3 ($r=0,143$ $p=0,021$). Weitere Korrelationen bestanden zwischen sST2 und den Leukozyten ($r=0,166$ $p=0,007$), der LVEF ($r=-0,165$ $p=0,007$) und dem natriuretischen Peptid Type B ($r=0,362$ $p<0,001$). Zwischen sST2 und den Variablen Prolaktin, Alter, BMI, C-reaktives Peptid (CRP), Kreatinin und LVEDD wurde keine signifikante Korrelation festgestellt.

Neben der Assoziation mit sST2 korrelierte Galektin-3 mit den Variablen Prolaktin ($r=0,261$ $p<0,001$), Alter ($r=0,127$ $p=0,039$), Leukozyten ($r=0,155$ $p=0,012$) und Kreatinin ($r=0,198$ $p=0,001$).

Abgesehen von der Korrelation mit Galektin-3 konnte kein Zusammenhang zwischen Prolaktin und weiteren Variablen festgestellt werden.

Bei der Überlebenszeitanalyse der Gesamtgruppe mit allen Patienten zeigte sich, dass univariat höhere sST2-Werte bei der Quartilsdarstellung signifikant mit einer höheren Eintrittswahrscheinlichkeit des Ereignisses Gesamtmortalität verbunden waren, während bei dem Einsatz von sST2 als stetige Variable ein Zusammenhang mit der Gesamtmortalität (HR=1,05 KI=1,03-1,07 $p<0,001$), der kardialen Mortalität (HR=1,03 KI=1,00-1,06 $p=0,04$) und dem kombinierten Endpunkt Herzversagen

(HR=1,04 KI=1,02-1,07 p=0,001) beobachtet werden konnte. In dem multivariaten Modell konnte für den Endpunkt Gesamtmortalität weiterhin ein signifikantes Ergebnis erreicht werden (HR=1,04 KI=1,02-1,07 p=0,003).

Bei der nach Geschlecht getrennten Analyse waren in der Gruppe der weiblichen Patienten höhere sST2-Werte mit einer ungünstigen Prognose für die Endpunkte Gesamtmortalität (HR=1,06 KI=1,01-1,12 p=0,022), kardiale Mortalität (HR=1,07 KI=1,00-1,13 p=0,042) und Herzversagen (HR=1,06 KI=1,02-1,11 p=0,009) verbunden. In der Gruppe der männlichen Patienten konnte dagegen nur für den Endpunkt Gesamtmortalität ein signifikantes Ergebnis erzielt werden (HR=1,05 KI=1,02-1,07 p<0,001).

Bei der nach ätiologischen Untergruppen getrennten Analyse bestand bei den Patienten mit idiopathischer DCM ein Zusammenhang zwischen sST2 dem Endpunkt Gesamtmortalität (HR=1,04 KI=1,01-1,07 p=0,019). Bei den Patienten mit DCMi γ viral waren die Endpunkte Gesamtmortalität (HR=1,10 KI=1,05-1,17 p<0,001), kardiale Mortalität (HR=1,10 KI=1,02-1,18 p=0,013) und Herzversagen (HR=1,08 KI=1,01-1,14 p=0,021) signifikant, während bei den Patienten mit fDCM kein signifikantes Ergebnis zwischen sST2 und einem der Endpunkte beobachtet werden konnte.

Die Überlebenszeitanalyse von Galektin-3 als stetige Variable ergab weder in der Gesamtgruppe noch in einer der Untergruppen ein signifikantes Ergebnis.

Bei der Quartilsdarstellung der Gesamtgruppe bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Galektin-3 und den Endpunkten Gesamtmortalität und kardiale Mortalität, wobei jeweils die Werte des dritten Quartils mit einer besseren Prognose verbunden waren.

Für Prolaktin ergaben sich univariat nur in der Gruppe der weiblichen Patienten für die Endpunkte Gesamtmortalität (HR=0,70 KI=0,52-0,95 p=0,023) und kardiale Mortalität (HR=0,69 KI=0,49-0,99 p=0,044) signifikante Ergebnisse.

Bei der multivariaten Analyse waren höhere Prolaktin-Werte signifikant mit einer besseren Prognose für den Endpunkt Gesamtmortalität (HR=0,90 KI=0,81-1,00 p=0,009) verbunden.

Zusammenfassend hat diese Arbeit gezeigt, dass sST2 ein überzeugender Biomarker bei Patienten mit nicht-ischämischer HF war. In weiteren Studien sollte geprüft werden, ob der prognostische Informationsgewinn bei nicht-ischämischer HF den Nutzen etablierter Biomarker übersteigt und ob der gemeinsame Einsatz von sST2 mit weiteren Biomarkern sinnvoll ist.

Das erhaltene Ergebnis der Gesamtgruppe, dass mittlere Galektin-3-Werte mit einer besseren Prognose verbunden waren, bildet einen Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien und sollte in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

Die Datenlage von Prolaktin in dem Zusammenhang der HF ist insgesamt gering und die prognostische Aussagekraft bei Patienten mit HF ist noch nicht abschließend geklärt, sodass auch hier weitere Studien wünschenswert sind.

7. Summary

sST2 and Galectin-3 have been shown to be pathogenetically involved in cardiac remodeling and several studies indicate a prognostic value of both proteins in heart failure (HF). Prolactin is also described as a predictor of HF, although the current data situation is very limited.

We investigated the role of the proteins in patients with dilated cardiomyopathy (DCM) as a non-ischemic cause of HF.

Therefore, we included 262 subjects with DCM enrolled in the sub-project 9a of the German Competence Network Heart Failure between December 2004 and December 2008.

Inclusion criteria were age between 18 and 70, left ventricular ejection fraction (LVEF) <45% and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) $\geq 117\%$ according to the formula of Henry. Coronary heart disease, valvular heart disease and arterial hypertension accompanied by end organ damage applied as criteria for exclusion.

The patients were classified into different etiologies. Viral cardiomyopathy was present if viral DNA or RNA was verified in endomyocardial biopsy. The term inflammatory cardiomyopathy was quantitative immunohistologically specified either as foci of lymphocytes and/or ≥ 14 lymphocytes and macrophages/mm² or if the endomyocardial biopsy was positive for conventional histopathological criteria using the Dallas classification.

Subjects with viral evidence or inflammation or both we classified as the group inflammatory and/or viral DCM (DCMi \vee viral).

Patients with positive family history regarding dilated heart disease using the Mestroni criteria were categorized in the group familial DCM (fDCM).

Subjects without viral or inflammatory evidence and without familial background formed the group idiopathic DCM.

Clinical 1-year and 5-year follow-up tests were carried out. The primary endpoints were all-cause mortality (ACM), cardiac mortality (CM) and the combined endpoint cardiac failure (CF), here defined as CM, heart transplantation, reanimation, defibrillation or adequate ICD intervention.

sST2 and Galectin-3 values of the time of inclusion were measured for all 262 subjects, Prolactin concentrations for 166 subjects using quantikine ELISA kits of R&D Systems. Statistical analyses were performed using the software R.

In order to estimate correlations between sST2, Galectin-3 and Prolactin and selected covariables two-sided univariate linear regression analyses were conducted and the correlation coefficient r and the corresponding p -value reported.

The association between the biomarkers and ACM, CM and CF was assessed with a univariate Cox-regression model and Hazard-Ratios (HR), 95% confidence intervals (CI) and p -values were given.

In the total group with all patients, analyses were performed using the biomarkers as continuous variables and a quartile model was created as well. In subgroups classified according to etiology and in a further analysis subdivided into sex-specific groups, the biomarkers were investigated as continuous variables.

Based on Cox-regression a multivariate model was created for the endpoints ACM and CF in the overall group to adjust for age, sex, body mass index (BMI), NYHA class, QRS duration, LVEF, LVEDD, etiology and diabetes mellitus.

Linear regression analysis showed a weak positive relationship between sST2 and Galectin-3 ($r=0.143$ $p=0.021$). Further correlations insisted between sST2 and white blood cell count ($r=0.166$ $p=0.007$), LVEF ($r=-0.165$ $p=0.007$) and B-type natriuretic peptide (BNP) ($r=0.362$ $p<0.001$). Between sST2 and the variables Prolactin, age, BMI, C-reactive protein (CRP), creatinine and LVEDD no significant correlation was noticed.

Besides the association with sST2, Galectin-3 correlated with the variables Prolactin ($r=0.261$ $p<0.001$), age ($r=0.127$ $p=0.039$), white blood cell count ($r=0.155$ $p=0.012$) and creatinine ($r=0.198$, $p=0.001$).

Except for the correlation with Galectin-3, no further association was observed between Prolactin and any other variable.

With regard to the survival analysis of the total group of patients, higher levels of sST2 were a predictor of ACM in the univariate quartile model and as a continuous variable sST2 was a predictor of the endpoints ACM (HR=1.05 CI=1.03-1.07 $p<0.001$), CM (HR=1.03 CI=1.00-1.06 $p=0.04$) and CF (HR=1.04 CI=1.02-1.07 $p=0.001$).

In the multivariate model, sST2 remained significant for the endpoint ACM (HR=1.04 CI=1.02-1.07 $p=0.003$).

Split into sex-specific subgroups, in the group of female patients higher sST2 values were associated with adverse outcomes for ACM (HR=1.06 CI=1.01-1.12 $p=0.022$), CM (HR=1.07 CI=1.00-1.13 $p=0.042$) and CF (HR=1.06 CI=1.02-1.11 $p=0.009$). In the

group of male patients, a significant result was only achieved for the endpoint ACM (HR=1.05 CI=1.02-1.07 $p<0.001$).

Divided according to etiology, in the group of patients with idiopathic DCM, sST2 was associated with ACM (HR=1.04 CI=1.01-1.07 $p=0.019$). In the group of patients with DCMiVviral, the endpoints ACM (HR=1.10 CI=1.05-1.17 $p<0.001$), CM (HR=1.10 CI=1.02-1.18 $p=0.013$) and CF (HR=1.08 CI=1.01-1.14 $p=0.021$) were significant whereas in the group of patients with fDCM no significant associations between sST2 and any of the endpoints were observed.

Survival analysis of Galectin-3 as a continuous variable neither has shown significant results for the overall group nor for any of the subgroups. In the quartile model, Galectin-3 was significant for ACM and CM, whereby their third quartiles were associated with better outcomes.

Univariate, Prolactin was only significant in the subgroup of female patients for the endpoints ACM (HR=0.7 CI=0.52-0.95 $p=0.023$) and CM (HR=0.69 CI=0.49-0.99 $p=0.044$). Multivariate, higher Prolactin levels were significantly associated with a lower event rate of ACM (HR=0.90 CI=0.81-1.00 $p=0.009$).

In conclusion, the study revealed that sST2 is a convenient predictive biomarker in patients with non-ischemic HF. Further studies are needed to assess if sST2 improves discrimination and reclassification analysis in non-ischemic HF when attached to clinically established biomarkers.

The findings of the total group with all patients, that intermediate levels of Galectin-3 allow for better prognosis are in contrast with other studies and should be proved in further trials.

Data regarding Prolactin in connection with HF are very limited. Therefore, further research is necessary to clarify the prognostic role of Prolactin in patients with HF

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Einteilung der Kardiomyopathien anhand der Klassifikation der ESC von 2008.	2
Abbildung 2	Balkendiagramm der nach Geschlecht unterteilten sST2-Konzentrationen.	15
Abbildung 3	Balkendiagramm der nach Geschlecht unterteilten Prolaktin-Konzentrationen.	15
Abbildung 4	Streudiagramm und Regressionsgerade zum Zusammenhang zwischen sST2 und Galektin-3.	17
Abbildung 5	Streudiagramm und Regressionsgerade zum Zusammenhang zwischen sST2 und BNP.	18
Abbildung 6	Streudiagramm und Regressionsgerade zum Zusammenhang zwischen Prolaktin und Galektin-3.	18
Abbildung 7	Kaplan-Meier-Kurve für das Ereignis Gesamtmortalität anhand von sST2-Quartilen.	21
Abbildung 8	Kaplan-Meier-Kurve für das Ereignis Gesamtmortalität anhand von Galektin-3-Quartilen.	21
Abbildung 9	Kaplan-Meier-Kurve für das Ereignis kardiale Mortalität anhand von Galektin-3-Quartilen.	22

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Patientencharakteristik zum Einschlusszeitpunkt.	14
Tabelle 2	Univariate lineare Regressionsanalyse zwischen sST2, Galektin-3 und Prolaktin und ausgewählten Variablen.	17
Tabelle 3	Univariate Überlebenszeitanalyse der ätiologischen Patientengruppen als stetige Variablen.	19
Tabelle 4	Univariate Überlebenszeitanalyse der Gesamtgruppe mit allen Patienten anhand einer Einteilung in Quartile.	20
Tabelle 5	Univariate Überlebenszeitanalyse der Gesamtgruppe mit allen Patienten als stetige Variablen.	23
Tabelle 6	Univariate Überlebenszeitanalyse der weiblichen Patienten als stetige Variablen.	24
Tabelle 7	Univariate Überlebenszeitanalyse der männlichen Patienten als stetige Variablen.	25
Tabelle 8	Univariate Überlebenszeitanalyse von sST2 nach ätiologischen Patientengruppen als stetige Variablen.	26
Tabelle 9	Univariate Überlebenszeitanalyse von Galektin-3 nach ätiologischen Patientengruppen als stetige Variablen.	27
Tabelle 10	Univariate Überlebenszeitanalyse von Prolaktin nach ätiologischen Patientengruppen als stetige Variablen.	28
Tabelle 11	Multivariate Überlebenszeitanalyse der Gesamtgruppe mit allen Patienten als stetige Variablen.	29

10. Literaturverzeichnis

1. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B, Neely ML, Pencina MJ, Kraus WE, Zannad F, Whellan DJ, Donahue MP, Piña IL, Adams KF, Kitzman DW, O'Connor CM, Felker GM. Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. *JACC Heart Fail.* 2014 Jun;2(3):260-8.
2. Anand IS, Rector TS, Kuskowski M, Adourian A, Muntendam P, Cohn JN. Baseline and serial measurements of galectin-3 in patients with heart failure: relationship to prognosis and effect of treatment with valsartan in the Val-HeFT. *Eur J Heart Fail.* 2013 May;15(5):511-8.
3. Arbustini E, Narula N, Dec GW, Reddy KS, Greenberg B, Kushwaha S, Marwick T, Pinney S, Bellazzi R, Favalli V, Kramer C, Roberts R, Zoghbi WA, Bonow R, Tavazzi L, Fuster V, Narula J. The MOGE(S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy: endorsed by the World Heart Federation. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 3;62(22):2046-72.
4. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, Factor SM, Fallon JT, Fenoglio JJ Jr, Olsen EG, Schoen FJ. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol.* 1987 Jan;1(1):3-14.
5. Bagchi AD, Esposito D, Kim M, Verdier J, Bencio D. Utilization of, and adherence to, drug therapy among medicaid beneficiaries with congestive heart failure. *Clin Ther.* 2007 Aug;29(8):1771-83.
6. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, Gitt MA, Hirabayashi J, Hughes C, Kasai K. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell.* 1994 Feb 25;76(4):597-8.

7. Bartunek J, Delrue L, Van Durme F, Muller O, Casselman F, De Wiest B, Croes R, Verstreken S, Goethals M, de Raedt H, Sarma J, Joseph L, Vanderheyden M, Weinberg EO. Nonmyocardial production of ST2 protein in human hypertrophy and failure is related to diastolic load. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 16;52(25):2166-74.
8. Bayes-Genis A, de Antonio M, Vila J, Peñafiel J, Galán A, Barallat J, Zamora E, Urrutia A, Lupón J. Head-to-head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification: ST2 versus galectin-3. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jan 21;63(2):158-66.
9. Bayes-Genis A, Januzzi JL, Gaggin HK, de Antonio M, Motiwala SR, Zamora E, Galán A, Domingo M, Urrutia A, Lupón J. ST2 pathogenetic profile in ambulatory heart failure patients. *J Card Fail.* 2015 Apr;21(4):355-61.
10. Bayes-Genis A, Zamora E, de Antonio M, Galán A, Vila J, Urrutia A, Díez C, Coll R, Altimir S, Lupón J. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail.* 2013 Nov;19(11):768-75.
11. Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev.* 1985 Fall;6(4):564-89.
12. Ben-Jonathan N, Mershon JL, Allen DL, Steinmetz RW. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev.* 1996 Dec;17(6):639-69.
13. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev.* 1998 Jun;19(3):225-68.

14. Bollen IA, Van Deel ED, Kuster DW, Van Der Velden J. Peripartum cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy: different at heart. *Front Physiol.* 2015 Jan 15;5:531.
15. Broch K, Ueland T, Nymo SH, Kjekshus J, Hulthe J, Muntendam P, McMurray JJ, Wikstrand J, Cleland JG, Aukrust P, Gullestad L. Soluble ST2 is associated with adverse outcome in patients with heart failure of ischaemic aetiology. *Eur J Heart Fail.* 2012 Mar;14(3):268-77.
16. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM; European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013 Sep;34(33):2636-48, 2648a-2648d.
17. Coburn E, Frishman W. Comprehensive review of the prognostic value of galectin-3 in heart failure. *Cardiol Rev.* 2014 Jul-Aug;22(4):171-5.
18. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R; American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Nov 6;50(19):1914-31.

19. Corona G, Mannucci E, Jannini EA, Lotti F, Ricca V, Monami M, Boddi V, Bandini E, Balercia G, Forti G, Maggi M. Hypoprolactinemia: a new clinical syndrome in patients with sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2009 May;6(5):1457-66.
20. Cowden EA, Ratcliffe WA, Ratcliffe JG, Dobbie JW, Kennedy AC. Hyperprolactinaemia in renal disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1978 Sep;9(3):241-8.
21. Csanády M, Högye M, Kallai A, Forster T, Szárazajtai T. Familial dilated cardiomyopathy: a worse prognosis compared with sporadic forms. *Br Heart J.* 1995 Aug;74(2):171-3.
22. de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, Bakker SJ, van der Harst P. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med.* 2012 Jul;272(1):55-64.
23. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009 Sep;11(9):811-7.
24. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008 Oct;29(19):2388-442.

25. Dieplinger B, Egger M, Haltmayer M, Kleber ME, Scharnagl H, Silbernagel G, de Boer RA, Maerz W, Mueller T. Increased soluble ST2 predicts long-term mortality in patients with stable coronary artery disease: results from the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Clin Chem*. 2014 Mar;60(3):530-40.
26. Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Apr;1760(4):616-35.
27. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6.
28. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, Shirolkar SC, Donahue M, Kitzman DW, Zannad F, Piña IL, O'Connor CM. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail*. 2012 Jan;5(1):72-8.
29. Felker GM, Fiuzat M, Thompson V, Shaw LK, Neely ML, Adams KF, Whellan DJ, Donahue MP, Ahmad T, Kitzman DW, Piña IL, Zannad F, Kraus WE, O'Connor CM. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: Association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ Heart Fail*. 2013 Nov;6(6):1172-9.
30. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000 Oct;80(4):1523-631.

31. Gächter T, Werenskiold AK, Klemenz R. Transcription of the interleukin-1 receptor-related T1 gene is initiated at different promoters in mast cells and fibroblasts. *J Biol Chem*. 1996 Jan 5;271(1):124-9.
32. Gaggin HK, Januzzi JL Jr. Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1832(12):2442-50.
33. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, Ritterova L, Cannon CP, Braunwald E, Morrow DA. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin Chem*. 2012 Jan;58(1):267-73.
34. Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, Reeder GS, Gersh BJ, Edwards WD, Rodeheffer RJ. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Jul;26(1):80-4.
35. Haring R, Friedrich N, Völzke H, Vasan RS, Felix SB, Dörr M, Meyer zu Schwabedissen HE, Nauck M, Wallaschofski H. Positive association of serum prolactin concentrations with all-cause and cardiovascular mortality. *Eur Heart J*. 2014 May;35(18):1215-21.
36. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev*. 2009 Jul;230(1):160-71.
37. Henry WL, Gardin JM, Ware JH. Echocardiographic measurements in normal subjects from infancy to old age. *Circulation*. 1980 Nov;62(5):1054-61.
38. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch

- NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 2007 Feb 9;128(3):589-600.
39. Hilfiker-Kleiner D, Sliwa K, Drexler H. Peripartum cardiomyopathy: recent insights in its pathophysiology. *Trends Cardiovasc Med*. 2008 Jul;18(5):173-9.
40. Hsieh DJ, Huang CY, Pai P, Wang SG, Tsai YL, Li CN, Kuo WW, Huang CY. Prolactin protects cardiomyocytes against intermittent hypoxia-induced cell damage by the modulation of signaling pathways related to cardiac hypertrophy and proliferation. *Int J Cardiol*. 2015 Feb 15;181:255-66.
41. Hsu DK, Yang RY, Pan Z, Yu L, Salomon DR, Fung-Leung WP, Liu FT. Targeted disruption of the galectin-3 gene results in attenuated peritoneal inflammatory responses. *Am J Pathol*. 2000 Mar;156(3):1073-83.
42. Hufnagel G, Pankuweit S, Maisch B. Therapy of dilated cardiomyopathies with and without inflammation. *Med Klin (Munich)*. 1998 Apr 15;93(4):240-51.
43. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):752-62.
44. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Oct;7(10):827-40.
45. Kim H, Lee J, Hyun JW, Park JW, Joo HG, Shin T. Expression and immunohistochemical localization of galectin-3 in various mouse tissues. *Cell Biol Int*. 2007 Jul;31(7):655-62.

46. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, Bültmann B, Müller T, Lindinger A, Böhm M. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation*. 2008 Aug 5;118(6):639-48.
47. Kunes P, Holubcova Z, Kolackova M, Krejsek J. Interleukin-33, a novel member of the IL-1/IL-18 cytokine family, in cardiology and cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Dec;58(8):443-9.
48. Ky B, French B, McCloskey K, Rame JE, McIntosh E, Shahi P, Dries DL, Tang WH, Wu AH, Fang JC, Boxer R, Sweitzer NK, Levy WC, Goldberg LR, Jessup M, Cappola TP. High-sensitivity ST2 for prediction of adverse outcomes in chronic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011 Mar;4(2):180-7.
49. Landberg E, Dahlström U, Alehagen U. Serum prolactin and macroprolactin in heart failure: no relation to established laboratory or clinical parameters. *Ann Clin Biochem*. 2011 Jan;48(Pt 1):51-6.
50. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63.
51. Lin YH, Lin LY, Wu YW, Chien KL, Lee CM, Hsu RB, Chao CL, Wang SS, Hsein YC, Liao LC, Ho YL, Chen MF. The relationship between serum galectin-

- 3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. *Clin Chim Acta*. 2009 Nov;409(1-2):96-9.
52. Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, André S, Gabius HJ, Carretero OA. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Feb;296(2):H404-12.
53. Löhning M, Stroehmann A, Coyle AJ, Grogan JL, Lin S, Gutierrez-Ramos JC, Levinson D, Radbruch A, Kamradt T. T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Jun 9;95(12):6930-5.
54. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-André de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2013 Feb;102(2):103-10.
55. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010 May;99(5):323-8.
56. Maisch B, Funcker R, Alter P, Portig I, Pankuweit S. Dilated cardiomyopathy and myocarditis. Current diagnostic requirements and therapeutic possibilities. *Internist (Berl)*. 2002 Apr;43 Suppl 1:S45-6, S49-65.

57. Maisch B, Portig I, Ristic A, Hufnagel G, Pankuweit S. Definition of inflammatory cardiomyopathy (myocarditis): on the way to consensus. A status report. *Herz*. 2000 May;25(3):200-9.
58. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. 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. *Circulation*. 2006 Apr 11;113(14):1807-16.
59. Maruyama M, Matsumoto H, Fujiwara K, Noguchi J, Kitada C, Hinuma S, Onda H, Nishimura O, Fujino M, Higuchi T, Inoue K. Central administration of prolactin-releasing peptide stimulates oxytocin release in rats. *Neurosci Lett*. 1999 Dec 10;276(3):193-6.
60. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miocic S, Vatta M, Pinamonti B, Muntoni F, Caforio AL, McKenna WJ, Falaschi A, Giacca M, Camerini. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jul;34(1):181-90.
61. Michels VV, Driscoll DJ, Miller FA, Olson TM, Atkinson EJ, Olswold CL, Schaid DJ. Progression of familial and non-familial dilated cardiomyopathy: long term follow up. *Heart*. 2003 Jul;89(7):757-61.

62. Milovanovic M, Volarevic V, Radosavljevic G, Jovanovic I, Pejnovic N, Arsenijevic N, Lukic ML. IL-33/ST2 axis in inflammation and immunopathology. *Immunol Res.* 2012 Apr;52(1-2):89-99.
63. Naderi N, Bakhshandeh H, Ardeshiri M, Barzegari F, Amin A, Taghavi S, Maleki M. Hyper-Prolactinemia in Men With Idiopathic Dilated Cardiomyopathy: Does It Have any Prognostic Implications? *Res Cardiovasc Med.* 2014 Aug;3(3):e19321.
64. Noutsias M, Pankuweit S, Maisch B. Biomarkers in inflammatory and noninflammatory cardiomyopathy. *Herz.* 2009 Dec;34(8):614-23.
65. Oremus M, McKelvie R, Don-Wauchope A, Santaguida PL, Ali U, Balion C, Hill S, Booth R, Brown JA, Bustamam A, Sohel N, Raina P. A systematic review of BNP and NT-proBNP in the management of heart failure: overview and methods. *Heart Fail Rev.* 2014 Aug;19(4):413-9.
66. Osterziel KJ, Perrot A. Dilated cardiomyopathy: more genes means more phenotypes. *Eur Heart J.* 2005 Apr;26(8):751-4.
67. Ozdemir ED, Caglar GS, Akgul E, Cengiz SD, Tombak G. The association between prolactin, high-sensitivity C-reactive protein and Framingham risk score in menopause. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;78(2):119-23.
68. Palmer G, Lipsky BP, Smithgall MD, Meininger D, Siu S, Talabot-Ayer D, Gabay C, Smith DE. The IL-1 receptor accessory protein (AcP) is required for IL-33 signaling and soluble AcP enhances the ability of soluble ST2 to inhibit IL-33. *Cytokine.* 2008 Jun;42(3):358-64.

69. Pankuweit S, Moll R, Baandrup U, Portig I, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of the parvovirus B19 genome in endomyocardial biopsy specimens. *Hum Pathol.* 2003 May;34(5):497-503.
70. Pankuweit S, Portig I, Eckhardt H, Crombach M, Hufnagel G, Maisch B. Prevalence of viral genome in endomyocardial biopsies from patients with inflammatory heart muscle disease. *Herz.* 2000 May;25(3):221-6
71. Pankuweit S, Richter A, Ruppert V, Maisch B. Familial predisposition and microbial etiology in dilated cardiomyopathy. *Herz.* 2009 Mar;34(2):110-6.
72. Parissis JT, Farmakis D, Fountoulaki K, Rigas A, Nikolaou M, Paraskevaïdis IA, Bistola V, Venetsanou K, Ikonomidis I, Anastasiou-Nana M, Kremastinos DT, Filippatos G. Clinical and neurohormonal correlates and prognostic value of serum prolactin levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2013 Oct;15(10):1122-30.
73. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 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. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975.
74. Portig I, Wilke A, Freyland M, Wolf MJ, Richter A, Ruppert V, Pankuweit S, Maisch B. Familial inflammatory dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2006 Dec;8(8):816-25.

75. Pressler SJ. Women With Heart Failure Are Disproportionately Studied as Compared With Prevalence: A Review of Published Studies from 2013. *J Cardiovasc Nurs.* 2016 Jan-Feb;31(1):84-8.
76. Product Datasheet. Quantikine ELISA Human Galectin-3 Immunoassay. Catalog Number DGAL30.
77. Product Datasheet. Quantikine ELISA Human Prolactin Immunoassay. Catalog Number DPRL00.
78. Product Datasheet. Quantikine ELISA Human ST2/IL-1 R4 Immunoassay. Catalog Number DST200.
79. Rabinovich GA, Liu FT, Hirashima M, Anderson A. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. *Scand J Immunol.* 2007 Aug-Sep;66(2-3):143-58.
80. Rapezzi C, Arbustini E, Caforio AL, Charron P, Gimeno-Blanes J, Heliö T, Linhart A, Mogensen J, Pinto Y, Ristic A, Seggewiss H, Sinagra G, Tavazzi L, Elliott PM. 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. *Eur Heart J.* 2013 May;34(19):1448-58.
81. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Oct 28;52(18):1458-65.
82. Report of the WHO/ISFC task force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Br Heart J.* 1980 Dec;44(6):672-3.

83. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):841-2.
84. Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. The preparation, identification and assay of prolactin - a hormone of the anterior pituitary. *Am J Physiol* 1933 Apr; 105:191–216.
85. Righi A, Jin L, Zhang S, Stilling G, Scheithauer BW, Kovacs K, Lloyd RV. Identification and consequences of galectin-3 expression in pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Sep 15;326(1-2):8-14.
86. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*. 2007 Jun;117(6):1538-49.
87. Schmidt-Gollwitzer M, Saxena BB. Radioimmunoassay of human prolactin (PRL). *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1975 Oct;80(2):262-74.
88. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, Zurawski G, Moshrefi M, Qin J, Li X, Gorman DM, Bazan JF, Kastelein RA. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005 Nov;23(5):479-90.
89. Sesti-Costa R, Silva GK, Proença-Módena JL, Carlos D, Silva ML, Alves-Filho JC, Arruda E, Liew FY, Silva JS. The IL-33/ST2 pathway controls coxsackievirus B5-induced experimental pancreatitis. *J Immunol*. 2013 Jul 1;191(1):283-92.

90. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010 Aug;12(8):826-32.
91. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, André S, Crijns HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004 Nov 9;110(19):3121-8.
92. Shimpo M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, Lee RT. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004 May 11;109(18):2186-90.
93. Sinha YN. Prolactin variants. *Trends Endocrinol Metab.* 1992 Apr;3(3):100-6.
94. Sisakian H. Cardiomyopathies: Evolution of pathogenesis concepts and potential for new therapies. *World J Cardiol.* 2014 Jun 26; 6(6): 478–494.
95. Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, Libhaber E, Smedema JP, Becker A, McMurray J, Yamac H, Labidi S, Struman I, Hilfiker-Kleiner D. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy: a proof-of-concept pilot study. *Circulation.* 2010 Apr 6;121(13):1465-73.
96. Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol.* 2008 Nov 1;181(9):5981-9.

97. Taylor MR, Carniel E, Mestroni L. Cardiomyopathy, familial dilated. *Orphanet J Rare Dis.* 2006 Jul 13;1:27.
98. Tominaga S. A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett.* 1989 Dec 4;258(2):301-4.
99. Ueland T, Aukrust P, Broch K, Aakhus S, Skårdal R, Muntendam P, Gullestad L. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. *Int J Cardiol.* 2011 Aug 4;150(3):361-4.
100. Vanderheyden M, Goethals M, Verstreken S, De Bruyne B, Muller K, Van Schuerbeeck E, Bartunek J. Wall stress modulates brain natriuretic peptide production in pressure overload cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2004 Dec 21;44(12):2349-54.
101. Vergaro G, Del Franco A, Giannoni A, Prontera C, Ripoli A, Barison A, Masci PG, Aquaro GD, Cohen Solal A, Padeletti L, Passino C, Emdin M. Galectin-3 and myocardial fibrosis in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2015 Feb 10;184C:96-100.
102. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, Coglianese E, McCabe EL, Cheng S, Ho JE, Fradley MG, Ghorbani A, Xanthakis V, Kempf T, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS, Januzzi JL. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2012 Sep 25;126(13):1596-604.
103. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, Rouleau JL, Lee RT. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation.* 2002 Dec 3;106(23):2961-6.

104. Werenskiold AK, Hoffmann S, Klemenz R. Induction of a mitogen-responsive gene after expression of the Ha-ras oncogene in NIH 3T3 fibroblasts. *Mol Cell Biol.* 1989 Nov;9(11):5207-14.
105. Wojnicz R, Nowalany-Kozielska E, Wojciechowska C, Glanowska G, Wilczewski P, Niklewski T, Zembala M, Polonski L, Rozek MM, Wodniecki J. Randomized, placebo-controlled study for immunosuppressive treatment of inflammatory dilated cardiomyopathy: two-year follow-up results. *Circulation.* 2001 Jul 3;104(1):39-45.
106. Wojtczak-Soska K, Pietrucha T, Sakowicz A, Lelonek M. Soluble ST2 protein in chronic heart failure is independent of traditional factors. *Arch Med Sci.* 2013 Feb 21;9(1):21-6.
107. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *Circulation.* 2013 Oct 15;128(16):e240-327.
108. Zhang R, Zhang Y, Zhang J, An T, Huang Y, Guo X, Januzzi JL, Cappola TP, Yin S, Wang Y, Zhou Q, Zou C, Ji S, Lv R. The prognostic value of plasma soluble ST2 in hospitalized Chinese patients with heart failure. *PLoS One.* 2014 Oct 27;9(10):e110976.

11. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren:

Adamkiewicz, Baumann, Becker, Bette, Braun, Brehm, Bücking, Cetin, Czubayko, Daniel, Daut, Decher, del Rey, Dodel, Eberhart, Eickmann, Eisoldt, Feuser, Fritz, Gress, Grundmann, Hertl, Hildebrandt, Höffken, Homberg, Hoyer, Kann, Kinscherf, Kircher, Köhler, König, Kühnert, Leonhardt, Lill, Lohoff, Lüsebrink, Maier, Meissner, Moll, Morin, Mueller, Mutters, Neubauer, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Opitz, Pankuweit, Plant, Preisig-Müller, Reese, Renz, Roelcke, Rost, Ruchholtz, Schäfer, Schieffer, Schratt, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Steinfeldt, Steiniger, Stuck, Timmesfeld, Vassiliou, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Westermann, Wilhelm, Wrocklage, Wulf und Zemlin.

12. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Sabine Pankuweit für die außergewöhnlich gute Betreuung und für die Bereitstellung des Themas.

Auch Herrn Prof. Dr. Bernhard Schieffer, der als Leiter der Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin des Universitätsklinikums Gießen und Marburg am Standort Marburg diese Doktorarbeit in seiner Abteilung ermöglicht hat, möchte ich danken.

Zudem danke ich den Mitarbeitern des unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Pankuweit stehenden Molekular-Kardiologischen Labors III Frau A. Böckler, Frau H. Eckhardt und Frau K. Weiß für die nette und hilfsbereite Unterstützung bei der Bestimmung der Biomarker-Konzentrationen.

Frau Hanna Daniel aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie möchte ich für Ihre große Hilfe bei der Auswertung herzlich danken.

Des Weiteren danke ich allen Patienten, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben.

Nicht zuletzt gilt mein Dank meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin und damit auch die Anfertigung dieser Arbeit ermöglicht haben.