

Aus der Klinik für Innere Medizin III  
mit den Schwerpunkten Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin  
(Direktor Prof. Dr. med. Derk Frank)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

## **Klinische Relevanz des H<sub>2</sub>FpEF-Scores in Patienten mit Dilatativer Kardiomyopathie**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde der Medizin  
Der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

**Lara Lorenzen**

aus Steinheim

Kiel 2023

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Norbert Frey, Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie, Medizinische Klinik/Innere III, Universitätsklinikum Heidelberg

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Inga Voges, Klinik für angeborene Herzfehler und Kinderkardiologie, UKSH Kiel

Tag der mündlichen Prüfung: 03.06.2024

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 31.01.2024

gez.: PD Dr. med. Martina Spehlmann, Klinik für Innere Medizin III mit den Schwerpunkten  
Kardiologie und Internistische Intensivmedizin, UKSH Kiel

(Vorsitzende der Prüfungskommission)

# Inhalt

<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>Anhangsverzeichnis.....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>8</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Kardiomyopathien.....	1
1.2 Dilatative Kardiomyopathie .....	2
1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie .....	3
1.2.2 Symptome .....	5
1.2.3 Körperliche Untersuchung .....	5
1.2.4 Diagnostik .....	5
1.2.5 Therapie.....	7
1.3 Herzinsuffizienz .....	9
1.3.1 Definition Herzinsuffizienz.....	9
1.3.2 Epidemiologie und Ätiologie .....	10
1.3.3 Pathophysiologie der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz.....	11
1.3.4 Aktuelle Therapie der Herzinsuffizienz .....	13
1.4 Der H <sub>2</sub> FpEF-Score .....	14
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>18</b>
<b>3 Materialien und Methoden.....</b>	<b>19</b>
3.1 Patientenkollektiv und retrospektive Datenerfassung.....	19
3.1.1 Datenbankerstellung.....	19
3.1.2 Codierung in der Datenbank .....	20
3.1.3 Aufbau der Datenbank .....	20
3.2 Statistische Methoden .....	28
3.2.1 Datenqualität .....	28
3.2.2 Deskriptive Statistik .....	28
3.2.3 Korrelationen.....	28
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>29</b>
4.1 Deskriptive Ergebnisse.....	29
4.1.1 Alter, Geschlecht, Bodymaßindex .....	29
4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	29
4.1.3 Herzinsuffizienz .....	29
4.1.4 Nierenfunktion .....	30
4.1.5 Nebendiagnosen .....	31
4.1.6 Medikamente.....	31
4.1.7 Nachverfolgung.....	31
4.2 Der H <sub>2</sub> FpEF-Score in der DCM-Kohorte .....	33

4.3 Analysen.....	33
4.3.1 Korrelationsanalyse der Einzelfaktoren des H <sub>2</sub> FpEF-Scores.....	33
4.3.2 Korrelationsanalysen klinischer Parameter mit dem H <sub>2</sub> FpEF-Score .....	35
4.3.3 Korrelation des H <sub>2</sub> FpEF-Scores mit klinischen Parametern der Nachverfolgung.....	39
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>41</b>
5.1 Analyse der Einzel-Faktoren des H <sub>2</sub> FpEF-Scores .....	41
5.2 H <sub>2</sub> FpEF-Score unabhängige Charakteristika .....	41
5.2.1 Mortalität.....	41
5.2.2 NYHA-Klassen .....	42
5.2.3 LVEF.....	42
5.2.4 NT-proBNP als Biomarker der Herzinsuffizienz korreliert signifikant mit dem H <sub>2</sub> FPEF-Score.	42
5.3 H <sub>2</sub> FpEF-Score und DCM .....	44
5.4 Klinische Relevanz des H <sub>2</sub> FpEF-Scores bei DCM .....	44
<b>6 Limitation.....</b>	<b>46</b>
<b>7 Zusammenfassung.....</b>	<b>47</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>48</b>
<b>9 Tabellarischer Anhang .....</b>	<b>58</b>
<b>10 Veröffentlichungen.....</b>	<b>66</b>

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Parameter des H <sub>2</sub> FpEF-Scores (Reddy et al. 2018) .....	15
Tabelle 2: Kodierung der Felder .....	20
Tabelle 3: Rationale Variablen.....	21

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Baseline Datenbank kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	21
Abbildung 2: Patienteninformationen Datenbank.....	22
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung des H <sub>2</sub> FpEF-Scores in der Kohorte der DCM-Patienten.....	33
Abbildung 4: Korrelation von H <sub>2</sub> FpEF-Score mit Alter und BMI .....	34
Abbildung 5: Korrelation H <sub>2</sub> FpEF-Score mit E/e' und systolischem PA-Druck .....	35
Abbildung 6: Verteilung des H <sub>2</sub> FpEF-Scores in den NYHA-Klassen.....	36
Abbildung 7: Verteilung von Belastungsdyspnoe und Ödemen in Korrelation zum H <sub>2</sub> FpEF-Score ....	36
Abbildung 8: Korrelation von H <sub>2</sub> FpEF-Score und LVEF-Stadien sowie LVEF in % .....	37
Abbildung 9: NT-proBNP in Abhängigkeit zum H <sub>2</sub> FpEF-Score .....	38
Abbildung 10: Verteilung H <sub>2</sub> FpEF-Score und verschriebene Schleifendiuretika .....	39

## Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Felddefinition Geschlecht.....	58
Anhang 2: Felddefinition NYHA-Klassen.....	58
Anhang 3: Felddefinitionen Nikotinkonsum.....	58
Anhang 4: Felddefinitionen KHK .....	58
Anhang 5: Stadien der Niereninsuffizienz .....	59
Anhang 6: Interne Kodierung aus Text-Befunden der LVEF aus der Echokardiographie am UKSH ..	59
Anhang 7: Stadieneinteilung LVEF nach ESC-Leitlinien (Lang et al. 2006).....	59
Anhang 8: Geschlecht (n = 35/135) .....	59
Anhang 9: Alter, BMI, Körpergewicht, Körpergröße (n = 135/135).....	60
Anhang 10: Kardiovaskuläre Risikofaktoren (n = 135/135).....	60
Anhang 11: NYHA-Klassen (n = 116/135) .....	60
Anhang 12: Klinische Symptome der Herzinsuffizienz.....	61
Anhang 13: LVEF-Stadien Einteilung (n = 135/135) .....	61
Anhang 14: Klinische Chemie und kardiale Biomarker .....	61
Anhang 15: Koronarangiographie (n = 129/135).....	62
Anhang 16: Echokardiographische Parameter .....	62
Anhang 17: Kardiale Implantate .....	62
Anhang 18: Stadien der Niereninsuffizienz (n = 135/135) .....	63
Anhang 19: Ausgewählte Begleiterkrankungen.....	63
Anhang 20: Medikamentöse Therapie (n = 135/135) .....	64
Anhang 21: Nachverfolgung, Status (n = 110/135) .....	64
Anhang 22: Nachverfolgung, Körperliches Befinden (n = 96/135).....	65
Anhang 23: Nachverfolgung, NYHA-Klassen (n = 93/135) .....	65

## Abkürzungsverzeichnis

ACC/AHA	American College of Cardiology/American-Heart-Association
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACM	Arrhythmogene Kardiomyopathie
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARCM	Arrhythmogene Kardiomyopathie
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
AT <sub>1</sub>	Angiotensin 1
BMI	Body-Mass-Index
BNP	Brain natriuretic peptide
CCM	Kardiale Kontraktilitätsmodulation
CHARM	Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity
CRT	Kardiale Resynchronisations-Therapie
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DZHK	Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung
EF	Ejektions-Fraktion
EKG	Elektrokardiographie
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GWTG	Get with the guidelines program
HCM	Hypertrophe Kardiomyopathie
HFpEF	Heart failure with reduced ejection fraction
HFrEF	Heart failure with preserved ejection fraction
H2FpEF	Heavy, Hypertensive, Atrial Fibrillation, Pulmonary Hypertension, Elder, Filling pressure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Human Leucocyte Antigen
HOCM	Hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie
ICD	Implantable-Cardioverter-Defibrillator
I-PRESERVE	Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study
KDIGO	Kidney Diseases-Improving Global Outcomes
KHK	Koronare Herzkrankheit
LGE	Gadolinium Spätanreicherung
LV	Linker Ventrikel

LVEF	Linksventrikulärer Ejektionsfraktion
LVOT	Linksventrikuläre Ausflusstrakt
NKCM	Nicht-klassifizierbare Kardiomyopathie
NT-proBNP	N-terminales pro Brain-Type-Natriuretic-Peptid
NYHA	New-York-Heart-Association
OPTIMIZE-HF	Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure
PA-Druck	Pulmonalarterieller Druck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
RCM	Restriktive Kardiomyopathie
SENIORS	Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure
SGLT2-Inhibitoren	Sodium-glucose linked transporter 2- Inhibitoren
SOP	Standard Operating Procedures
SYNTAX	Synergy between Percutaneous Coronary Intervention
TOPCAT	Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist
TORCH	Translational Registry for Cardiomyopathies
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
WHO/ISFC	World Health Organisation/International Society and Federation of Cardiology

# 1. Einleitung

## 1.1 Kardiomyopathien

Die Einteilung der Kardiomyopathien wurde im Verlauf der letzten Jahrzehnte mehrfach modifiziert und verändert. In einer der ersten Konsensuskonferenzen durch die World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology (WHO/ISFC) Task Force von 1996 erfolgte die Einteilung der Kardiomyopathien anhand morphologischer und phänotypischer Charakteristika (Richardson et al. 1996).

Primäre Kardiomyopathien eines Phänotyps werden definiert als Herzmuskelerkrankung unbekannter Ursache und sekundäre Kardiomyopathien als Herzmuskelerkrankung bekannter Ursache (Kaski und Elliott 2007). 2006 erfolgte die Überarbeitung der Leitlinien durch die American Heart Association (AHA), die Kardiomyopathien nach klinischen und genetischen Kriterien einteilt. Hinzu kommt eine neue Definition der primären und der sekundären Genese: Nach dieser Definition sind primäre Kardiomyopathien eigenständige (primäre) Erkrankungen des Herzmuskels, wohingegen sekundäre Kardiomyopathien als Folge verschiedener Systemerkrankungen unter (sekundärer) Beteiligung des Herzmuskels definiert werden (Maron et al. 2006). Die European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Myocardial and Precardial Diseases präsentierte eine klinisch orientierte Überarbeitung der bisherigen Leitlinien, welche die Kardiomyopathien nach der ventrikulären Funktion sowie der Morphologie klassifiziert (Elliott et al. 2008; Dieding 2016). Alle Kardiomyopathien sind definiert als eine Erkrankung des Herzmuskels mit struktureller und funktioneller Einschränkung unter Ausschluss anderer Ursachen, u.a. einer koronaren Herzerkrankung (KHK), arteriellen Erkrankungen, Bluthochdruck, Klappenvitien und kongenitalen Herzerkrankungen (McNally und Mestroni 2017). Die Folge ist eine Einschränkung der kardialen Funktion. Die Ursachen können primärer (genetischer) als auch sekundärer (u.a. toxischer, viral) Genese sein. Laut dieser aktuellen Klassifikation werden die Kardiomyopathien in vier zentrale Untergruppen und in eine weitere, nicht-klassifizierbare Gruppe der Kardiomyopathie eingeteilt.

- Der häufigste Phänotyp der Kardiomyopathien ist die dilatative Kardiomyopathie (DCM). Gekennzeichnet ist sie durch eine linksventrikuläre Dilatation in Verbindung mit einer Einschränkung der linksventrikulären Funktion, ohne dass sekundäre Ursachen, beispielsweise Vitien oder eine koronare Herzerkrankung, für das Ausmaß der Funktionseinschränkung verantwortlich sind (Hershberger und Morales 2018, Haßfeld 2004). Die Genese ist vielfältig und kann sowohl idiopathischer, familiär-genetischer, infektiöser, toxischer oder autoimmuner Ätiologie sein. Histologisch findet sich ein heterogenes Bild.

- Bei der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) findet sich typischerweise und namensgebend eine pathologische Hypertrophie des linken Ventrikels, häufig unter Einbeziehung des Kammerseptums und einer daraus entstehenden verminderten diastolischen Dehnbarkeit (Hershberger und Morales 2018). Dabei ist das Volumen des linken Ventrikels jedoch normal oder nur leicht vermindert. Histologisch lassen sich hypertrophierte Kardiomyozyten nachweisen (Davies und McKenna 1995). Die linksventrikuläre Hypertrophie kann zusätzlich eine (dynamische) Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) generieren. In vielen Fällen ist der plötzliche Herztod unter jüngeren Patienten durch die HCM bedingt. (Maron und Maron 2013).
- Bei der restriktiven Kardiomyopathie (RCM) ist eine ausgeprägte diastolische Dysfunktion mit konsekutiv dilatierten Atrien und pulmonalem Hypertonus typisch. Ursache ist eine Vermehrung des ventrikulären Bindegewebes (Wachter und Pieske 2005; Kushwaha et al. 1997). Die RCM ist in Europa sehr selten.
- Die arrhythmogene Kardiomyopathie (ACM) betrifft vor allem junge Erwachsene. Aufgrund einer primär genetischen Ätiologie kommt es zur Umwandlung des Herzmuskels in Binde- und Fettgewebe. Besonders betroffen ist hier der rechte Ventrikel mit konsekutiver Dilatation (Sen-Chowdhry et al. 2010). Häufig wird diese Erkrankungsform von malignen, ventrikulären Arrhythmien begleitet (Basso et al. 1996). Charakteristischerweise kann sich in der Elektrokardiographie (EKG) eine Epsilonwelle darstellen (Platonov et al. 2016).
- Die Gruppe der nicht-klassifizierbaren Kardiomyopathien (NKCM) fasst alle Kardiomyopathien zusammen, die keiner der vier vorangehenden Definitionen zugeordnet werden können. Beispiele sind die akut auftretende, häufig reversible Tako-Tsubo-Kardiomyopathie oder die Non-compaction-Kardiomyopathie, welche sich durch eine Störung der Morphologie im linken Ventrikel auszeichnet (Elliott et al. 2008).

## 1.2 Dilatative Kardiomyopathie

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) stellt mit einem Anteil von 60 % die häufigste Form der Kardiomyopathie in Deutschland dar (Bowles et al. 1996). Abzugrenzen ist die hypokinetisch nicht-dilatierte Kardiomyopathie, die auch als Vorstufe zum Vollbild der DCM angesehen wird. Eine Einschränkung der linksventrikulären Funktion durch eine koronare Herzerkrankung oder abnormale Füllungsdrücke muss zur Diagnosestellung ausgeschlossen werden (Pinto et al. 2016).

Die DCM ist die dritthäufigste Ursache der Herzinsuffizienz und eine der häufigsten Ursachen des plötzlichen Herztodes im höheren Alter. Des Weiteren gehört sie neben der koronaren Herzerkrankung zu einer der Hauptindikationen für eine Herztransplantation (Rossano et al. 2016).

Definiert ist die DCM durch eine eingeschränkte Ejektions-Fraktion (EF) <50 % und eine linksventrikuläre enddiastolische Diametererweiterung bei Ausschluss anderer Herzerkrankungen. Gemessen wird die eingeschränkte Pumpfunktion durch zwei unabhängige bildgebende Verfahren oder zwei verschiedene Messungen, ermittelt mit derselben Methode. Die Erweiterung des linken Ventrikels wird über das linksventrikuläre enddiastolische Volumen oder den linksventrikulären Diameter definiert und muss mindestens zwei Standartabweichungen unter Berücksichtigung der Körperoberfläche (nach Alter oder Geschlecht) betragen (McMurray et al. 2012; McDonagh et al. 2021). Klinisch relevant wird die DCM meist in der vierten bis sechsten Lebensdekade, jedoch können auch jüngere Patienten betroffen sein (Kasper et al. 1994). Leitsymptome der DCM sind Zeichen der systolischen Herzinsuffizienz wie Ruhe- und Belastungsdyspnoe, Abgeschlagenheit, Leistungsschwäche, periphere Ödeme und Anasarka. Auch Synkopen treten auf. Das Risiko maligne Herzrhythmusstörungen zu entwickeln und an einem plötzlichen Herztod zu versterben ist bei den Patienten vergleichsweise hoch. Die Mortalität der idiopathischen DCM wird in der frühen Literatur mit bis zu 66 % in zwei Jahren angegeben (Fuster et al. 1981). Mit heutiger moderner pharmakologischer, interventioneller, kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) und implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD)-Therapie zeigt sich ein Rückgang der Mortalität auf 20 % in fünf Jahren und 35 % in zehn Jahren (Castelli et al. 2013; Matsumura et al. 2006).

### **1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie**

Die Prävalenz liegt zwischen 1:250 bis 1:500 und stellt damit die häufigste Kardiomyopathie dar (Seferović et al. 2019). Das Verhältnis von Männern und Frauen beträgt 2:1. Die Ätiologie der DCM ist sehr heterogen und umfasst idiopathische, infektiöse autoimmunologische, alkoholtoxische sowie familiär-hereditärere Genese (Dec und Fuster 1994; Caforio 1994; Kühl et al. 1996; Burch und DePasquale 1969; McNally und Mestroni 2017).

#### **1.2.1.1 Familiäre Genese**

Bei 20-30 % der DCM-Patienten ist die Erkrankung auf familiäre Genvarianten zurückzuführen (Bowles et al. 1996). Eine familiäre Häufung ist dann anzunehmen, wenn:

- $\geq 2$  Familienmitglieder die oben genannten Voraussetzungen erfüllen
- ein Verwandter des DCM erkrankten Mitglieds im Alter von < 35 Jahren an einem plötzlichen Tod verstirbt (Mestroni et al. 1999)

Überwiegend sind Gene, die kardiomyozytäre Proteine codieren, betroffen. Durch genetische Analyseverfahren wurden 16 verschiedene Gene als Auslöser identifiziert (Schönberger et al. 2004). Überwiegend handelt es sich um einen autosomal dominanten Erbgang mit inkompletter und

altersabhängiger Penetranz (Keeling et al. 1995; Mestroni et al. 1999). In 30-40 % der vererbten Formen wurden bereits die veränderten Gene identifiziert (Akinrinade et al. 2015; Lakdawala et al. 2012). Varianten in folgenden Genen sind am häufigsten mit der DCM assoziiert: Lamin A (LMNA), Desmin (DES), RNA-Motiv bindendes Protein 20 (RBM20), Titin (TTN), Beta-Myosin-Schwerkette (MYH7) und Phospholamban (PLN) (Roberts et al. 2015; Herman et al. 2012; Akinrinade et al. 2015; Haas et al. 2015). Seltener ist der Erbgang autosomal rezessiv, mitochondrial oder x-chromosomal (Murphy et al. 2004; Zaragoza et al. 2011; Towbin et al. 1993). Letzteren betrifft meist das Dystrophin-Gen. Bekannte Beispiele hierfür sind die Skelettmuskeldystrophien vom Typ Duchenne und vom Typ Becker, die dadurch auch in vielen Fällen eine kardiale Beteiligung aufweisen (Franz et al. 2000; Towbin et al. 1993).

### **1.2.1.2 Toxische Genese**

Ätiologisch spielen Noxen und Medikamente mit 5 % eine etwas geringere Rolle. Zu einer der häufigsten DCM auslösenden Noxen gehört Alkohol (Fabrizio und Regan 1994). So gilt regelmäßiger schwerer Alkoholkonsum von mehr als 80g/d Ethanol über fünf Jahre als wichtiger ätiologischer Faktor, vor allem für sekundär entstehende linksventrikuläre Dilatation und Dysfunktion in den Industrienationen (Fauchier et al. 2000).

Des Weiteren können aber auch Medikamente wie Anthrazykline (insbesondere Doxorubicin), Barbiturate und Cyclophosphamid sowie Kokainmissbrauch Ursachen der DCM sein (Felker et al. 2000). Eine kardiotoxische Wirkung wurde auch bei Arsen, Cadmium und Kobalt nachgewiesen. Allerdings wird zusätzlich eine grundlegende genetische Suszeptibilität für eine DCM aufgrund begleitender genetischer Ursachen im Zusammenhang mit der Entwicklung einer toxischen DCM diskutiert.

### **1.2.1.3 Infektiöse Genese**

Die Myokarditis kann sowohl akut als auch chronisch verlaufen und sekundär in den Phänotyp einer dilatativen Kardiomyopathie übergehen. Diese inflammatorische DCM wird vorwiegend durch Viren verursacht. Die häufigsten viralen Erreger stellen Enteroviren und Coxsackie-B-Viren dar (Baboonian et al. 1997; Satoh et al. 1994; Grumbach et al. 1999). Weitere bekannte Erreger sind Adeno-, Epstein-Barr- und Cytomegalie-Viren, welche durch Myokardbiopsien nachgewiesen werden

### **1.2.1.4 Infiltrative Genese**

Eine Beteiligung des Myokards kann bei infiltrativen Erkrankungen, beispielsweise der Amyloidose, auftreten. Diese kann in unterschiedlichen Phänotypen resultieren: sowohl hypertrophe, restriktive als auch dilatative Kardiomyopathie sind die Folge (Kasper et al. 1994).

In etwa 20 % der Sarkiodose-Fälle kommt es zu einer (myo-)kardialen Beteiligung, die eine zentrale Therapieindikation darstellt (Lubitz et al. 2008; Kasper et al. 1994; Yazaki et al. 1998). Bei der Sarkiodose kommt es im Vergleich zur Amyloidose jedoch seltener zum kardial bedingten Tod.

### **1.2.1.5 Kollagenosen**

Die unter dem Begriff der Kollagenosen zusammengefassten Erkrankungen wie der systemische Lupus erythematoses, die Sklerodermie, die Polymyositis sowie die Polyarthritiden haben oft auch eine kardiale Beteiligung, welche in eine DCM übergehen kann (Taylor-Albert et al. 1997; Lubitz et al. 2008; Henderson et al. 1980). Bei Sklerodermie Patienten wird beispielsweise eine Fibrose des Myokards in 81 % der Fälle beschrieben (D'Angelo et al. 1969).

### **1.2.2 Symptome**

Die Symptome der DCM sind sehr variabel und präsentieren sich auch bei familiär bedingter DCM heterogen. Klinisch manifestiert sich die DCM vor allem durch die zunehmende systolische Herzinsuffizienz. Die Patienten leiden unter Leistungsschwäche, Abgeschlagenheit und Dyspnoe sowie Orthopnoe, peripheren Ödemen und Anasarka.

Außerdem gehen Rhythmusstörungen (sowohl atriale als auch ventrikuläre Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern) und thromboembolische Ereignisse (z.B. Ventrikellthrombus) mit der Erkrankung einher. Der plötzliche Herztod kann eine weitere klinische Erstmanifestation einer DCM sein.

### **1.2.3 Körperliche Untersuchung**

Das klinische Bild der DCM-Patienten ist sowohl von der Links- als auch der Rechtsherzinsuffizienz geprägt. Durch die Volumenzunahme des Herzens ist der Herzspitzenstoß verbreitert. Auskultatorisch lassen sich ein „Galopprhythmus“ und in vielen Fällen ein leiser erster Herzton vernehmen. Ein Systolikum kann bei Vorliegen einer sekundären Mitralsuffizienz am Apex des Herzens auskultiert werden. Grobblasige basale Rasselgeräusche, periphere Ödeme und Anasarka sind im Rahmen einer Dekompensation auf zunehmende Links- und/oder Rechtsherzinsuffizienz zurückzuführen.

### **1.2.4 Diagnostik**

#### **1.2.4.1 Echokardiographie**

Das diagnostische Mittel der Wahl ist die transthorakale Echokardiographie, in der auch schon in frühen Stadien DCM-Indikatoren der systolischen und der diastolischen Dysfunktion erkennbar sind. Die Zeichen der Herzinsuffizienz sind in der Echokardiographie unspezifisch. Der linke, häufig aber auch

der rechte Ventrikel sowie der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt sind in ihrem Durchmesser und Volumen vergrößert. Die linksventrikulären Wände sind in Relation zum Volumen zu dünn. In frühen Stadien der Erkrankung können auch eine asymptomatische linksventrikuläre Dilatation oder eine reduzierte linksventrikuläre Ejektions-Fraktion (LVEF) vorliegen (Mahon et al. 2005). Der Übergang von einem gesunden Herzen zu einer beginnenden DCM ist in vielen Fällen ein Kontinuum entlang eines komplexen, multifaktoriellen Phänotyps. In höheren Stadien der DCM entstehen weitere echopathologische Veränderungen. Das links- und rechtsventrikuläre Volumen erhöht sich und die LVEF nimmt ab. Schon vor einer Veränderung der LVEF lassen sich mittels Deformationsanalyse in der Echokardiographie frühe Veränderungen (longitudinale Verkürzung/ „strain imaging“ – global longitudinal strain) und Reduktionen der Funktion des linken Ventrikels detektieren. Besonders zur Differenzierung der subklinischen linksventrikulären Dysfunktion in Patienten mit Kardiomyopathien ist die Echokardiographie in den frühen Stadien aufschlussreich (Smiseth et al. 2016).

Bei der DCM tritt häufig eine begleitende Mitralklappeninsuffizienz auf. Diese ist in den meisten Fällen sekundär als Folge der Gefügedilatation der Geometrie des linken Ventrikels, insbesondere des Mitralklappenanulus und des Segelapparates mit konsekutiver Koaptationsstörung der Mitralsegel. Im Dopplerverfahren zeigt sich, dass die Bewegungen der Mital-Klappensegel bei der Öffnung beeinträchtigt sind und so eine verkürzte Öffnungszeit mit schnellerer Schließbewegung entsteht. Durch die chronische Druckerhöhung in der Diastole, aber auch durch die begleitende Mitralsuffizienz vergrößert sich der linke Vorhof. Mittels Pulsed-Wave-Doppler lässt sich das Mital-Einflusssignal während des Herzzyklus und insbesondere in der Diastole messen. Besondere Bedeutung hat in der Gewebedoppler-Echokardiographie (TDI) der als Füllungsindex bezeichnete Quotient  $E/e'$  der maximalen Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe während der früh-diastolischen Füllung in Relation zu  $e'$  als Maß der Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralklappenrings septal und lateral. Bei einem Normalbefund sollte der Quotient  $< 8$  liegen. Werte von  $E/e' > 15$  lateral und  $> 12$  septal sind echokardiographische Zeichen erhöhter kardialer Füllungsdrücke (Genger und Binder 2014).

#### **1.2.4.2 Elektrokardiographie**

Die DCM ist in vielen Fällen mit atrialen und ventrikulären Herzrhythmusstörungen, z.B. Vorhofflimmern, assoziiert. Vorhofflimmern kann tachykard oder bradykard auf den linken Ventrikel übergeleitet werden. Differentialdiagnostisch ist bei eingeschränkter LVEF unter tachykardem Vorhofflimmern von der DCM auch eine Tachymyopathie abzugrenzen. Bei der Tachymyopathie normalisiert sich die LVEF nach Rhythmuskontrolle rasch.

Durch die Veränderung der Geometrie des linken Ventrikels (LV) verlagert sich die elektrische Herzachse nach links, sodass Linkslagetypen und überdrehte Linkslagetypen zu beobachten sind.

#### **1.2.4.3 Kardiale Magnetresonanztomographie (MRT)**

Mittels kardialer MRT-Bildgebung erfolgt die umfassende nichtinvasive Charakterisierung des kardialen Gewebes. Das MRT bildet den Goldstandard für eine präzise Evaluation der Diameter und Funktion des linken und rechten Ventrikels, inklusive einer umfangreichen Gewebecharakterisierung in Hinblick auf Infiltration, Inflammation und Fibrose. In der MRT kann auch eine eventuelle begleitende Non-Kompaktierung des linken Ventrikels detailliert nachgewiesen werden. Anhand der Verteilung der Gadolinium-Spätanreicherung (LGE) als Zeichen myokardialer Fibrose können weitere Hinweise auf die Ätiologie der Kardiomyopathie erhalten werden: eine ischämische Ätiologie bedingt häufig ein sub-endokardiales oder transmurales Verteilungsmuster des LGE entlang des Versorgungsgebietes einer Koronararterie. LGE findet sich in rund der Hälfte der Patienten mit DCM (21-70 %) in der Mitte der LV-Wandabschnitte mit oder ohne Beteiligung der freien Wand des LV (Menghoum et al. 2022). Des Weiteren ist auch eine Differenzierung zwischen konstriktiver Perikarditis und restriktiver Kardiomyopathie als Differentialdiagnosen der Kardiomyopathien in dieser Bildgebung gut möglich (Di Cesare 2001).

#### **1.2.4.4 Invasive Diagnostik (Links- und Rechtsherzkatheter, Koronarangiographie)**

In der Linksherzkatheruntersuchung wird mittels angiographischer Darstellung des linken Ventrikels die reduzierte systolische Funktion sowie begleitende Vitien (Mitralsuffizienz) nachgewiesen. Eine zentrale Rolle kommt der Koronarangiographie zum Ausschluss einer ischämischen Genese (signifikante koronare Herzerkrankung (KHK)) zu. Eine KHK ist die wichtigste und häufigste Differentialdiagnose einer eingeschränkten LVEF (ischämische Kardiomyopathie).

Die invasive Hämodynamik und die Rechtsherzkatheter-Untersuchung dienen der genauen Bestimmung des Herzzeitvolumens, dem Ausschluss intrakardialer Shunts und ggf. begleitender primärer/sekundärer Erhöhungen des pulmonal-arteriellen Druckes sowie der diastolischen Dysfunktion.

Mittels der Myokardbiopsie von LV und/oder RV kann die histologische Sicherung erfolgen. Vor allem Myokarditiden, Systemerkrankungen (z.B. Amyloidose, Vaskulitiden) und andere inflammatorische Kardiomyopathien lassen sich so abgrenzen.

### **1.2.5 Therapie**

Die drei Ziele der Therapie bestehen aus: (1) Reduktion der Mortalität (2) Vermeidung wiederholter Hospitalisierungen aufgrund Verschlechterung der Herzinsuffizienz (3) Verbesserung der klinischen Symptome sowie der funktionalen Kapazität (Ambrosy et al. 2014; McDonagh et al. 2021). Patienten mit DCM und Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF (HFrEF) werden gemäß den europäischen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) mit einer Kombination aus 4 Medikamentenklassen therapiert: (1) Beta-Blocker (2) Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-

Hemmer bzw. Angiotension I ( $AT_1$ )-Rezeptor-Blocker oder besser Kombination aus Neprilysin-Inhibitor/  $AT_1$ -Rezeptor-Blocker Sacubitril/Valsartan (Entresto) (3) Mineralkortikoidrezeptor-Antagonist und (4) Sodium-glucose linked transporter 2- Inhibitoren (SGLT2-Inhibitor) (McDonagh et al. 2021). Dabei sollte die jeweilige Medikation bis zur maximal tolerierten Zieldosis aufdosiert werden. Weitere Medikamente in der Therapie der Herzinsuffizienz bei DCM sind beispielsweise Diuretika und der If-Kanal-Inhibitor Ivabradin.

Zusätzlich kommen in der Therapie der DCM auch kardiale Implantate zum Einsatz, d.h. kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD) und die kardiale Kontraktilitätsmodulation (CCM) (Hoppe und Erdmann 2011). So zeigte sich, dass vor allem Patienten mit einer LVEF <35 %, symptomatischer Dyspnoe >NYHA II und schlechter Prognose von einer ICD-Implantation profitieren (Yancy et al. 2013). Bei einer LVEF <35 % und einem Sinusrhythmus mit Linksschenkelblock gehört die Implantation eines CRTs zum heutigen Standard (Yancy et al. 2013). Besteht trotz konservativer Therapie eine refraktäre Herzinsuffizienz, sind die Implantation eines linksventrikulären Ersatzsystems (LVAD/BIVAD) und eine Herztransplantation weitere Therapieoptionen (Yancy et al. 2013).

## 1.3 Herzinsuffizienz

### 1.3.1 Definition Herzinsuffizienz

Per Definition wird bei einer Herzinsuffizienz das für den Körper notwenige Herzzeitvolumen bei normalem enddiastolischen Druck nicht mehr aufrecht gehalten (McMurray et al. 2012). In der Literatur wird die Herzinsuffizienz unterschiedlich klassifiziert. Klinisch relevant ist jedoch vor allem die Unterteilung in Rechts- bzw. Linksherzinsuffizienz. Bei der Herzinsuffizienz handelt es sich um ein heterogenes Krankheitsbild, sodass sie als ein Syndrom zu verstehen ist. Symptomatisch wird die Herzinsuffizienz durch Leistungsminderung und Dyspnoe. Patienten klagen darüber hinaus über Orthopnoe und Nykturie. Bei der körperlichen Untersuchung fallen gestaute Halsvenen, periphere Ödeme, Anasaka, Lungenödeme und ein abgeschwächtes Atemgeräusch über der Lunge durch die begleitenden Pleuraergüsse auf (Hoppe und Erdmann 2001; Paulus et al. 2007). Zeitlich gesehen wird zwischen akuter und chronischer Herzinsuffizienz unterschieden. Betrachtet man die Funktionalität des Herzens, so spricht man von Vorwärts- und Rückwärtsversagen. Die genannten Einteilungen sind jedoch im Klinikalltag meist nicht strikt voneinander abzugrenzen und gehen oft ineinander über. So ist es nicht selten, dass innerhalb kürzester Zeit aus einer chronischen eine akute Herzinsuffizienz mit dringendem Handlungsbedarf entsteht.

Die aktuelle europäische Leitlinie zur Herzinsuffizienz der European Society of Cardiology (ESC) von 2021 unterteilt die Herzinsuffizienz in drei Gruppen:

- (1) Patienten mit Zeichen der Herzinsuffizienz, welche strukturelle und/oder funktionelle Einschränkungen sowie erhöhte NT-proBNP-Werte bei einer normalen LVEF  $\geq 50\%$  haben, werden unter dem Begriff „Heart failure with preserved ejection fraction“ (HFpEF) zusammengefasst
- (2) Eine LVEF von 41 % bis 49 % ist definiert als „Heart failure with mildly reduced ejection fraction“ (HFmrEF)
- (3) Patienten mit einer signifikant reduzierten Pumpfunktion mit einer LVEF  $\leq 40\%$  gehören der Gruppe der „Heart failure with reduced ejection fraction“ (HFrEF) an

Die Leitlinien der echokardiographischen Beurteilung der HFpEF basieren auf der European Association of Cardiovascular Imaging (Lang et al. 2015). Der wichtigste echokardiographische Parameter in der Beurteilung der Funktion des Herzens ist die LVEF. Diese gibt den prozentualen Anteil des Blutes in der systolischen Phase an, welcher vom linken Ventrikel ausgeworfen und dem Organismus zur Verfügung gestellt wird (Kraft 2017). Die LVEF berechnet sich über das Schlagvolumen, dividiert durch das linksventrikuläre enddiastolische Volumen. Bei der systolischen Herzinsuffizienz ist die LVEF immer reduziert, wohin gegen bei diastolischer Herzinsuffizienz vor allem Funktionseinschränkungen des rechten Ventrikels ursächlich sind und daher die LVEF normal

sein kann. Weitere Ursachen sind eine Mitralklappeninsuffizienz, arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathien oder Klappenvitien (Arrigo et al. 2019).

Die Diagnose der HFpEF gestaltete sich aufgrund unterschiedlicher Definitionen in der Vergangenheit schwierig, sodass verschiedene Verfahren und Scores entwickelt wurden, die Diagnosestellung der HFpEF zu vereinfachen. Nach aktuellen Empfehlungen müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- (1) Symptome der Herzinsuffizienz
- (2) eine LVEF > 50 %
- (3) nachgewiesene strukturelle und/oder funktionelle Veränderungen mit linksventrikulärer diastolischer Dysfunktion bzw. erhöhtem linksventrikulären Füllungsdruck (McDonagh et al. 2021)

Weitere Faktoren wie die Größe des linken Atriums (LA-Volumen Index > 32 ml/m<sup>2</sup>), die Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe ( $E > 90 \text{ cm/s}$ ) sowie die septale Flussgeschwindigkeit ( $e' < 9 \text{ cm/s}$ ) und erhöhte NTpro-BNP-Werte tragen in unterschiedlichen Arbeiten zur Diagnosestellung der HFpEF bei. Das Verhältnis  $E/e'$  kann dabei zur Berechnung der Mortalität kardiovaskulärer Erkrankungen herangezogen werden (Playford et al. 2021). Ein erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck wird invasiv mittels Rechtsherzkatheter durch den pulmonalkapillären Verschlussdruck > 12 mmHg oder im Linksherzkatheter mittels linksventrikulärem enddiastolischen Füllungsdruck > 16 mmHg bestimmt. Außerdem sollten funktionale Tests wie Belastungsuntersuchungen zur Differenzierung der Dyspnoe sowie zur Bestätigung der verminderten Belastbarkeit durchgeführt werden. Bisher gibt es noch keinen einheitlichen Algorithmus um eine HFpEF direkt zu diagnostizieren (McDonagh et al. 2021).

### **1.3.2 Epidemiologie und Ätiologie**

Derzeit beträgt die Inzidenz der Herzinsuffizienz in Europa und den Industrienationen 3/1000 (bis 5/1000 bei Erwachsenen) (Brouwers et al. 2013). Betrachtet man die Patienten > 45 Jahre, so verdoppelt sich die Rate an Neuerkrankungen alle zehn Jahre. Sie stellt in Deutschland die häufigste Todesursache dar. Somit waren gut ein Drittel (34 %) der Todesfälle im Jahr 2020 auf eine Herzinsuffizienz zurückzuführen (Statistisches Bundesamt 2020). Nach neusten Studien leiden 60 % an einer HFrEF, 24 % an einer HFmEF und 16 % an einer HFpEF (Chioncel et al. 2017). Herzinsuffizienz wurde in den letzten zehn Jahren als der häufigste Grund der Hospitalisierung aufgeführt. Die Mortalitätsraten der HFpEF liegen nur geringfügig unter denen der HFrEF (Tsao et al. 2018). Bezugnehmend auf das steigende Alter unserer Bevölkerung ist anzunehmen, dass die Rate der stationären Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz weiter ansteigen wird. Auch die damit verbundenen Kosten für das deutsche Gesundheitssystem werden sich erhöhen.

Patienten mit HFpEF sind wesentlich älter und der Anteil der weiblichen Patienten ist höher (Lam et al. 2011). HFpEF-Patienten leiden weniger häufig an einer KHK, dafür sind folgende Faktoren von stärkerer Relevanz: Arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern und Adipositas (Owan et al. 2006; Martínez-Braña et al. 2015; Ho et al. 2012). Des Weiteren ist der Anteil an extrakardialen Komorbiditäten wie chronischer Niereninsuffizienz oder Anämie unter HFpEF-Patienten höher (Lam et al. 2011). Neben der KHK können auch Kardiomyopathien wie die DCM, Noxen, übermäßiger Alkoholkonsum, Chemotherapeutika und inflammatorische Prozesse Auslöser einer HFrEF sein.

Patienten mit HFmEF zeigen mehr Gemeinsamkeiten mit HFrEF Patienten als mit solchen, die an einer HFpEF erkrankt sind. So sind HFmEF Patienten eher jünger, männlich und haben häufiger eine KHK. Weniger häufig haben sie Vorhofflimmern und andere nicht kardiale Komorbiditäten (z.B. Adipositas, Alkoholkonsum, Rauchen, Diabetes mellitus, Dyslipidämie) (Koh et al. 2017; McDonagh et al. 2021).

### **1.3.3 Pathophysiologie der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz**

#### **1.3.3.1 Systolische Herzinsuffizienz: Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektions Fraktion (HFrEF)**

Die pathophysiologischen Unterschiede der Herzinsuffizienz-Typen lassen sich zunächst in die zwei zeitlichen Phasen der Herzaktion einteilen. Herzinsuffizienzen mit reduzierter LVEF zeigen funktionelle Veränderungen in der Systole. Herzinsuffizienzen mit erhaltener LVEF sind durch Veränderungen in der Diastole charakterisiert.

Bei der systolischen Herzinsuffizienz (HFrEF) ist die Kontraktionsfähigkeit der Systole des Herzens beeinträchtigt und damit das Schlagvolumen reduziert. Die Unfähigkeit der vollen Kontraktion ist auf unterschiedliche myokardiale Schädigungsprozesse (z.B. KHK, Myokardinfarkt, Myokarditis) zurückzuführen. Ein Drittel der systolischen Herzinsuffizienzen lässt sich mit einer KHK in Verbindung bringen. Arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus sind sowohl für eine HFpEF als auch für eine HFrEF ursächlich (McMurray 2010). Aufgrund von Gewebsschädigung, beispielsweise nach einem Myokardinfarkt, findet ein Remodeling-Prozess vor allem im linken Ventrikel statt. Die ursprüngliche Funktion der Myozyten und der extrazellulären Matrix kann jedoch auch durch die Reparaturvorhänge meist nicht vollständig wiederhergestellt werden. Des Weiteren werden vermehrt Zytokine produziert und inflammatorische Zellen wandern in das Gewebe. Zeichen des Funktionsverlustes sind die Dilatation des Ventrikels und die Abnahme der Kontraktionskraft. Bleibt eine Therapie der systolischen Dysfunktion aus oder verstärkt sich diese, beispielsweise durch weitere Myokardinfarkte, wird das Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems aktiviert (Abrahamsson et al. 2009; Francis et al. 1984; McMurray 2010). Folgen sind pathologische kardiale Umbauprozesse („Remodeling“), die zu einer zunehmenden Herzinsuffizienz führen

### **1.3.3.2 Diastolische Herzinsuffizienz: Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektions Fraktion (HFpEF)**

Die HFpEF ist charakterisiert durch eine Funktionsstörung in der diastolischen Phase des Herzens. Physiologisch ist die Diastole ein Zusammenspiel zweier Funktionsabläufe: der aktiven Relaxation und der passiven Dehnung (bzw. der Steifigkeit) des linken Ventrikels. Jedes dieser Elemente kann bei gestörtem Ablauf zu einer diastolischen Funktionseinschränkung führen, sodass sich der Ventrikel in der Diastole nicht vollständig entspannen kann und die diastolische Füllung des Ventrikels behindert ist (Zile et al. 2004; Soufer et al. 1985). Dies führt dazu, dass der adaptierte Anstieg des Schlagvolumens bei ansteigendem Herzzeitvolumen ausbleibt. Der Druck im linken Ventrikel steigt bei gleichbleibender LVEF und gleichbleibendem end-systolischen Volumen Index an (Kitzman et al. 1991). Die verlängerte Relaxation ist auf einen erhöhten Widerstand, welcher strukturell oder funktionell bedingt sein kann, zurückzuführen. Als strukturelle Ursachen gelten intrakardiale (Fibrose z.B. im Rahmen einer pathologischen Infiltration wie bei der Amyloidose) und extrakardiale (konstriktive Perikarditis) Veränderungen. Ein wichtiger Bestandteil der Diastole ist die aktive Relaxation der Ventrikel, welche durch einen Energie verbrauchenden Prozess, den Transport von Kalzium-Ionen, herbeigeführt wird (Grossman 1991). Es zeigt sich eine Verlangsamung der früh-diastolischen Füllungsrate (Rihal et al. 1994). Die Folge ist eine schnellere spät-diastolische Füllungsrate durch eine stärkere atriale Kontraktion. Durch langfristige Volumen- und Druckbelastung entwickelt sich eine Hypertrophie und mit begleitenden Umbauprozessen (pathologisches Remodelling) eine Störung der regelrechten Relaxation (Cuocolo et al. 1990). Zusammenfassend wurde die HFpEF zunächst durch eine verlängerte Relaxationszeit des Ventrikels und eine veränderte Einflussgeschwindigkeit des Blutes in der Diastole definiert. Heute ist das Hauptmerkmal die erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion (Lam und Solomon 2014).

### **1.3.3.3 Koinzidenz systolischer und systolisch/diastolischer Funktionseinschränkung**

Bei ca. 40 % der Patienten mit Herzinsuffizienz liegt der auslösende Faktor der klinischen Symptome in der Diastole (Soufer et al. 1985). Die diastolische Dysfunktion im Rahmen der systolischen Herzinsuffizienz bei strukturellen Herzerkrankungen und Kardiomyopathien wird zurzeit intensiv diskutiert. DCM-Patienten mit niedriger EF und diastolischen Dysfunktion haben die schlechteste Prognose (Weintraub et al. 2017). Des Weiteren haben Patienten mit diastolischer Dysfunktion unabhängig von der linksventrikulären Pumpfunktion ein höheres Risiko für einen rhythmogenen bedingten Tod (Pezawas et al. 2020). Die linksventrikuläre Dehnung konnte bei allen Kardiomyopathien als ein Risikofaktor für kardiale Ereignisse gesehen werden (Yokoi et al. 2019). Viele Studien zeigen, dass auch bei DCM-Patienten eine diastolische Dysfunktion vorliegt, somit könnte die Evaluation einer diastolischen Dysfunktion bei beispielsweise DCM-Patienten zur Verbesserung des Verständnisses der Pathogenese, der Therapie und des Managements der Patienten beitragen (Kashyap et al. 2014).

#### **1.3.4 Aktuelle Therapie der Herzinsuffizienz**

Die ESC hat für die Therapie der HFpEF, HFmrEF und HFrEF 2021 eine neue Leitlinie herausgegeben. Den wichtigsten Bestandteil der Therapie stellt die medikamentöse Einstellung nach den ECS und ACCF/AHA Leitlinien dar (McDonagh et al. 2021). Die Therapie der HFrEF wurde oben bereits am Beispiel der DCM erläutert. Bezuglich der HFpEF wurden zahlreiche Studien zur Verbesserung der Mortalität und Morbidität durchgeführt. Keine der folgenden Studien erreichte die zuvor definierten Endpunkte: PEP-CHF (perindopril) (Cleland et al. 1999), CHARM-Preserved (Candesartan) (Yusuf et al. 2003), I-PRESERVE (Irbesartan) (Massie et al. 2008), TOPCAT (Spironolacton) (Pitt et al. 2014), DIG-Preserved (Digitoxin) (Ahmed et al. 2006) sowie PARAGON-HF (Sacubitril/valsartan) (Solomon et al. 2019; McDonagh et al. 2021; Budde et al. 2022). In unterschiedlichen Untergruppen wurden jedoch Verbesserungen bezüglich Symptomatik und Hospitalisierung nachgewiesen. Nach aktueller Studienlage zeigten jedoch die SGLT-2 Inhibitoren eine nachweisliche Senkung der Hospitalisierungsrate sowie des kardio-vaskular bedingten Todes.

HFrEF Patienten, bei denen trotz maximaler medikamentöser Therapie keine ausreichende Pumpfunktion erreicht wird, profitieren von einer Gerät-Implantation zur Symptomverbesserung (CRT) sowie von einer ICD-Implantation zur Prävention von plötzlichem Herztod (McDonagh et al. 2021).

Große Aufmerksamkeit sollte jedoch insbesondere bei HFpEF-Patienten den Komorbiditäten, deren Erkennen und Therapie zugewandt werden. Dazu zählen u.a. arterielle Hypertonie, Adipositas, metabolisches Syndrom, Vorhofflimmern, und begleitende Klappenvitien. Bei optimaler Therapie der Komorbiditäten ließe sich die Anzahl der schwerverlaufenden Fälle reduzieren.

## 1.4 Der H<sub>2</sub>FpEF-Score

Zur Sicherung der Diagnose einer HFpEF hat die Herzkatheteruntersuchung (Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung mit Koronangiographie) mit invasiver Bestimmung der Hämodynamik und Nachweis erhöhter linksatrialer Füllungsdrücke bei erhaltener linksventrikulärer Funktion neben der Echokardiographie einen zentralen Stellenwert und stellt letztendlich den Goldstandard, insbesondere zum Ausschluss konkurrierender Ätiologien dar. Die Herzkatheteruntersuchung hat dabei Limitationen aufgrund der Invasivität, der hohen Kosten, der technischen Komplexität und der praktischen Begrenzung.

Die Diagnosesicherung der HFpEF beim individuellen Patienten ist, auch aufgrund divergierender Definitionen, immer noch in vielen Fällen eine diagnostische Herausforderung, insbesondere wenn konkurrierende extrakardiale Erkrankungen (z.B. COPD, Anämie, arterieller Hypertonus, Adipositas) einen individuellen Beitrag zu Symptomen wie z.B. Dyspnoe liefern oder ätiologisch die HFpEF bedingen. Weiterhin bestehen sehr heterogene klinische Ein- und Ausschlusskriterien randomisierter HFpEF-Studien.

Zur Überwindung dieser unterschiedlichen Probleme wurde ein Score-System, basierend auf klinischen und echokardiographischen Parametern, zur Diagnosestellung symptomatischer Patienten mit erhaltener Pumpfunktion entwickelt, der H<sub>2</sub>FpEF-Score.

Die gemeinsamen Merkmale einer HFpEF Kohorte wurden durch Reddy et al. retrospektiv analysiert. Aus den wichtigsten Merkmalen wurde ein Score-System entwickelt, mit dem Patienten, die an den Symptomen der Herzinsuffizienz leiden, aber eine erhaltene systolische linksventrikuläre Pumpfunktion haben, diagnostiziert werden können (Reddy et al. 2018).

Variablen, die zunächst isoliert mit der HFpEF korrelierten, wurden in einem multivariablen Model auf ihre Korrelationen zur HFpEF geprüft. Je nach Gewichtung der Variablen können auf der Skala null bis neun Punkten erreicht werden. Bei > 6 Punkten liegt mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % eine HFpEF vor (Paulus 2018). Folgende sechs dichotome Variablen zeigen im uni- sowie im multivariaten Modell einen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer HFpEF und wurden als Variablen in den Score aufgenommen.

Tabelle 1: Parameter des H<sub>2</sub>FpEF-Scores (Reddy et al. 2018)

Buchstabe	Variable	Definition	Punkte
H	Heavy	Body-Mass-Index ((BMI) > 30 kg/m <sup>2</sup> )	2
H	Arterial Hypertension	≥ 2 antihypertensive Medikamente	1
F	Atrial fibrillation	paroxysmal oder persistierend	3
p	Pulmonary hypertension	echokardiographisch ermittelter pulmonaler arterieller Druck (PA-Druck) > 35 mmHg	1
A	Age	> 60 Jahre	1
F	Filling pressure	doppler echocardiographisch E/e' > 9	1

Der stärkste Zusammenhang konnte zwischen HFpEF und Vorhofflimmern darstellt werden, daher werden bei Vorhandensein eines Vorhofflimmerns drei Punkte vergeben. Bei einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> werden zwei Punkte und bei allen weiteren Kriterien jeweils ein Punkt vergeben.

Zuvor hatten univariante Analysen einen Zusammenhang zwischen HFpEF und metabolischen Risikofaktoren gezeigt. Folgende Einzelfaktoren zeigten in Kombination einen Zusammenhang zum Auftreten von HFpEF: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> und Prä-Diabetes. Als Einzelfaktor konnte lediglich ein ausreichend starker Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und dem Auftreten von HFpEF bestätigt werden. In der multivariaten Analyse konnte nur ein BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> stark mit dem Auftreten von HFpEF assoziiert werden und erhält daher im Score zwei Punkte. Verbleibende metabolische Risikofaktoren erreichten nicht das Signifikanzniveau. Im Vergleich zu einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> war arterielle Hypertonie in dichotomen Untersuchungen weniger stark mit HFpEF assoziiert und erhält daher im Score einen Punkt (Paulus 2018).

Aufgrund der stärksten Abhängigkeit von Vorhofflimmern und dem H<sub>2</sub>FpEF-Score müssen dementsprechend bei bestehendem Sinusrhythmus alle fünf anderen Variablen positiv ausfallen, um einen Score von sechs Punkten zu erreichen und somit mit hoher Wahrscheinlichkeit dem Vorliegen einer HFpEF zu entsprechen.

Einige klassische Faktoren, die mit dem Auftreten einer HFpEF assoziiert werden, zeigten in diesem Modell keine signifikante Abhängigkeit: Daher wurden Geschlecht, linksatrialer Volumenindex und erhöhte NT-proBNP Werte in den Score nicht aufgenommen (Paulus 2018).

Die Verteilung von männlichen und weiblichen Teilnehmern in der HFpEF Kohorte und der Kontroll-Gruppe waren annähernd gleich und zeigten keine signifikanten Unterschiede.

In der Studie von Reddy et al. war bei 45 % der Patienten in der frühen Phase der HFpEF der diastolische Druck in Ruhe nicht erhöht. Erst unter Belastung zeigte sich ein Anstieg des diastolischen Drucks

(Reddy et al. 2018). Folge ist eine deutlich geringere Ausdehnung des linken Ventrikels (Melenovsky et al. 2015). Besonders bei Patienten mit einer Adipositas assoziierten HFpEF steigt der diastolische linksventrikuläre Innendruck (cavity pressure) aufgrund der eingeschränkten Physiologie an, ohne dass sich der linksventrikuläre transmurale Druck erhöht (Obokata et al. 2017; Paulus 2018).

Ergänzend zu dem beschriebenen Punkte-Score aus dichotomen Variablen, der im Rahmen der vorliegenden Arbeit untersucht wird, existiert ein Score aus kontinuierlichen Variablen.

Der H<sub>2</sub>FpEF-Score wurde entwickelt um die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer HFpEF anhand klinischer und echokardiographischer Parameter abzuschätzen (Reddy et al. 2018). Das Patientenkollektiv bestand aus Patienten mit bereits diagnostizierter HFpEF und Patienten mit bisher ungeklärter Dyspnoe. Unter Anwendung des Scores war es möglich, zwischen den Ursachen der bisher unbekannten Dyspnoe zu differenzieren. In nachfolgenden Studien wurde der Score in weiteren Kollektiven validiert und in Hinblick auf seine klinische Relevanz im Rahmen der HFpEF überprüft.

In der Folge wurde der Score in einem weiteren retrospektiven klinischen Kollektiv der Mayo Klinik aus den Jahren 2006–2013 in Hinblick auf die Prognose von HFpEF-Patienten validiert. Patienten mit einem höheren Score wiesen eine signifikant höhere Rate an kardiovaskulären, zerebrovaskulären sowie herzinsuffizienz-assoziierten Ereignissen auf. Der Score ist ein unabhängiger Prädiktor, der kardiovaskuläre und herzinsuffizienz-assoziierte Ereignisse identifiziert (Sueta et al. 2019).

Auch in weiteren Studien wurde die klinische Relevanz des H<sub>2</sub>FpEF-Scores untersucht. So zeigte der Score in einem japanischen Kollektiv eine signifikante Abhängigkeit mit Belastungsparametern wie der maximalen Sauerstoffaufnahme, dem systolischen PA-Druck, dem Schlagvolumen und der Ergospirometrie. Der Punkte-Score stellt einen initialen Schritt in der Diagnosestellung der frühen HFpEF da (Takahari et al. 2019). Des Weiteren kann er wichtige Informationen bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Auftretens kardiovaskulär bedingter Ereignisse in der Zukunft geben (Suzuki et al. 2020).

Der H<sub>2</sub>FpEF-Score zeigt in einer Population von Patienten mit diastolischer Dysfunktion eine Korrelation mit der Funktion des linken Vorhofs, gemessen an der links atrialen Deformation (left atrial strain), welche einen Risikofaktor der akuten Herzinsuffizienz darstellt (Hwang et al. 2020). Es zeigt sich, dass der H<sub>2</sub>FpEF-Score zuverlässig die 1-Jahr-Rehospitalisationsrate in einem Kollektiv von HFpEF-Patienten repräsentiert (Tao et al. 2020).

Ein hoher H<sub>2</sub>FpEF-Score zeigte eine positive Korrelation mit einem hohen „Synergy between Percutaneous Coronary Intervention“ (SYNTAX)-Score als Maß der Komplexität der koronaren Herzerkrankung in einem Kollektiv mit Patienten mit Nicht-ST-Hebungsmyokardinfarkten und könnte in Zukunft mit in die Prognosebestimmung bei Nicht-ST-Hebungsinfarkten mit einbezogen werden (Bayam et al. 2020).

Bisher wurde der H<sub>2</sub>FPEF-Score vorwiegend in Kollektiven mit erhaltener linksventrikulärer Funktion validiert, die vorliegende Arbeit untersucht die klinische Relevanz des H<sub>2</sub>FPEF-Scores in einem Kollektiv von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion.

## 2 Fragestellung

Die DCM, gekennzeichnet durch die Morphologie eines dilatierten linken Ventrikels mit eingeschränkter linksventrikulärer, systolischer Globalfunktion, ist die häufigste Kardiomyopathie und eine zentrale Ursache der Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (HFrEF) und führt zu relevanter Mortalität und Morbidität.

Die Ätiologie der DCM umfasst viele unterschiedliche Faktoren: sie tritt auf als Folge genetischer Ursachen, als Folgezustand einer Myokarditis und im Rahmen von tachykarden Herzrhythmusstörungen, inflammatorischen Systemerkrankungen, Toxizitäten von Medikamenten, Chemotherapeutika und Alkohol, im Rahmen der Postpartalzeit und bei Stoffwechselerkrankungen.

Die Diagnosestellung der DCM ist sehr aufwendig, teuer und invasiv. Sie erfolgt durch Echokardiographie, mittels kardialer MRT, Endomyokardbiopsie und durch Ausschluss anderer (ischämischer) Ätiologien mittels Koronarangiographie.

Bisher existiert keine einheitliche Risikostratifizierung oder ein Score, welcher zur Diagnosefindung der DCM herangezogen werden kann. Kürzlich wurde der H<sub>2</sub>FpEF-Score vorgestellt, welcher ein diagnostischer Score der diastolischen Dysfunktion (HFpEF) auf Basis anamnestischer und echokardiographischer Parameter ist. Initial entwickelt zur raschen diagnostischen Differenzierung zwischen HFpEF und nicht-kardialer Ursache einer Dyspnoe, konnte für den Score in weiteren Untersuchungen seine Rolle als Prognosefaktor bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse und der Mortalität bei HFpEF gezeigt werden. Eine Systematische Untersuchungen zur klinischen und prognostischen Relevanz des H<sub>2</sub>FpEF-Scores bei Kardiomyopathien insbesondere der DCM liegen nicht vor. Hervorzuheben ist hier, dass sich HFpEF und DCM (HFrEF) grundlegend in der Definition der LVEF unterscheiden. In der Arbeit wird der Score als unabhängiges Diagnostikum, losgelöst von seiner ursprünglichen Zweckbestimmung, verwendet. Die Rolle einer begleitenden diastolischen Funktionsstörung im Rahmen der DCM ist bislang nur unzureichend untersucht, aus der Literatur ist bekannt, dass Marker einer diastolischen Dysfunktion mit dem klinischen Verlauf korrelieren.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wird in einem klinischen Kollektiv von Patienten mit DCM die Rolle des H<sub>2</sub>FpEF-Scores systematisch untersucht: Dieser wird korreliert mit klinischen Parametern (New York Heart Association (NYHA) Klassen, Symptome, Medikamente), kardialen Biomarkern der Herzinsuffizienz und der myokardialen Ischämie (NT-proBNP, Troponin T, Kreatinin) und Parametern der Echokardiographie (LVEF, systolischer PA-Druck, E/e'). Ziel ist es, die Zusammenhänge zwischen etablierten Parametern der DCM und dem H<sub>2</sub>FpEF-Score zu charakterisieren und zu untersuchen ob der Score auch für DCM-Patienten zur Diagnose- und Prognosebestimmung beitragen kann.

## **3 Materialien und Methoden**

### **3.1 Patientenkollektiv und retrospektive Datenerfassung**

Die Klinik für Innere Medizin III des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (Direktor: Prof. Dr. Derk Frank) schließt Patienten mit Erstdiagnose einer Kardiomyopathie im Rahmen eines prospektiven Registers mit Biomaterialdatenbank systematisch ein. Aus diesem Kollektiv wurden 135 Patienten mit gesicherter Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie nach invasivem Ausschluss einer relevanten koronaren Herzerkrankung identifiziert und für die folgende Studie weiter aufgearbeitet. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Zustand nach Herztransplantation, Patienten mit rheumatischen Erkrankungen sowie Patienten mit einer Amyloidose, einer Myokarditis oder einer ethyltoxischen Kardiomyopathie. Der Einschlusszeitraum für die vorliegende Studie war Januar 2011 bis Juni 2016.

Es folgte die retrospektive Datenaufbereitung aus den klinischen Informationssystemen ORBIS, CARDDAS, Optimal und dem klinik-internen Archiv sowie die Sichtung von Arztbriefen, Labor, Herzkatheter, Echokardiographie (inklusive erneuter manueller Analyse der Echokardiographie-Filme). Datensätze, aus denen der H<sub>2</sub>FpEF-Score nicht erhoben werden konnte oder bei denen > 20 % der Patientendaten im Rahmen der retrospektiven Datenakquise fehlten, wurden von den Analysen ausgeschlossen. Alle Patientendaten wurden im Rahmen der Studie pseudonymisiert erhoben und anonymisiert analysiert. Alle nachstehenden Tabellen und Analysen geben die Anzahl der Patienten an (hier mit einem X gekennzeichnet), für welche der jeweilige Parameter erhoben werden konnte, gefolgt von dem Gesamtdatensatz (n = X/135). Die prozentualen Angaben für die Patienten beziehen sich auf den Anteil der jeweils vollständig erhobenen Datensätze für den jeweiligen Parameter.

#### **3.1.1 Datenbankerstellung**

Zur einheitlichen Analyse erfolgte die kategorische Erstellung einer Access-Datenbank, basierend auf den Standards des Translational Registry for Cardiomyopathies (TORCH) (Seyler et al. 2017). Folgende Leitlinien wurden bei der Erstellung berücksichtigt: Standard Operating procedures (SOP) des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung (DZKH) sowie die ACC/AHA/ESC-Leitlinien (Daniel Engler und Stephanie Lesser 2014; Zipes et al. 2006; McDonagh et al. 2021). Ziel war die systematische Integration verschiedener Patienten-Daten-Systeme (ORBIS, CARDDAS, Optimal, Enaio). Das einheitliche Register der DCM-Patienten stellt eine Übersicht aller DCM-Patienten des UKSH Kiel dar und ermöglicht in der Zukunft eine systematische Analyse der Patientendaten.

### **3.1.2 Codierung in der Datenbank**

Für die Erstellung einer einheitlichen Datenbank wurden die klinischen Befunde in eine einheitliche Kodierung übertragen. Um damit später einheitliche Abfragen aus der Datenbank generieren zu können, wurden die auszuwählenden Variablen definiert und codiert. Wenn nicht anders vermerkt, gelten die in Tabelle 2 dargestellten Definitionen. Daten wurden als „unbekannt“ definiert, wenn die erforderlichen Patienteninformationen trotz durchgeföhrter Untersuchung nicht zur Verfügung standen oder in einer dokumentierten Diagnostik nicht evaluierbar waren. Als „nicht erhoben“ wurden Daten definiert, wenn die Untersuchung nicht durchgeführt worden war und somit keinerlei Informationen zur Verfügung standen. In konkret definierten Fällen wurde diese klassische Codierung verlassen und eine auf den jeweiligen Parametern angepasste Codierung eingeföhrt (s. Anhang 1-6).

*Tabelle 2: Kodierung der Felder*

Kodierung	Felddefinition
1	Ja
2	Nein
8	Unbekannt
9	Nicht erhoben

Die Nierenwerte wurden nach der Cockcroft-Gault Formel berechnet und daraufhin in die Stadien der Niereninsuffizienz nach Kidney Diseases-Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 eingeteilt (Khwaja 2012). Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wurde manuell nach Abschluss der Datenerhebung berechnet (s. Anhang 5).

### **3.1.3 Aufbau der Datenbank**

Die Datenbank wurde nach dem Prinzip der Variablenhierarchie konstruiert. Zur Erstellung der relationalen und modularen Datenbank wurden die Patientendaten in Kategorien zusammengefasst. Folgende relationale Kategorien wurden verwendet: Baseline, Medikation, Labor, Elektrokardiographie, Echokardiographie, Links- bzw. Rechtsherzkatheter, Institut Kardiale Diagnostik, Therapie und Nachverfolgung. Innerhalb dieser relationalen Kategorien folgte die Einteilung in modulare Kategorien. So ist exemplarisch die arterielle Hypertonie wie folgt codiert: bl\_baseline\_hypertention. Diese einheitliche Hierarchie ermöglicht es, weitere Variablen hinzuzufügen und beispielsweise eine erneute Nachverfolgung problemlos in die bestehende Datenbank zu integrieren.

Tabelle 3: Rationale Variablen

Formel	ID
Patientendaten	patient
Basisdaten	baseline
Echo	echo
EKG	ecg
Labor	lab
Medikation	meds
Herzkatheter	cath
IKDT	ikdt
Follow-Up	fu

Abbildung 1: Baseline Datenbank kardiovaskuläre Risikofaktoren

The screenshot shows a software interface for managing cardiovascular risk factors. At the top, there are fields for 'ID Probensammlung' (set to 1) and 'Datum der Untersuchung'. A blue button labeled 'Baseline' is highlighted, with the text 'Baseline (bl\_baseline)' next to it. Below this, a navigation bar includes tabs for 'Körper/soziodemogr.', 'Kardiovask. Risiko' (which is currently selected), 'Kard. Diagnosen', 'Bish. kardiovask. Interv.', 'Nebendiagn.', 'Frauen', 'Weitere Diagn.', 'KH Aufenth.', and 'CM-Diagn.'. The main content area is titled 'Kardiovaskuläre Risikofaktoren' and contains a list of risk factors with dropdown menus for selection. These include: Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Raucher, Ex-Raucher seit, Packyears, Drinks per week, Ärztlich diagnostizierte Alkoholkrankheit, Niereninsuffizienz, Grad der Niereninsuffizienz, Dialysepflichtigkeit, and Aktuelle Dialysepflichtigkeit. At the bottom, there are fields for 'Daten-Revision und Freigabe durch Arzt' (with dropdown and text input), 'Freigebender Arzt' (dropdown), 'Freigabe-Datum' (text input), and a 'Kommentar' text area.

### 3.1.3.1 Patientendaten

Jedem Patienten wurde eine Identifikationsnummer zugeordnet, die auf jeder Seite der Datenbank des einzelnen Patienten wiederzufinden ist. Die Startseite enthält die Patientenstammdaten wie den Vornamen und Nachnamen, das Geburtsdatum, das Datum der letzten Datenüberprüfung und Informationen über

den behandelnden Hausarzt bzw. Kardiologen. Als Baseline-Datum wurde das Datum des Einschlusses in die Studie verwendet.

### 3.1.3.2 Baseline/ Anamnese

Die Patienten wurden aufgrund von klinischen Beschwerden im UKSH Kiel vorstellig. Nach Erhebung einer ausführlichen Anamnese wurden nicht-invasive und invasive Untersuchungen durchgeführt. Gemäß den aktuellen Definitionen der Kardiomyopathien und angelehnt an die Kriterien des nationalen DZHK-TORCH-Registers wurde bei eingeschränkter systolischer Pumpfunktion und Erweiterung des linksventrikulären enddiastolischen Durchmessers unter Ausschluss anderer kardialer Erkrankungen die Diagnose einer dilatativen Kardiomyopathie gestellt. Im Rahmen der Patienten-Charakterisierung wurden körperliche und soziodemographische Charakteristika, kardiovaskuläre Risikofaktoren, kardiale Diagnosen, bisherige kardiovaskuläre Interventionen, Nebendiagnosen und Familienanamnese erhoben.

*Abbildung 2: Patienteninformationen Datenbank*

#### 3.1.3.2.1 Soziodemographische Charakteristika

Zu den körperlichen und soziodemographischen Charakteristika gehören die Körpergröße (in cm) sowie das Körpergewicht (in kg). Des Weiteren wurden Informationen über plötzliche Herztodes-Fälle in der Familie, eine familiäre Häufung einer KHK sowie die ethnische Zugehörigkeit und die Hautfarbe erfragt.

### 3.1.3.2.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipidämie, bestehende Herzerkrankungen und Systemerkrankungen wurden erfragt und dokumentiert. Hypertonie wurde durch einen Blutdruck von  $> 140/90$  mmHg oder durch die Einnahme von antihypertensiver Medikation definiert (Sueta et al. 2019). Ein Diabetes mellitus wurde zum einen durch typische Symptome der Stoffwechselerkrankung wie das diabetische Fußsyndrom und zum anderen durch tageszeitabhängige erhöhte Plasmaglukose Werte  $\geq 200$  mg/dL und Nüchternglukosewerte  $\geq 126$  mg/dL definiert. Ein pathologischer 2-Stunden-Glukose-Toleranztest mit einer Glukosekonzentration von  $\geq 200$  mg/dL nach oraler Applikation von 75 g Glukose sowie die Einnahme von Anti-Diabetiker-Medikation bestätigten ebenso die Diagnose Diabetes mellitus (Sueta et al. 2019). Auch bei einer Messung des HbA1c Wertes  $> 6,5$  % wurde die Diagnose eines Diabetes mellitus angenommen. Dyslipidämie wurde durch einen low-density Lipoprotein-Wert von  $\geq 140$  mg/dL, einen high-density Lipoprotein-Wert von  $< 40$  mg/dL oder einen Triglyzerid-Wert von  $\geq 150$  mg/dL sowie durch die Einnahme von Anti-Dyslipidämie-Medikation definiert.

Einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor stellt der Konsum von Nikotin dar. Hier wurde unterschieden, ob der Patient zum Zeitpunkt der Befragung Nikotin konsumiert oder jemals konsumiert hat und er so als „Ex-Raucher“ beschrieben werden konnte. Ein Ex-Raucher muss zuvor per Definition einen mindestens sechsmonatigen Nikotinkonsum erfahren haben.

Auch die Niereninsuffizienz gilt als kardiovaskulärer Risikofaktor und wurde in diesem Zusammenhang mit dem dazugehörigen Niereninsuffizienz Grad eingetragen. Eine Niereninsuffizienz wurde angenommen, wenn sie bereits als Diagnose im Arztbrief vermerkt war oder nach der Berechnung mit Hilfe der Cockcroft-Gault-Formel eine GFR von  $< 89$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> vorhanden war. Die Stadien unterteilen sich in G1 bis G5. G1 ist bei einer GFR  $\geq 90$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> als regelrechte Nierenfunktion und nicht als Insuffizienz zu werten (s. Anhang 5).

### 3.1.3.2.3 Kardiale Diagnosen

Die kardialen Diagnosen wurden den Arztbriefen, den Anamnesebögen des UKSH Kiel und weiteren gesichteten Befunden wie der Echokardiographie und dem Herzkatheter entnommen. Die KHK-Diagnostik wurde bei Vorliegen eines Herzkatheters aus diesem in die Datenbank übertragen. Folgende weitere kardiale Diagnosen wurden erfasst: Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und Dekompensation. Dekompensationen wurden durch die klinischen Symptome wie zunehmende Dyspnoe und starke Flüssigkeitsretentionen sowie durch den Anstieg des herzspezifischen Biomarkers NT-pro-BNP definiert.

Die klinische Einteilung der Herzinsuffizienz erfolgte anhand der NYHA-Stadien nach dem Committee of the New York Heart Association. Patienten, von denen keine Angaben im Arztbrief oder im

Aufnahmebogen bezüglich des NYHA-Stadiums vorlagen, wurden aus der späteren Analyse des NYHA-Stadiums ausgeschlossen. Wenn keine Informationen über eine vorliegende Angina pectoris oder der Canadian-Cardiovascular-Society-Grad bei Angina pectoris in den eben genannten Dokumenten ersichtlich waren, wurde das Symptom Angina pectoris als nicht vorhanden gewertet. In gleicher Weise wurde mit dem Vorhandensein von Palpitationen und Synkopen verfahren. Flüssigkeitsretentionen in Form von Ödemen oder Aszites wurden in Zusammenschau mit Anamnese, körperlicher Untersuchung und Medikation bewertet. Vorhofflimmern oder -flattern, ein angeborener Herzfehler oder ein dritter Herzton wurden dem Arztbrief entnommen.

### 3.1.3.2.4 Bisherige kardiovaskuläre Interventionen

Aus den vorliegenden Arztbriefen wurden die kardialen Diagnosen, interventionelle koronare Revaskularisation, periphere Revaskularisation, Koronare Bypass Operationen und jegliche Herzklappen Operationen abgelesen und in die Datenbank eingepflegt. Des Weiteren wurden Herzschrittmacher, ICDs und Kardiale-Kontraktilitätsmodulationen (CCM) erfasst. In der vorliegenden Arbeit wurde der Baseline-Status der Patienten erhoben. Dieser bildet den klinischen Status der Patienten mit Kardiomyopathien ab, auf dem sich weitere Studien zur Nachverfolgung des Kollektivs generieren lassen.

### 3.1.3.2.5 Nebendiagnose

Zu den in der Studie erfassten Nebendiagnosen gehören: Periphere arterielle Verschlusskrankheiten (pAVK) mit dem dazugehörigen Fontaine-Stadium, akuter ischämischer Verschluss, Schlaganfälle und transitorische ischämische Attacken (TIA), chronische Lungenerkrankungen, primäre pulmonale Hypertonie, Depressionen und Krebserkrankungen.

### 3.1.3.2.6 Weitere Diagnosen

Unter dem Reiter „weitere Diagnosen“ sind klinische Symptome der Herzinsuffizienz wie Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe, periphere Ödeme, Halsvenenstauung, pulmonale Rasselgeräusche und Pleuraergüsse zu finden.

### 3.1.3.2.7 Kardiomyopathie-Diagnostik

Die vorliegenden Akten wurden in Hinblick auf mögliche Differentialdiagnosen analysiert. Zu diesen gehören: arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathien, Myokarditiden und toxische Kardiomyopathien. Toxische Kardiomyopathien teilen sich in alkohol-toxische und medikamentös-toxische Genese auf. Familiäre Häufungen der DCM wurde erfasst. Unterschieden wurde nochmals

unter gesicherter und vermuteter familiärer Häufung. Als gesichert wurde die Häufung angenommen, wenn dies ausdrücklich aus der Anamnese des Patienten zu entnehmen war. Von einer vermuteten Häufung wurde ausgegangen, wenn sich eine gesicherte Häufung nicht eindeutig aus den Dokumenten ergab, jedoch Gegenstand der Anamnese war.

### **3.1.3.3 Medikamenten Anamnese**

Die Dauermedikation wurde dem Entlassungsbrief entnommen. Folgende Medikamente der Herzinsuffizienz wurden erfasst: Beta-Blocker, ACE-Inhibitoren, AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten, Aldosteron-Antagonisten, Thiazide, Schleifendiuretika, Kalzium-Antagonisten, Statine, andere Antiarrhythmika sowie Herzglykoside. Ergänzend wurde der prozentuale Anteil der Zieldosis bei Beta-Blockern, ACE-Inhibitoren und AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten in die Datenbank eingepflegt. Weitere Medikamente wie Nitrat, Ranolazin, Amiodaron, Ivabradin, sowie Lipidsenker wurden ebenfalls in die Datenbank übernommen. Da zum Zeitpunkt der Datenerhebung SGLT2-Inhibitoren noch nicht für Herzinsuffizienzen zugelassen waren, wurde diese Medikamentenklasse nicht systematisch erfasst. Den Antikoagulantien angehörig waren: ASS, Thienopyridine, Vitamin K-Antagonisten und neue orale Antikoagulantien. Die Antidiabetika wurden in Insuline und orale Antidiabetiker aufgeteilt. Des Weiteren wurden, sofern verordnet, andere Medikamente wie nicht-steroidale Antirheumatika, antiobstruktive pulmonale Medikamente, Antidepressiva, Schlaf- und Beruhigungsmittel in die Datenbank eingetragen.

### **3.1.3.4 Elektrokardiographie**

Bei Aufnahme in die Studie wurde eine Ruhe-Elektrokardiographie mit 12 Ableitungen und eine Auswertung nach dem Cabrera-Kreis durchgeführt. Die Beurteilung der Elektrokardiographie wurde direkt vom vorliegenden EKG-Papier abgelesen oder, falls nicht möglich, wurde der Befund aus dem dazugehörigen Arztbrief entnommen. Verwendet wurde eine 50 mm/s Schreibweise. Die EKGs wurden vom behandelnden Arzt befundet und dann im Rahmen der Studie kontrolliert.

### **3.1.3.5 Labor**

Die laborchemische Auswertung enthielt ein kleines Blutbild, Nierenretentionswerte (Kreatinin, Harnstoff), Elektrolyte (Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid) sowie Werte des Lipidstoffwechsels (Cholesterin, Low density Lipoprotein, High density Lipoprotein) und Entzündungsparameter (BSG und C-reaktive Protein). Zur Diagnostik der Einstellung des Blutzuckerspiegels wurde das Glykohämoglobin herangezogen. Zur laborchemischen Analyse der Herzinsuffizienz wurden die Biomarker Troponin T und NT-proBNP bestimmt.

### **3.1.3.6 Transthorakale Echokardiographie**

Eine transthorakale Echokardiographie wurde bei Aufnahme aller Patienten gemäß der Richtlinien der American Society of Echocardiography von einem erfahrenen Arzt durchgeführt (Gottdiener et al. 2004). Um die Funktion des Herzens einschätzen zu können, wurde in der zweidimensionalen Messung die LVEF skaliert und prozentual (LVEEF in %) erhoben. Die linksventrikuläre Auswurfleistung wird gemäß der Echokardiographiestandards des UKSH Kiel in sechs Stufen eingeteilt. Gemäß der Echokardiographie-Leitlinie zum Zeitpunkt der Erhebung wurden daher LVEF Werte > 55 % als normal, 45 % - 54 % als leicht eingeschränkt, Werte von 30 % - 44 % als mittelgradig eingeschränkt und Werte < 30 % als hochgradig eingeschränkt zusammengefasst (s. Anhang 6). Bei Patienten, bei denen die Angabe der LVEF nicht in % dokumentiert war, wurde das LVEF-Stadium in den prozentualen Wert umgerechnet (s. Anhang 7). Die Funktion des Herzens wurde anhand der Kinetik, der Klappenöffnungsflächen sowie anhand weiterer Parameter wie des Vorhandenseins eines Perikardergusses oder Thromben mit Hilfe der EACVI Guideline ermittelt. Zur Bestimmung des H<sub>2</sub>FpEF-Scores wurden alle Videos der Echokardiographien nochmals von einem erfahrenen Facharzt für Kardiologie im Rahmen der Studie analysiert. Mit Hilfe des Mitralklappen-Dopplers (Pulsed-Wave-Doppler) wurden zunächst E-Welle und A-Welle und dann mittels Gewebe-Doppler E'- und A'-Welle gemessen. Es folgte die Angabe des Verhältnisses von E/e' und E/A. Außerdem wurde der systolische pulmonal arterielle Druck (PA-Druck) angegeben. In Abwesenheit einer Trikuspidalinsuffizienz kann der systolische PA-Druck in der Regel nicht abgeleitet werden. Nach erneuter Durchsicht der echokardiographischen Filme durch einen erfahrenen Studienarzt wurde bei Fehlen einer signifikanten Trikuspidal- und Pulmonalisinsuffizienz und fehlenden weiteren Zeichen der Rechtsherzbelastung bei diesen Patienten von einem nicht erhöhten systolischen PA-Druck < 35 mmHg ausgegangen. Bei der Bestimmung des Mittelwertes, der Standartabweichung und der Berechnung der Korrelationen der PA-Druckwerte wurden diese Werte als fehlend gewertet und nicht in die Analyse miteinbezogen.

### **3.1.3.7 Links- und Rechtsherzkatheter- Untersuchung mit gegebener Biopsieentnahme**

Eine Koronarangiographie in unserer Klinik wurde bei 126 Patienten der Kohorte durchgeführt, bei den übrigen Patienten war die Diagnose DCM schon im Vorfeld gesichert worden. Die Linksherzkathereteruntersuchung erfolgte in der Regel mit LV-Angiographie und Koronarangiographie und in ausgewählten Fällen auch mit LV-Myokardbiopsie.

Bei 39 Patienten wurde zusätzlich auch ein Rechtsherzkatheter durchgeführt. In der Rechtsherzkathereteruntersuchung mit Zugangsweg über die Vena femoralis erfolgte die pulmonal-arterielle Druck-Messung (PAP in mmHg), die Bestimmung des zentralen Venendrucks in mmHg, des Herzminutenvolumens nach Fick und die Bestimmung des pulmonal-kapillären Verschlussdrucks (PCWP) in mmHg.

In einigen Fällen fand sich eine begleitende KHK mit signifikanten Stenosen epikardialer Gefäße. Patienten, bei denen der Grad der Einschränkung der Pumpfunktion nicht auf die KHK zurückzuführen war, wurden in die Studie eingeschlossen, in Zweifelsfällen der Befundlage wurde die Bilddokumentation der Koronarangiographie erneut befunden.

Als Beispiel: Ubiquitär hochgradig eingeschränkte LVEF (ca. 20 %), in der Koronarangiographie 50%ige Stenosen des distalen RCX und distalen RD1 beim Rechtsversorgungstyp, angiographisch formal eine Zweigefäßerkrankung, allerdings nicht erklärend für das Ausmaß der eingeschränkten LVEF (in Abwesenheit eines Myokardinfarktes und mit ubiquitär und nicht regional eingeschränkter LVEF).

### **3.1.3.8 Histologie**

Das Biopsiematerial wurde sowohl vom Institut für Pathologie des UKSH Kiel (Direktor Prof. Dr. med. Christoph Röcken) als auch vom Institut Kardiale Diagnostik und Therapie Berlin aufbereitet und histologisch beurteilt. Zur Beurteilung einer Myokarditis wurde die Dallas-Klassifikation herangezogen (Aretz 1987). Nach genannter Klassifikation besteht eine Myokarditis, wenn Myokardnekrose oder Degeneration zusammen mit inflammatorischen Zellen in Form von Myozytolysen oder degenerierten Myozyten zu finden sind. Histologisch wurden nach Paraffinierung und Färbung mit Hämatoxylin-Eosin die Anzahl, die Form und der Durchmesser der Myozyten bestimmt. Die Expression des Major-Histocompatibility-Komplexes der Antigene der Klassen I und II (Human-Leukocyte-Antigen (HLA) LA-A, B, C und HLA-DR) wurde unter dem Einsatz der monoklonalen Antikörper anti-CD2 (pan T-Zellen Marker), anti-CD4 (T-Helfer Zellen), anti-CD8 (T-Suppressor Zellen), anti-CD14 (Makrophagen) und anti-CD45RO (aktivierte T-Lymphozyten) erfasst (Sperschneider 2006).

### **3.1.3.9 Nachverfolgung**

In dem Zeitraum von 2016 bis 2017 wurde bei 110 der 135 Patienten eine Nachverfolgung durchgeführt. Die Nachverfolgung beinhaltete die Erhebung des aktuellen Status‘ der Patienten. Hier wurde unterschieden, ob der Patient lebt oder verstorben und ob sein Todesdatum verfügbar ist. Außerdem wurden Angaben zum letzten Krankenhausaufenthalt mit Vermerk des Datums und des Grundes durchgeführt. Die Befragung zur aktuellen Beschwerdesymptomatik, welche die allgemeine Belastbarkeit, die NYHA-Klasse, Dyspnoe und Angina pectoris umfasste, schloss die Nachverfolgung ab. Das körperliche Befinden sollte von den Patienten anhand einer Skala angegeben werden. Die Skala bestand aus den folgenden fünf Stufen: sehr gut, gut, mittel, schlecht, sehr schlecht. Die Patienten wurden gebeten, sich für jeweils eine Stufe zu entscheiden. Besonderer Wert wurde auf die Erhebung der NYHA-Klasse gelegt. Durch gezielte Fragen nach der körperlichen Belastung im Alltag (Treppensteigen, Einkaufen, ect.) war es möglich, die NYHA-Klasse sicher zu ermitteln. Die in der

Fachsprache gängigen Begriffe wie Dyspnoe und Angina pectoris wurden den Patienten anschaulich und verständlich erklärt.

Um den Krankheitsverlauf der Patienten analysieren zu können, wurden die Hausärzte und Kardiologen kontaktiert, sodass Untersuchungen, die seit Beginn der Aufnahme in die Biobank durchgeführt worden waren, dokumentiert werden konnten und zur weiteren Analyse zur Verfügung standen.

## **3.2 Statistische Methoden**

### **3.2.1 Datenqualität**

Nach dem Einpflegen der Daten in die Datenbank erfolgte ihre erneute Sichtung mit anschließender Kontrolle und Bereinigung. Die Befunde wurden dann stichpunktartig von einem erfahrenen Studienarzt überprüft. Nach Pseudonymisierung der Patienten wurden die statistischen Analysen mit der Software Statistical Package für Social Sciences (SPSS) Version 25 und 26 (IBM Deutschland) durchgeführt.

### **3.2.2 Deskriptive Statistik**

Zunächst erfolgte die Erhebung der deskriptiven Statistik mit der Erfassung der gültigen Fälle für die jeweilige Variable. Fälle, die als „unbekannt“ oder „nicht erhoben“ beschrieben wurden, wurden zu den systemdefiniert fehlenden Fällen gezählt. Zunächst wurden die Lage- und Streuparameter erhoben. Die Häufigkeiten von normalverteilten metrischen Variablen sind als Mittelwerte mit Standardabweichungen angegeben. Die Häufigkeiten von ordinal skalierten Variablen sind in absoluten Zahlen sowie in Prozentzahlen angegeben.

### **3.2.3 Korrelationen**

Die Korrelationen mit dem Punkte-Score und den nominal skalierten Variablen erfolgten mittels Mann-Whitney-Rang-Test bzw. dem Kruskal-Wallis-Test bei mehr als zwei Gruppen. Metrische bzw. quantitative Variablen wurden mit Hilfe des Spearman-Tests in Korrelation zu dem Punkte-Score gesetzt. Der Korrelationskoeffizient  $r$  wurde mittels Spearman-Test, der Z-Wert für Parameter, die mittels Mann-Whitney-Rang-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test berechnet wurden, automatisch generiert. Das Signifikanzniveau wurde als ein p-Wert von  $\leq 0,05$  definiert. Ergaben die Analysen ein Signifikanzniveau, welches nicht im zweistelligen Dezimalzahlenbereich abzubilden war, wurde der Wert von  $p < 0,01$  angegeben. Scatterplot-Diagramme wurden bei nominalen Variablen eingesetzt, um den Zusammenhang zwischen ihnen und dem Score zu verdeutlichen. Die Verteilung von ordinal skalierten Variablen wurde in Box-Plot-Diagrammen dargestellt.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Deskriptive Ergebnisse**

#### **4.1.1 Alter, Geschlecht, Bodymaßindex**

Die Daten von 135 DCM-Patienten der Biodatenbank des UKSH Kiel lagen vollständig vor und wurden in die weiteren Analysen eingeschlossen. 79 Patientendatensätze der Biodatenbank lagen nur unvollständig vor und wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Von den Studienteilnehmern waren 30,37 % (n = 41) weiblich und 69,63 % (n = 94) männlich (s. Anhang 8). Das mittlere Alter lag bei 59,13 ( $\pm$  14,58) Jahren. Die Körpergröße der Patienten hatte einen Mittelwert von 175,57 cm ( $\pm$  11,83 cm). Das Körpergewicht betrug im Mittel 88,47 ( $\pm$  21,02) kg. Der Body-Mass-Index lag im Mittel bei 28,71 ( $\pm$  6,34) kg/m<sup>2</sup> (s. Anhang 9).

#### **4.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren gehören neben den nicht beeinflussbaren Faktoren wie männliches Geschlecht, Alter und positive Familienanamnese auch arterielle Hypertonie, Nikotinkonsum und Diabetes mellitus. In dem DCM-Kollektiv waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie 57,78 % (n = 78) der Patienten an einer arteriellen Hypertonie gemäß der WHO-Definition erkrankt. 42,2 % (n = 57) hatten keinen erhöhten Blutdruck. An einem Diabetes mellitus Typ II waren 17,04 % (n = 23) erkrankt. 82,96 % (n = 112) hatten keinen Diabetes mellitus Typ II. Von den befragten Patienten gaben 19,26 % (n = 26) an, regelmäßig Nikotin zu konsumieren. 14,07 % (n = 19) der Patienten gaben an, ehemalige Raucher zu sein. 66,67 % (n = 90) haben nach eigenen Angaben noch nie Nikotin konsumiert. Aus der Anamnese geht hervor, dass 41,48 % (n = 56) der Patienten an einer Dyslipoproteinämie litten. Bei 58,52 % (n = 79) konnte keine Dyslipoproteinämie nachgewiesen werden (s. Anhang 10).

#### **4.1.3 Herzinsuffizienz**

In der Studie zur klinischen Relevanz des H<sub>2</sub>FpEF-Scores in DCM-Patienten wurden die oben genannten klinischen Symptome der Herzinsuffizienz erfragt. 62,22 % (n = 84) der Patienten gaben in der Anamnese eine Belastungsdyspnoe an. 32,59 % (n = 44) der Patienten verneinten Belastungsdyspnoe. Bei 14,07 % (n = 19) der Patienten wurde Ruhedyspnoe festgestellt. 80,74 % (n = 109) der Patienten verneinten Ruhedyspnoe.

Anamnestisch ließ sich für 116 Patienten die NYHA-Klasse aus den vorliegenden Befunden entnehmen. Die NYHA-Klassen teilten sich wie folgt auf: NYHA-Klasse I 21,48 % (n = 29), NYHA-Klasse II 32,59 % (n = 44), NYHA-Klasse III 17,04 % (n = 23), NYHA-Klasse IV 14,81 % (n = 20) (s. Anhang 11).

17,78 % der Patienten (n = 24) gaben an, an einer Angina pectoris-Symptomatik zu leiden. 73,33 % (n = 99) verspürten nach eigenen Angaben weder bei Belastung noch in Ruhe Angina pectoris. Von den untersuchten Patienten klagten 8,15 % (n = 11) über Palpitationen. 87,41 % (n = 118) gaben an, keine Palpitationen zu spüren. Bei 14,81 % der Teilnehmer (n = 20) wurden Ödeme festgestellt. 80,74 % (n = 109) der Patienten wiesen keine Ödeme auf (s. Anhang 12). Mittels der Elektrokardiographie wurde in dem DCM-Kollektiv bei 28,89 % (n = 39) der Teilnehmer ein Vorhofflimmern diagnostiziert. Bei 71,11 % (n = 96), also der Mehrheit der Patienten, zeigte sich ein Sinusrhythmus.

Die LVEF-Stadien teilten sich wie folgt auf: normale LVEF (> 55 %) 3,70 % (n = 5), leichtgradig eingeschränkte LVEF (45 – 54 %) 8,89 % der Patienten (n = 12), mittelgradig eingeschränkte LVEF (30 – 44 %) 24,44 % der Patienten (n = 33), hochgradig eingeschränkte LVEF (< 30 %) 62,96 % der Patienten (n = 85). Die LVEF in Prozent betrug im echokardiographischen Befund  $31,44 \pm 11,71\%$ . Zu beachten ist, dass die Diagnosestellung der DCM teilweise zu einem früheren Zeitpunkt erfolgte und nicht mit dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie gleichgesetzt werden darf. So hatte sich die LVEF bei einigen Patienten bereits unter intensivierter Herzinsuffizienztherapie wieder normalisiert (s. Anhang 13).

Laborchemisch lag von 115 Patienten der Biomarker NT-proBNP vor. Der Mittelwert betrug  $4036,16 \pm 8779,18\text{ng/l}$ . Das Troponin lag bei 121 Patienten vor. Der Mittelwert betrug  $36,56 \pm 51,75\text{ng/l}$  (s. Anhang 14).

Im Rahmen der invasiven Diagnostik konnte bei 42,96 % der Patienten (n = 58) eine KHK ausgeschlossen werden. 37,78 % der Patienten (n = 51) hatten eine Koronarsklerose, 13,33 % (n = 18) eine 2-Gefäß-KHK und 1,48 % der Teilnehmer (n = 2) eine 3-Gefäß-KHK (s. Anhang 15). Das Ausmaß der eingeschränkten Globalfunktion war jedoch nicht auf den angiographischen Nachweis einer KHK zurückzuführen. Daher ist weiterhin von einer DCM als funktionseinschränkende Ursache auszugehen. Nach erneuter Sichtung der echokardiographischen Filme konnte der systolische PA-Druck von 75,74 % der Patienten (n = 103) bei bestehender Trikuspidalinsuffizienz eingestuft werden. Bei 24,26 % der Patienten (n = 32) wurde der systolische PA-Druck aufgrund fehlender Trikuspidalinsuffizienz als regelrecht gewertet. Im Mittelwert hatten die 103 Patienten einen systolischen PA-Druck von  $42,83 \pm 15,03\text{mmHg}$  (s. Anhang 16). Für den ebenfalls echokardiographisch ermittelten Parameter E/e' betrug der Mittelwert  $10,56 \pm 4,73$ .

5,93 % Patienten (n = 8) hatten zum Zeitpunkt der Studie einen Herzschrittmacher implantiert. Davon profitierten 6,67 % Patienten (n = 9) von einem ICD (s. Anhang 17).

#### **4.1.4 Nierenfunktion**

Die GFR wurde wie oben beschrieben mit Hilfe der Cockcroft-Gault Formel berechnet. Sie konnte für alle 135 Patienten berechnet werden. Der Mittelwert der GFR betrug  $92,14 \pm 37,09 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$ . Das

Kreatinin konnte ebenfalls bei allen 135 Patienten zur Auswertung herangezogen werden. Der Mittelwert betrug  $1,12 \pm 0,43$  mg/dl. 45,93 % der DCM-Patienten (n = 62) wurden dem Niereninsuffizienzstadium G 1 zugeordnet und hatten demnach keine Einschränkungen in der Nierenfunktion. 37,04 % (n = 50) hatten eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion (G 2). 16,30 % der Patienten (n = 22) wurden dem Stadium G 3, 0,74 % (n = 1) dem Stadium G 4 und kein Patient dem Stadium G 5 zugeordnet. (s. Anhang 18).

#### **4.1.5 Nebendiagnosen**

In der durchgeführten Studie litten 2,96 % Patienten (n = 4) an einer pAVK. 97,04 % (n = 131) hatten keine pAVK. Die Patienten befanden sich im Fontaine-Stadium II. Bei 98,52 % (n = 133) konnte das Fontaine-Stadium nicht aus dem Arztbrief entnommen werden. Der Anteil der an einer chronischen Lungenerkrankung leidenden Patienten betrug 9,63 % (n = 13). 89,63 % (n = 121) hatten keine chronische Lungenerkrankung (s. Anhang 19).

#### **4.1.6 Medikamente**

Die verschriebene Medikation ließ sich für alle 135 Patienten aus dem Arztbrief entnehmen. Es zeigte sich, dass 91,85 % der Patienten (n = 124) mit einem Beta-Blocker therapiert wurden. Die Verteilung weiterer Medikamente setzte sich die folgt zusammen: ACE-Inhibitoren 60,74 % (n = 82), AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten 29,63 % (n = 40), Aldosteronantagonisten 75,56 % (n = 102), Schleifendiuretika 65,19 % (n = 88), Thiazid-Diuretika 8,89 % (n = 12), Kalzium-Antagonisten 2,96 % (n = 4), Statine 40,00 % (n = 54) (s. Anhang 20). Zum Zeitpunkt der Erhebung war die Anwendung von Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren noch nicht Gegenstand der Leitlinien und wurde daher nicht in die Analysen miteinbezogen.

#### **4.1.7 Nachverfolgung**

Die Nachverfolgung ergab, dass 74,82 % der Patienten (n = 101) zum Zeitpunkt der Befragung am Leben waren. Davon konnten 5,93 % (n = 8) persönlich und 68,89 % (n = 93) telefonisch kontaktiert werden. 7,41 % der Patienten (n = 10) wurden als verstorben ausfindig gemacht. Von 4 Patienten war das Todesdatum einsehbar (s. Anhang 21). Eine qualifizierte Analyse der Todesursache konnte aufgrund von fehlenden Informationen über deren Ätiologie nicht erfolgen.

Bei der Befragung des gesundheitlichen Zustandes gaben 25,93 % der Patienten (n = 35) an, sich in einer „sehr guten“ Verfassung zu befinden. 37,04 % Patienten (n = 50) beschrieben ihren gesundheitlichen Zustand als „gut“, 6,67 % Patienten (n = 9) als „mittel“ und 1,47 % der Patienten (n

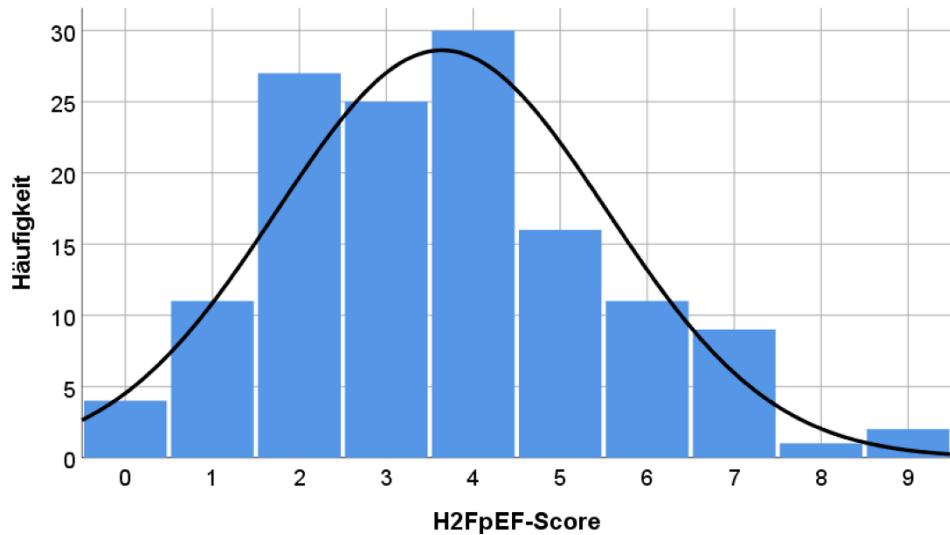
= 2) als „schlecht“. Keiner der Patienten beklagte, sich in körperlich „sehr schlechter“ Verfassung zu befinden (s. Anhang 22).

Auch in der Nachverfolgung wurden die NYHA-Klassen als Parameter der körperlichen Belastung bestimmt. Bei 68,89 % der Patienten (n = 93) konnte die NYHA-Klasse in der Nachverfolgung bestimmt werden. 43,70 % der Patienten (n = 59) wurden der Klasse I, 20,00 % der Patienten (n = 27) der Klasse II, 5,19 % der Patienten (n = 7) der Klasse III und kein Patient der NYHA-Klasse IV zugeordnet (s. Anhang 23).

## 4.2 Der H<sub>2</sub>FpEF-Score in der DCM-Kohorte

Der Mittelwert des H<sub>2</sub>FpEF-Scores betrug in dem DCM-Kollektiv  $3,65 \pm 1,90$  Punkte. Die Verteilung des H<sub>2</sub>FPEF Scores ist annähernd normal verteilt. Minimal werden 0 Punkte und maximal 9 Punkte erreicht. Am häufigsten wurde der Punktewert von 4 Punkten mit 22,22 % erreicht

Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung des H<sub>2</sub>FpEF-Scores in der Kohorte der DCM-Patienten



Der H<sub>2</sub>FpEF-Punkte-Score ist in dem untersuchten DCM-Kollektiv annährend normal verteilt.

## 4.3 Analysen

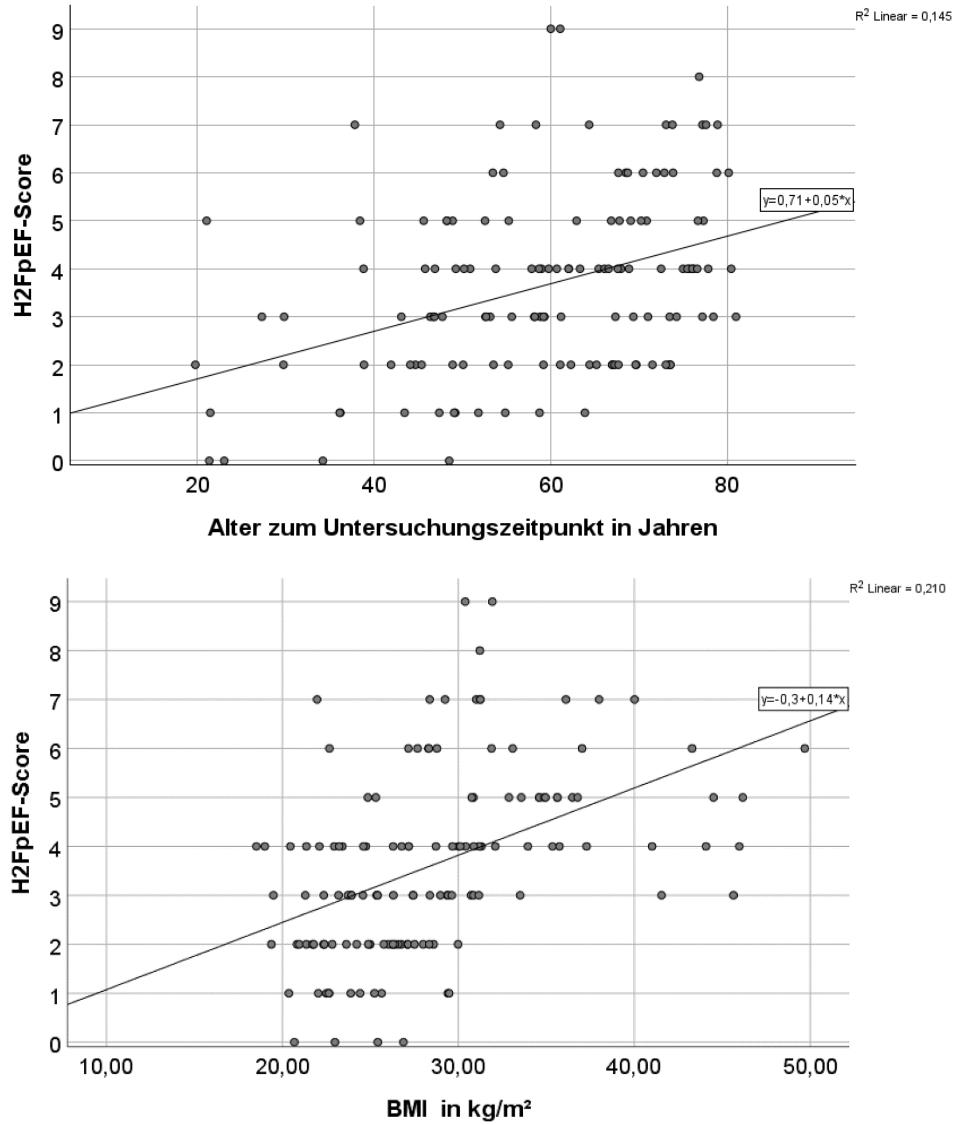
### 4.3.1 Korrelationsanalyse der Einzelfaktoren des H<sub>2</sub>FpEF-Scores

Zur internen Validierung der Ergebnisse wurde zunächst in einer Korrelationsanalyse die Korrelation der Einzelfaktoren des Punkte-Scores mit dem resultierenden H<sub>2</sub>FpEF-Score untersucht. In der Kohorte korrelieren erwartungsgemäß hauptsächlich die folgenden Einzelfaktoren mit dem H<sub>2</sub>FPEF-Score: BMI ( $r = 0,54; p < 0,01$ ), Vorhofflimmern ( $Z = -4,25; p < 0,01$ ), systolischer PA-Druck ( $r = 0,43; p$ -Wert  $< 0,01$ ), E/e' ( $r = 0,45; p < 0,01$ ) sowie Alter der Patienten ( $r = 0,36; p < 0,01$ ). Diese Ergebnisse folgen der Punktgewichtung der Einzelfaktoren des Scores. Zwischen dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und dem Punkte-Score kann in unserer Kohorte keine relevante Interaktion festgestellt werden ( $Z = -1,54; p = 0,12$ ). Die stärkste Korrelation zeigt sich erwartungsgemäß zwischen Vorhofflimmern bzw. BMI und Punkte-Score, da dieser dreifach in die Wertung eingeht. Das Alter zeigt die schwächste positive Korrelation zum Punkte-Score.

Die Scatterplot-Diagramme mit linearer Skalierung zeigen die Verteilung des Alters, des BMIs, der echokardiographischen Parameter E/e' und des systolischen PA-Drucks in Bezug auf den Score zum

Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie. Patienten mit höherem Alter erreichen einen höheren Punkte-Score. Auch bei erhöhtem BMI steigt er, wobei die höchsten Score-Werte von Patienten mit einem BMI von  $30 - 35 \text{ kg/m}^2$  erreicht werden.

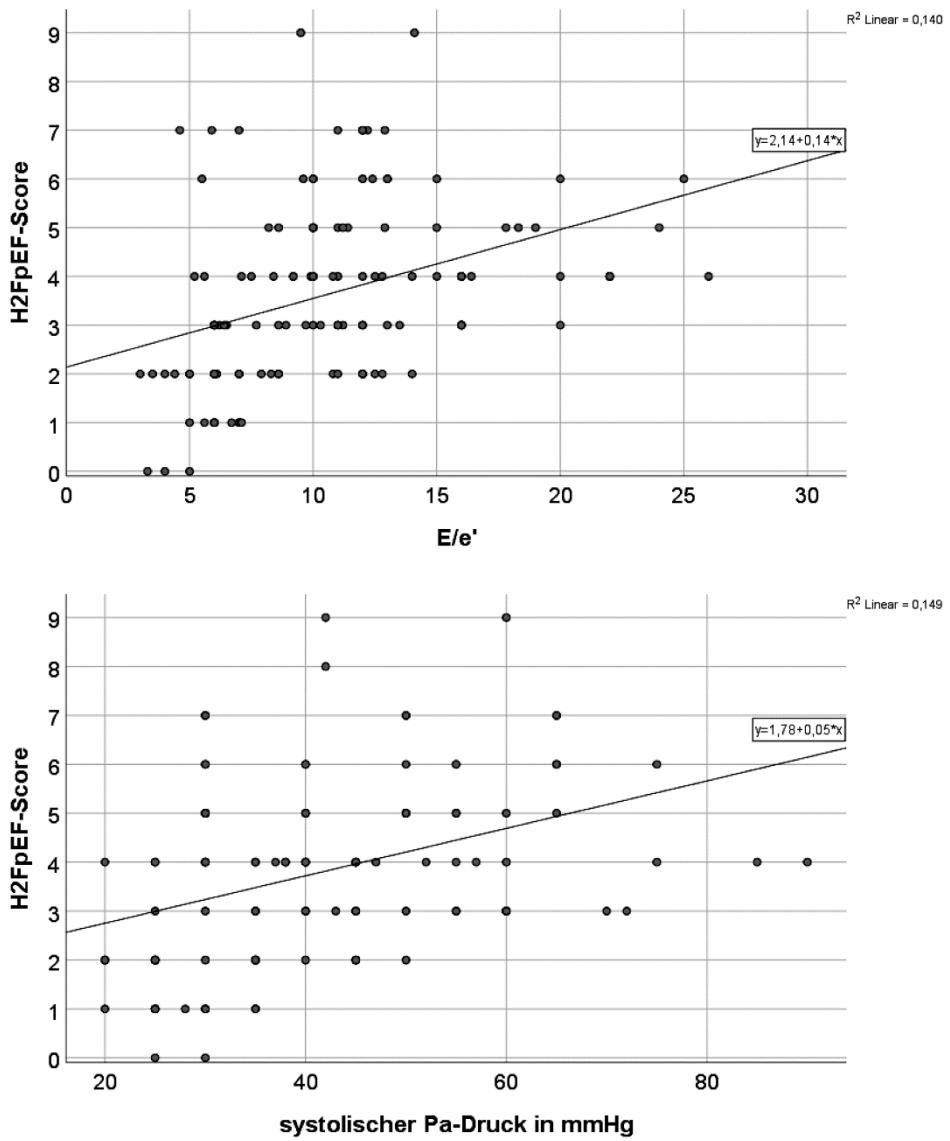
*Abbildung 4: Korrelation von H<sub>2</sub>FpEF-Score mit Alter und BMI*



Der H<sub>2</sub>FpEF-Score korreliert signifikant mit Alter ( $r = 0,36; p < 0,01$ ) und BMI ( $r = 0,54; p < 0,01$ ). Scatterplot mit Korrelationsgraden.

Patienten mit hohen Werten des Markers des linksventrikulären Füllungsdrucks E/e' haben einen hohen Punkte-Score. Allerdings werden die höchsten Score-Werte von Patienten mit mittelhohen Werten des echokardiographischen Parameters erreicht. Ein Zusammenhang kann außerdem auch zwischen dem systolischen PA-Druck und dem Score dargestellt werden.

Abbildung 5: Korrelation H<sub>2</sub>FpEF-Score mit E/e' und systolischem PA-Druck



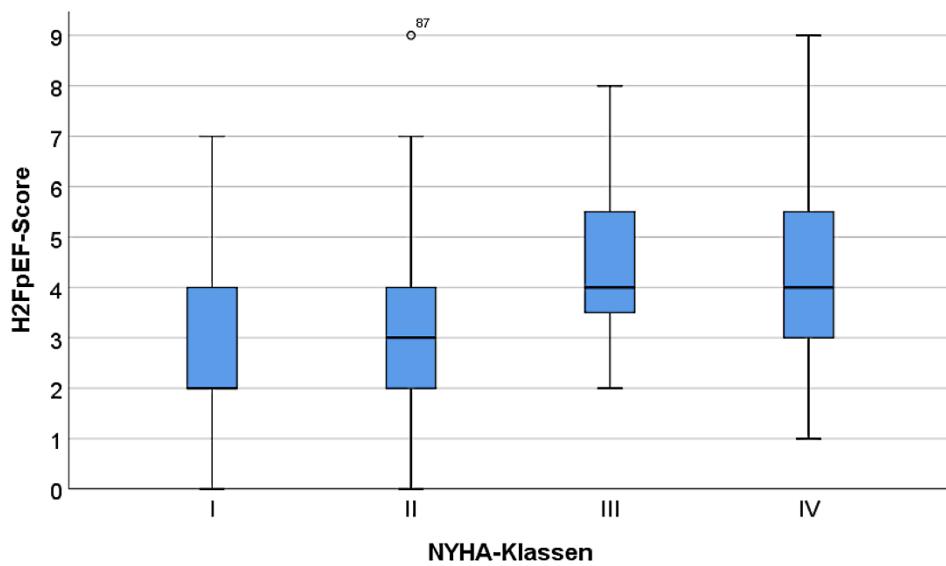
Der H<sub>2</sub>FpEF-Score korreliert signifikant mit E/e' ( $r = 0,45; p < 0,01$ ) und dem systolischen PA-Druck ( $r = 0,43; p\text{-Wert} < 0,01$ ). Scatterplot mit Korrelationsgraden

#### 4.3.2 Korrelationsanalysen klinischer Parameter mit dem H<sub>2</sub>FpEF-Score

Geschlecht und H<sub>2</sub>FpEF-Score zeigen keine empirisch signifikante Abhängigkeit zueinander ( $Z = -0,88; p = 0,38$ ).

Die NYHA-Klasse als Grad der Herzinsuffizienzsymptomatik zeigt eine signifikante Korrelation mit dem H<sub>2</sub>FPEF-Punkte-Score ( $r = 0,33; p < 0,01$ ). Patienten mit einer höheren NYHA-Klasse erreichen im Median einen höheren Punkte-Score. Der Median steigt mit den Klassen I, II und III an und liegt in Klasse IV ebenso wie in Klasse III bei einem Wert von 4. Minimum und Maximum liegen in Klasse I und II bei den gleichen Score-Werten. In Klasse IV werden die höchsten Score-Werte erreicht.

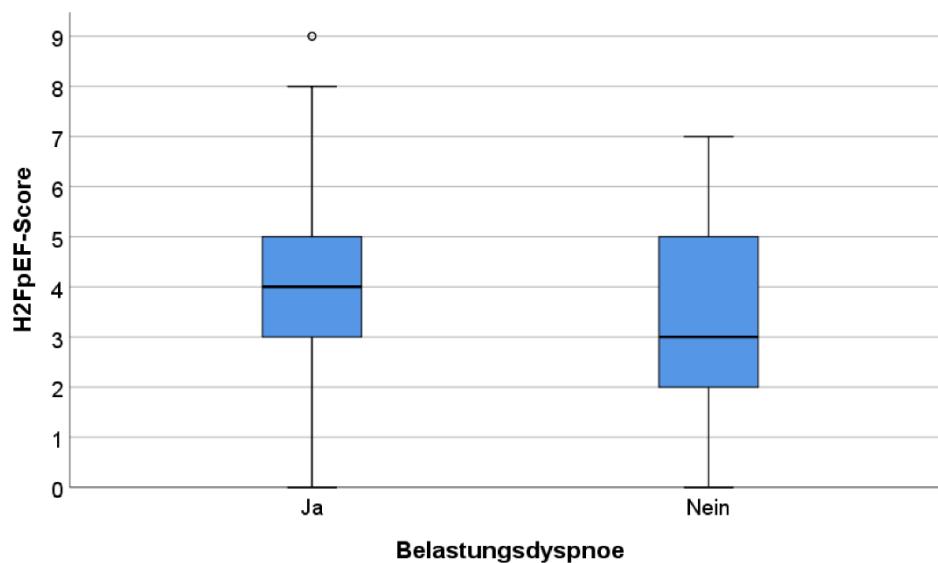
Abbildung 6: Verteilung des H<sub>2</sub>FpEF-Scores in den NYHA-Klassen

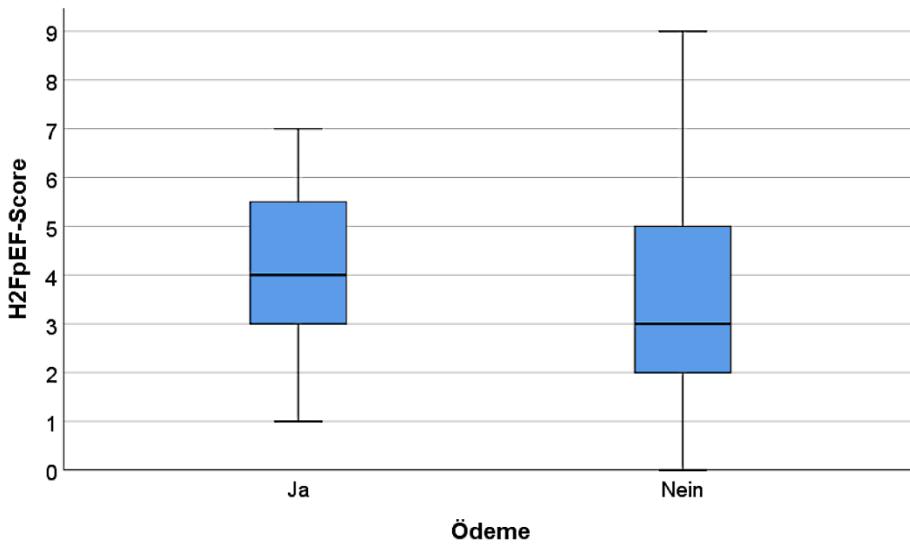


Der H<sub>2</sub>FpEF-Punkte-Score zeigt eine signifikante Korrelation in Bezug auf die NYHA-Klassen ( $r = 0,33; p < 0,01$ ).

Als klinische Symptome der Herzinsuffizienz zeigen Belastungsdyspnoe ( $Z = -2,41; p = 0,02$ ) und vorhandene Ödeme ( $Z = -1,93; p = 0,05$ ) eine signifikante Korrelation mit dem Punkte-Score. Patienten ohne Belastungsdyspnoe erreichen einen maximalen Score-Wert von 7 Punkten, wohingegen für Patienten mit Belastungsdyspnoe höhere Maxima berechnet wurden. Der Median der Patienten ohne Belastungsdyspnoe liegt einen Punkt tiefer als der der Patienten mit Belastungsdyspnoe.

Abbildung 7: Verteilung von Belastungsdyspnoe und Ödemen in Korrelation zum H<sub>2</sub>FpEF-Score

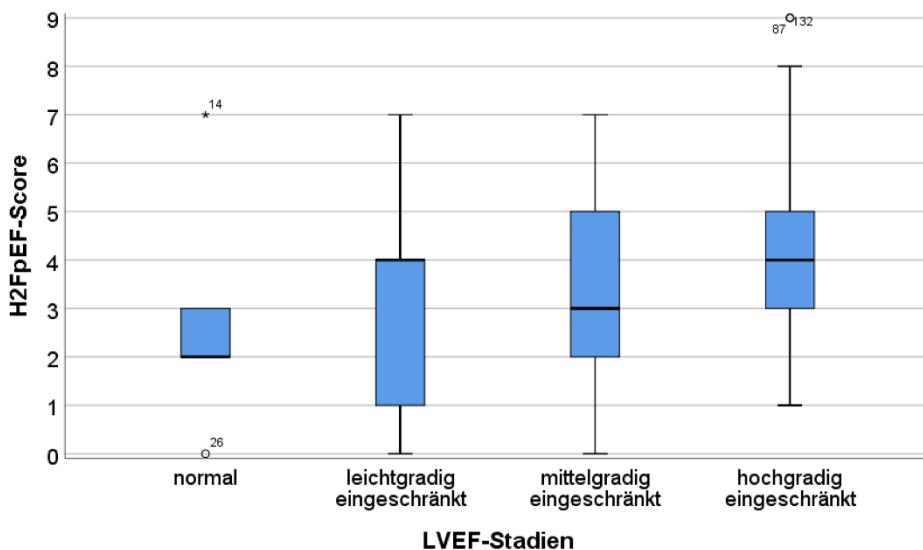


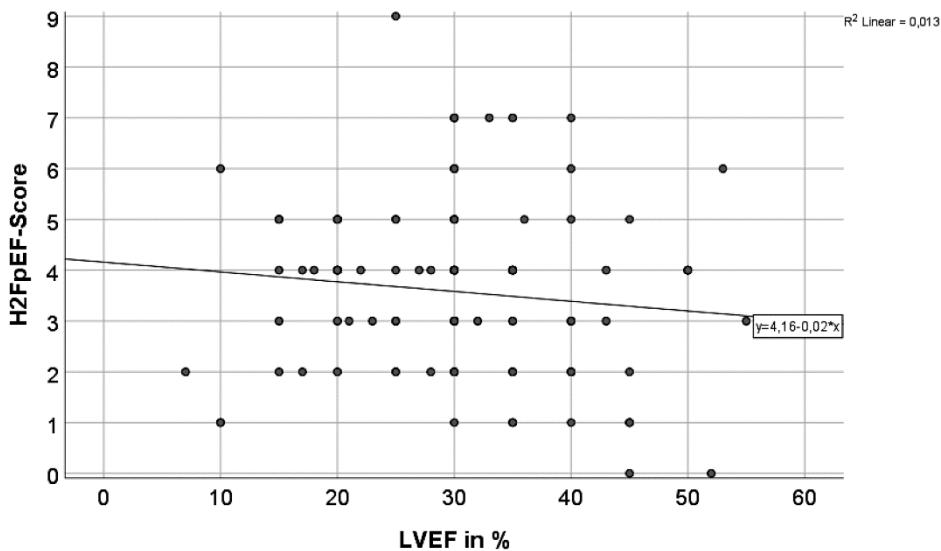


Der H<sub>2</sub>FpEF-Punkte-Score korreliert signifikant mit Belastungsdyspnoe ( $Z = -2,41; p = 0,02$ ) und Ödemen ( $Z = -1,93; p = 0,05$ ).

Die Kategorien der LVEF der DCM-Kohorte korrelieren signifikant mit dem H<sub>2</sub>FpEF-Score ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,01$ ). Patienten mit einer schlechteren LVEF zeigen einen höheren Punkte-Score. Der Median bei Patienten mit normaler LVEF liegt bei 2 Punkten, der von Patienten mit leichtgradig und hochgradig eingeschränkter LVEF bei 4, der Median bei Patienten mit mittelgradig eingeschränkter LVEF bei 3 Punkten. Zwischen der individuellen LVEF in Prozent und dem H<sub>2</sub>FpEF-Score besteht keine empirische Abhängigkeit ( $r = -0,14; p = 0,10$ ). Zu beachten ist hier, dass Datum der Diagnosestellung nicht mit dem Einschlussdatum in die Studie gleichzusetzen sind. Es daher möglich, dass sich in einigen Probanden die LVEF unter adäquater Herzinsuffizienztherapie bereits verbessert oder bereits normalisiert hat.

Abbildung 8: Korrelation von H<sub>2</sub>FpEF-Score und LVEF-Stadien sowie LVEF in %

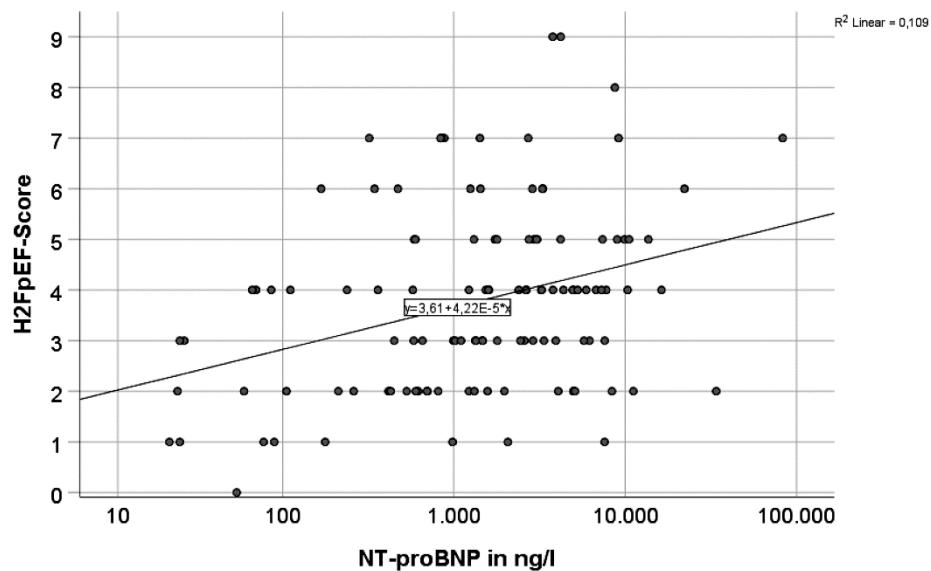




Der H<sub>2</sub>FpEF-Score korreliert signifikant mit den Kategorien der linksventrikulären Funktionseinschränkung. Oben: Verteilung des H<sub>2</sub>FpEF-Scores nach LVEF-Stadien ( $r = 0,22; p < 0,01$ ). Unten: Fehlende Korrelation der LVEF in % mit dem H<sub>2</sub>FpEF-Score ( $r = -0,14; p = 0,10$ ). Scatterplot mit Korrelationsgraden.

Als laborchemischer Parameter zeigt der klinische Biomarker NT-proBNP ( $r = 0,30; p < 0,01$ ) im Vergleich zum Troponin T ( $r = 0,11; p = 0,22$ ) eine signifikante Korrelation mit dem Punkte-Score. Der nachstehende Scatterplot mit logarithmischer Skalierung des NT-proBNP-Spiegels und linearer Skalierung des H<sub>2</sub>FpEF-Scores zeigt die Abhängigkeit zwischen beiden Variablen.

*Abbildung 9: NT-proBNP in Abhängigkeit zum H<sub>2</sub>FpEF-Score*



Der H<sub>2</sub>FpEF-Score korreliert signifikant mit dem Biomarker NT-proBNP ( $r = 0,30; p < 0,01$ ). Scatterplot mit Korrelationsgraden.

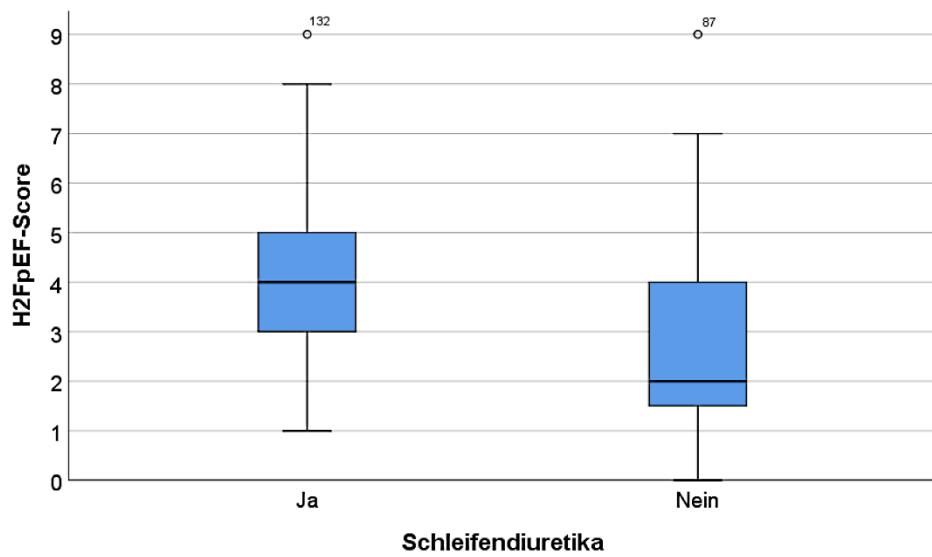
Betrachtet man die Abhängigkeiten von Begleiterkrankungen und Score, so lassen sich zwischen Diabetes mellitus Typ II ( $Z = -1,73; p = 0,08$ ), pAVK ( $Z = -0,41; p = 0,68$ ), chronischen

Lungenerkrankung ( $Z = -1,08$ ;  $p = 0,29$ ), Dyslipoproteinämie ( $Z = -1,75$ ;  $p = 0,8$ ) sowie dem regelmäßigen Konsum von Nikotin ( $r = -0,07$ ;  $p = 0,39$ ) und dem Punkte-Score keine statistisch signifikanten Korrelationen finden. Auch zwischen weiteren klinischen Parametern und dem Score konnte keine empirisch signifikante Abhängigkeit festgestellt werden: Ruhedyspnoe ( $Z = -1,39$ ;  $p = 0,16$ ), Angina pectoris Symptomatik ( $Z = -0,60$ ;  $p = 0,55$ ), Palpitationen ( $Z = -1,45$ ;  $p = 0,15$ ), GFR in  $\text{ml}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$  ( $r = -0,08$ ;  $p = 0,33$ ), Stadien der Niereninsuffizienz ( $r = 0,01$ ;  $p = 0,95$ ), KHK ( $r = 0,05$ ;  $p = 0,60$ ), mechanische Herz-Unterstützungssysteme.

#### 4.3.2.1 Medikamente

Die Untersuchungen zeigen eine signifikante Abhängigkeit zwischen der Einnahme von Schleifendiuretika ( $Z = -3,59$ ;  $p < 0,01$ ) bzw. Aldosteron-Antagonisten ( $Z = -1,99$ ;  $p = 0,05$ ) und dem Punkte-Score. Medikamente wie Beta-Blocker oder ACE-Inhibitoren zeigen Abhängigkeiten unter dem geforderten Signifikanzniveau. In dem folgenden Box-Plot-Diagramm ist zu erkennen, dass der Median des Scores der Patienten mit Schleifendiuretika-Einnahme über dem der Patienten ohne Einnahme des Medikaments liegt. Minimum und Maximum der Patienten ohne Schleifendiuretika liegen jeweils einen Punkt unter denen der zu vergleichenden Gruppe. Ausreißer durch Patienten mit einem Punkte-Score von 9 sind in beiden Gruppen vorhanden und dem Box-Plot-Diagramm zu entnehmen.

*Abbildung 10: Verteilung H<sub>2</sub>FpEF-Score und verschriebene Schleifendiuretika*



Der H<sub>2</sub>FpEF-Score zeigt eine signifikante Abhängigkeit zu den im Arztbrief verordneten Schleifendiuretika ( $Z = -3,59$ ;  $p < 0,01$ ).

#### 4.3.3 Korrelation des H<sub>2</sub>FpEF-Scores mit klinischen Parametern der Nachverfolgung

Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem klinischen Befinden der Patienten zum Zeitpunkt der Nachverfolgung ( $r = 0,23$ ;  $p = 0,03$ ) und dem Punkte-Score. Die NYHA-Klassen zeigen

in der Nachverfolgung ( $r = 0,01$ ;  $p = 0,92$ ) im Vergleich zu den in der Baseline erhobenen NYHA-Klassen keine statistisch signifikante Korrelation mit dem H<sub>2</sub>FPEF-Score.

## **5 Diskussion**

### **5.1 Analyse der Einzel-Faktoren des H<sub>2</sub>FpEF-Scores**

Zur Berechnung des H<sub>2</sub>FpEF-Scores in einer Kohorte von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie werden sechs klinische und echokardiographische Faktoren der Patienten erhoben: Adipositas mit einem BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, pulmonale Hypertension mit einem systolischen PA-Druck > 35 mmHg, Alter > 60 Jahre und erhöhter Füllungsdruck mit E/e' > 9. In unserem Kollektiv aus DCM-Patienten zeigt sich bei fünf der sechs Charakteristika des H<sub>2</sub>FpEF-Scores eine signifikante Korrelation ( $p < 0,05$ ). So zeigen Alter ( $r = 0,36; p < 0,01$ ), BMI ( $r = 0,54; p < 0,01$ ), Vorhofflimmern ( $Z = -4,25; p < 0,01$ ), systolischer PA-Druck ( $r = 0,43; p < 0,01$ ) und der Parameter E/e' ( $r = 0,45; p < 0,01$ ) eine empirische Abhängigkeit zum H<sub>2</sub>FpEF-Score. Zu berücksichtigen ist allerding auch die Gewichtung des BMIs mit zwei Punkten und Vorhofflimmern mit drei Punkten im Score. Die Diagnose arterielle Hypertonie wurde anhand der Dokumentation der Arztbriefe retrospektiv in die Analyse aufgenommen und ist möglichweise unterrepräsentiert.

In der vorangegangenen Studie von Sueta et al. konnte lediglich ein signifikanter Zusammenhang zwischen BMI und Vorhofflimmern mit dem Score hergestellt werden. Alle anderen Faktoren zeigten keinen signifikanten Zusammenhang.

In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich der dichotome H<sub>2</sub>FpEF-Score angewendet. Aufgrund der retroperspektiven Datenerhebung lag eine bessere Datenqualität (beispielweise bezüglich der PA-Drücke) vor, sodass von der Verwendung des kontinuierlichen Scores abgesehen wurde.

### **5.2 H<sub>2</sub>FpEF-Score unabhängige Charakteristika**

#### **5.2.1 Mortalität**

In der durchgeführten Nachverfolgung der DCM-Kohorte zeigt sich ab Januar 2011 bis Juni 2016 eine Mortalitätsrate von insgesamt 11,20 %. Sie ist damit im Vergleich niedriger als die Mortalitätsrate von 14,02 % in anderen Studien mit DCM-Patienten (Abebe et al. 2016). Möglicherweise ist das Ergebnis in der vorliegenden Studie jedoch unterrepräsentiert, da Patienten, die nicht nachverfolgt werden konnten, von der Studie ausgeschlossen wurden. Todesfälle unter den nicht nachzuverfolgenden Patienten konnten so nicht in die Mortalitätsberechnung miteinbezogen werden.

### **5.2.2 NYHA-Klassen**

Der klinische Schweregrad der Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse) stellt einen zentralen prognostischen Parameter im Krankheitsverlauf der DCM dar. In der vorliegenden Studie wird die klinische Relevanz des H<sub>2</sub>FpEF-Scores unter anderem anhand der Korrelation der NYHA-Klassen gezeigt. Die NYHA-Klasse steht in zentralem Zusammenhang mit der Prognose bei der DCM (Agstam et al. 2020). So haben DCM-Patienten mit den NYHA-Klassen III und IV eine deutlich höhere Ein-Jahres-Mortalität als Patienten der NYHA-Klassen I und II (Muntwyler et al. 2002).

Die empirische Korrelation des H<sub>2</sub>FpEF-Scores in HFpEF-Patienten wurde für die NYHA-Klassen III und IV bereits belegt (Sueta et al. 2019).

### **5.2.3 LVEF**

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich eine empirische Abhängigkeit von H<sub>2</sub>FpEF-Score und den Stadien der LVEF. Patienten mit einer eingeschränkten LVEF weisen einen deutlich höheren Score auf als Patienten mit nur leichtgradig reduzierter LVEF. In der dilatativen Kardiomyopathie stellt die LVEF einen der wichtigsten prognostischen Faktoren da und korreliert mit der Mortalität. Bisher wurde der Score nur in Patientengruppen mit erhaltener LVEF angewendet, hier zeigt sich jedoch auch eine signifikante Abhängigkeit bei Patienten mit reduzierter Pumpfunktion. Zu beachten ist jedoch, dass sich zum Zeitpunkt der Datenerhebung die LVEF bei einigen Patienten unter adäquater Herzinsuffizienztherapie wieder verbessert bzw. sogar normalisiert hat. Es gilt zu diskutieren und in der Zukunft prospektiv zu untersuchen, ob der H<sub>2</sub>FPEF-Score auch in Kollektiven mit eingeschränkter LVEF diagnostische oder prognostische Aussagekraft besitzt.

### **5.2.4 NT-proBNP als Biomarker der Herzinsuffizienz korreliert signifikant mit dem H<sub>2</sub>FPEF-Score**

NT-proBNP ist ein zentraler Biomarker der Herzinsuffizienz, welcher darüber hinaus die Differenzierung kardial bedingter unklarer Dyspnoe ermöglicht (Maisel et al. 2002). Zum anderen ist es ein hochrelevanter Prognosemarker und dient der Schweregradbestimmung der Herzinsuffizienz sowie der Dehnung der Ventrikel (Gluba et al. 2012). Schon lange wird es als Verlaufsparameter der Herzinsuffizienz angewandt. Das BNP sowie das NT-proBNP gelten als erste unabhängige Prädiktoren der Herzinsuffizienz (Masson et al. 2006). Durch die DCM-bedingten kardialen Füllungsdrücke und die erhöhte Wandspannung wird vermehrt NT-proBNP synthetisiert und freigesetzt. Durch die geförderte Natriurese, die Vasodilatation und die begleitende Relaxation der glatten Muskulatur wird die Vor- und Nachlast verringert. Das NT-proBNP eignet sich als ein guter Marker der erhöhten ventrikulären Wandspannung, welche vor allem bei linksventrikulären Füllungsstörungen präsent ist. Patienten mit einem hohen NT-proBNP weisen in der vorliegenden Arbeit einen erhöhten Score auf.

In einer Vielzahl von Studien wird das NT-proBNP zwar zur Risikostratifizierung der Hospitalisierungsrate der Herzinsuffizienz analysiert, allerdings wurde es wegen zu geringer Verfügbarkeit (meist < 25 %) bisher nie in einen Score als dessen Bestandteil aufgenommen (Fonarow et al. 2005). Hospitalisierte Patienten, die sich zum Zeitpunkt des Exitus im Krankenhaus befanden, weisen ein deutlich höheres NT-proBNP auf. Der angewandte erstmals auf NT-proBNP basierende Score differenziert auch zwischen HFpEF und HFrEF. Das NT-proBNP in HFpEF-Patienten fällt höher aus und zudem zeigen diese Patienten eine längere Krankenhaus-Verweildauer als die zu vergleichenden HFrEF-Patienten (Huang et al. 2016). Die vorangehenden Scores zur Risikostratifizierung der Herzinsuffizienz wie der „Acute Decompensated Heart Failure National Registry“ (ADHERE) Risikoscore, „Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure“ (OPTIMIZE-HF) Riskoscore, „Get with the guidelines program“ (GWTG)-HF-Risikoscore, sowie die „Acute Heart Failure, Database“ (AHEAD) eignen sich zwar wie die OPTIMIZE-HF-Studie als ein „wellvalidated bedside tool for in-hospital mortality risk stratification“, beziehen dennoch nicht das NT-proBNP in den jeweiligen Score mit ein (Huang et al. 2016; Abraham et al. 2008; Zheng et al. 2006). Eine Korrelation zwischen dem Biomarker und der LVEF ist bereits nachgewiesen (Masson et al. 2006; Bielecka-Dabrowa et al. 2013). Am Beispiel des AHEAD-Scores (A-atrial fibrillation, H-haemoglobin < 130 g/l für Männer und < 120 g/l für Frauen, E-elderly (Alter > 70 Jahre), A-abnormal renal parameters (Kreatinin > 130 µmol/l), D-diabetes mellitus) wurde die Langzeitmortalität von HFpEF- und HFrEF-Patienten bei akuter Herzinsuffizienz in einer asiatischen Bevölkerungsgruppe untersucht (Spinar et al. 2016a). Es zeigte sich, dass Patienten mit einem höheren Score vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren (höheres Alter, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, erhöhte NT-proBNP-Werte und Kreatinin-Werte) aufweisen. Patienten mit höherem Punktescore zeigten in der Studie eine höhere Mortalität nach einem Jahr und nach 90 Monaten (Chen et al. 2017; Spinar et al. 2016b). Die Verwendung von multivariablen Risiko-Scores zur Berechnung des Mortalitätsrisikos für hospitalisierte Patienten mit akuter Herzinsuffizienz wurde bereits 2013 in den American College of Cardiology Foundation/AHA Guidelines empfohlen (Yancy et al. 2013; Chen et al. 2017). Allerdings wird das NT-pro-BNP in vielerlei Hinsicht beeinflusst. So gelten zum einen das Alter und die ventrikuläre Funktion als auch Übergewicht, Niereninsuffizienz, atriale Arrhythmien, kardiotoxische Stoffe als auch strukturelle Herzerkrankungen als Ursache erhöhter NT-pro-BNP-Spiegel (Redfield et al. 2002; Balion et al. 2008; Michalska-Kasiczak et al. 2018; Jung 2019).

Die empirische Abhängigkeit des H<sub>2</sub>FpEF-Scores und des NT-proBNPs konnte mehrfach gezeigt werden, jedoch erhält man keinen zusätzlichen Gewinn durch die Informationen, die man aus der beschriebenen Abhängigkeit bei Patienten mit ungeklärter Dyspnoe ziehen kann (Reddy et al. 2018; Sueta et al. 2019). In Kontrast dazu ist der Biomarker NT-pro BNP bei Patienten mit Ruhedyspnoe ein klinisch etablierter Parameter (Steinhart et al. 2009; Januzzi et al. 2018; Reddy et al. 2018). Ob ein erhöhter NT-proBNP Spiegel bei DCM-Patienten mit einer höheren Mortalität assoziiert ist, muss in weiteren Untersuchungen nachgegangen werden.

## **5.3 H<sub>2</sub>FpEF-Score und DCM**

Der H<sub>2</sub>FpEF-Score beinhaltet unter anderem zwei echokardiographische Parameter, welche auch als Marker des linksventrikulären Füllungsdrucks eingesetzt werden: systolischer PA-Druck und E/e'. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch, dass sowohl der systolische PA-Druck als auch der Parameter E/e' bei der vorwiegend durch die systolische Dysfunktion gekennzeichneten DCM-Kohorte eine signifikante Korrelation mit dem H<sub>2</sub>FPEF-Score aufweisen. Die diastolische Dysfunktion ist bei ca. 40 % der Patienten mit Herzinsuffizienz die primäre Ursache der klinischen Symptome (Soufer et al. 1985). Eine rein diastolische Dysfunktion kann jedoch bei DCM-Patienten per Definition (LVEF < 50 %) ausgeschlossen werden. Typischerweise finden sich bei der systolischen Dysfunktion keine erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücke, sie können jedoch im Zuge einer akuten Herzinsuffizienz mit einhergehender Dekompensation auftreten. Die Abgrenzung zwischen systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz wird durch diesen Faktor nochmals erschwert und ist in der Klinik nicht eindeutig zu differenzieren. Der Doppler-basierte Index zur Bestimmung der systolischen und diastolischen Dysfunktion in DCM-Patienten wurde definiert. Dieser bildet sich aus der isovolumetischen Kontraktionszeit und der isovolumetischen Relaxationszeit, dividiert durch die Ejektionszeit (Rihal et al. 1994). Er ist unabhängig von der Herzfrequenz und zeigt in DCM Patienten deutlich höhere Werte als in der Kontrollgruppe (Dujardin et al. 1998).

Es gilt also zu diskutieren, ob in der vorliegenden Studie der H<sub>2</sub>FpEF-Score bei DCM-Patienten aufgrund der begleitenden diastolischen Dysfunktion korreliert oder ob die Parameter sowohl in Kollektiven mit diastolischer Dysfunktion (Sueta et al) als auch in Kollektiven mit systolischer Dysfunktion (vorliegende Arbeit) Abhängigkeit aufweisen.

## **5.4 Klinische Relevanz des H<sub>2</sub>FpEF-Scores bei DCM**

Die klinische Relevanz des Scores bei Patienten mit DCM und einer führend systolischen Herzinsuffizienz wird in dieser Arbeit erstmals untersucht. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass auch in dem vorliegenden Kollektiv von DCM-Patienten die etablierten Risiko- und Prognosemarker der DCM greifen. So zeigte sich eine Korrelation zwischen der LVEF, den NYHA-Klassen und dem NT-pro BNP. Weitere standardisierte Prognosefaktoren wie der LGE-Nachweis im MRT wurden in der vorliegenden Arbeit nicht berücksichtigt (Di Marco et al. 2021). Ziel der Arbeit ist zu untersuchen, ob Einzelfaktoren des H<sub>2</sub>FpEF-Scores (Vorhofflimmern, Hypertonus, Alter, BMI) in der untersuchten Kohorte weitere mögliche Risikofaktoren darstellen. Der Zusammenhang zwischen DCM und Vorhofflimmern, Alter und BMI konnte in dieser Kohorte bestätigt werden.

Die Epidemiologie für DCM und Vorhofflimmern ist bisher nicht endgültig geklärt, Studien zeigen jedoch einen starken Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und der DCM. Patienten mit

Vorhofflimmern haben zudem eine deutliche schlechtere Prognose (Dziewiecka et al. 2020; Nuzzi et al. 2021). Es gilt daher in größeren Studien die Abhängigkeit von DCM und Vorhofflimmern zu untersuchen.

Eine Abhängigkeit zwischen dem Risikofaktor Alter per se und der DCM herzustellen, gestaltet sich schwierig. Vielmehr handelt es sich um eine Kombination aus verschiedenen Faktoren, die im Alter zunehmen und möglicherweise negativen Einfluss auf die Kardiomyozyten haben.

Der BMI ist bisher nicht als Risiko- oder Prognosefaktor der DCM definiert. In Studien zeigt sich jedoch eine Zunahme des Pumpvolumens, welche auf die massive Dilatation der linksventrikulären Höhle bei übergewichtigen Patienten zurückzuführen ist (Rayner et al. 2020). Diese morphologischen Veränderungsprozesse stellen einen bekannten Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. So haben bereits Jugendliche mit Adipositas ein erhöhtes Risiko als Erwachsene an einer DCM zu erkranken (Robertson et al. 2019; Robertson et al. 2020). In weiteren Studien sollte daher die Relevanz des Einflusses des BMI auf die morphologischen Veränderungsprozesse bei DCM-Patienten geprüft werden. Aus den Ergebnissen sollte dann eine Evaluation möglicher neuer Präventions- und Therapieansätze folgen.

Arterieller Hypertonus gehört zu den Hauptsrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Studien zeigen eine signifikant höhere Prävalenz von arteriellem Hypertonus zu vergleichbaren Gruppen. Die Patienten mit DCM und arteriellem Hypertonus zeigen eine höhere Toleranz für Metoprolol. Dies weist möglicherweise auf eine höhere sympathische neuronale Aktivität hin (Zheng et al. 2009). In der vorliegenden Studie konnte die Abhängigkeit zwischen DCM und arteriellem Hypertonus jedoch nicht bestätigt werden.

Bezüglich der DCM gilt es zu untersuchen, ob Alter, BMI und Vorhofflimmern auch in weiteren größeren Studien signifikante Abhängigkeiten mit dem DCM zeigen und die Ergebnisse möglicherweise in die Risikostratifizierung mit einbezogen werden können.

Außerdem zeigt die vorliegende Arbeit signifikante Korrelationen zwischen dem Score und wichtigen diagnostischen Parametern der DCM (NT-proBNP, NYHA-Klasse und LVEF). Es gilt die bestätigten Korrelationen in anderen Kardiomyopathien zu prüfen

Sollten sich Abhängigkeiten bestätigen, könnte der H<sub>2</sub>FpEF-Score auch bezüglich DCM-Patienten zur Evaluierung des Krankheitsgrades beitragen, möglicherweise risikoreiche Interventionen erübrigen und einen Beitrag zur Therapieverbesserung leisten.

## **6 Limitation**

Die vorliegende Arbeit beinhaltet einige Limitationen. Es handelt sich bei den Ergebnissen dieser Arbeit um Daten eines einzelnen klinischen Zentrums. Die Aufnahme in die Biodatenbank des UKSH Kiel erfolgte prospektiv, die nachfolgende Evaluation der DCM-Patienten und die Datenerhebung retrospektiv.

Trotz sorgfältiger Erhebung der Daten lassen sich bei retrospektiver Datenerhebung systematische Fehlerquellen und eventuelle Störfaktoren nicht sicher ausschließen. Nach bestem Wissen und Gewissen wurden unvollständige Datensätze der Patienten von weiteren Analysen ausgeschlossen, dies reduzierte die Anzahl der analysierten Patienten. Es erfolgte keine weitere Differenzierung des Kollektivs nach der Ätiologie der DCM.

In der vorliegenden Analyse der Mortalität wurde das Alter, die Erkrankungsdauer, die klinischen Symptome sowie mögliche Begleiterkrankungen nicht berücksichtigt. Es konnte keine Analyse der Todesursachen in kardiale und nicht-kardiale Genese erfolgen. Somit bleibt die prognostische Bedeutung eines hohen H<sub>2</sub>FpEF-Scores in der DCM-Kohorte noch ungeklärt. Nachfolgende Untersuchungen der klinischen Relevanz des H<sub>2</sub>FpEF-Scores in DCM-Patienten sollten in weiteren prospektiven und multizentrischen Studien im Rahmen größerer Kollektive durchgeführt werden.

## **7 Zusammenfassung**

Der H<sub>2</sub>FpEF-Score integriert klinische und echokardiographische Parameter und wurde ursprünglich entwickelt, um bei Patienten mit Dyspnoe und erhaltener systolischer Funktion nicht-invasiv zwischen kardialer und nicht kardialer Ursache zu unterscheiden, sowie die Diagnose einer HFpEF zu unterstützen. Die folgenden Parameter gehen in den H<sub>2</sub>FpEF-Score ein: BMI, Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie, systolischer PA-Druck, E/e'.

In der vorliegenden Arbeit wurde der H<sub>2</sub>FpEF-Score erstmalig in einem Kollektiv von Patienten mit DCM untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass die Höhe des H<sub>2</sub>FpEF-Scores signifikant mit klinischen und laborchemischen Parametern der DCM korreliert: Der H<sub>2</sub>FpEF-Score korreliert signifikant mit der linksventrikulären Globalfunktion, der NYHA-Klasse, NT-proBNP als Biomarker der Herzinsuffizienz und der Einnahme von Schleifendiuretika und Aldosteron-Antagonisten alles Entitäten, die auch mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken assoziiert sind. Zusammenfassend zeigt sich eine Korrelation des H<sub>2</sub>FpEF-Scores mit etablierten prognostischen Parametern der Herzinsuffizienz bei DCM, sodass in nachfolgenden Untersuchungen der H<sub>2</sub>FpEF-Score auf seine Rolle als unabhängiger prognostischer Score evaluiert werden sollte.

## 8. Literaturverzeichnis

- Abebe, Tamrat Befekadu; Gebreyohannes, Eyob Alemayehu; Tefera, Yonas Getaye; Abegaz, Tadesse Melaku (2016): Patients with HFpEF and HFrEF have different clinical characteristics but similar prognosis. A retrospective cohort study. In: *BMC cardiovascular disorders* 16 (1), S. 232. DOI: 10.1186/s12872-016-0418-9.
- Abraham, William T.; Fonarow, Gregg C.; Albert, Nancy M.; Stough, Wendy Gattis; Gheorghiade, Mihai; Greenberg, Barry H. et al. (2008): Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure. Insights from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). In: *Journal of the American College of Cardiology* 52 (5), S. 347–356. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.04.028.
- Abrahamsson, Putte; Dobson, Joanna; Granger, Christopher B.; McMurray, John J. V.; Michelson, Eric L.; Pfeffer, Marc et al. (2009): Impact of hospitalization for acute coronary events on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. In: *European heart journal* 30 (3), S. 338–345. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn503.
- Agstam, Sourabh; Bahl, Ajay; Kumar, Rohit Manoj (2020): Long-term outcomes of non-ischemic dilated cardiomyopathy patients with left ventricular ejection fraction  $\leq 19\%$  on medical therapy. In: *Indian heart journal* 72 (6), S. 557–562. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.07.016.
- Ahmed, Ali; Rich, Michael W.; Fleg, Jerome L.; Zile, Michael R.; Young, James B.; Kitzman, Dalane W. et al. (2006): Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure. The ancillary digitalis investigation group trial. In: *Circulation* 114 (5), S. 397–403. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347.
- Akinrinade, Oyediran; Ollila, Laura; Vattulainen, Sanna; Tallila, Jonna; Gentile, Massimiliano; Salmenperä, Pertteli et al. (2015): Genetics and genotype-phenotype correlations in Finnish patients with dilated cardiomyopathy. In: *European heart journal* 36 (34), S. 2327–2337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv253.
- Ambrosy, Andrew P.; Fonarow, Gregg C.; Butler, Javed; Chioncel, Ovidiu; Greene, Stephen J.; Vaduganathan, Muthiah et al. (2014): The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. Lessons learned from hospitalized heart failure registries. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (12), S. 1123–1133. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.053.
- Arrigo, Mattia; Huber, Lars Christian; Winnik, Stephan; Mikulicic, Fran; Guidetti, Federica; Frank, Michelle et al. (2019): Right Ventricular Failure. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. In: *Cardiac failure review* 5 (3), S. 140–146. DOI: 10.15420/cfr.2019.15.2.
- Baboonian, C.; Davies, M. J.; Booth, J. C.; McKenna, W. J. (1997): Coxsackie B viruses and human heart disease. In: *Current topics in microbiology and immunology* 223, S. 31–52. DOI: 10.1007/978-3-642-60687-8\_3.
- Balion, Cynthia M.; Santaguida, Pasqualina; McKelvie, Robert; Hill, Stephen A.; McQueen, Matthew J.; Worster, Andrew; Raina, Parminder S. (2008): Physiological, pathological, pharmacological, biochemical and hematological factors affecting BNP and NT-proBNP. In: *Clinical biochemistry* 41 (4-5), S. 231–239. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2007.10.005.
- Basso, C.; Thiene, G.; Corrado, D.; Angelini, A.; Nava, A.; Valente, M. (1996): Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Dysplasia, dystrophy, or myocarditis? In: *Circulation* 94 (5), S. 983–991. DOI: 10.1161/01.cir.94.5.983.
- Bayam, Emrah; Kalçık, Macit; Öztürkeri, Burak; Yıldırım, Ersin; Karaduman, Ahmet; Kalkan, Semih et al. (2020): The relationship between H2FPEF and SYNTAX scores in patients with non-ST elevation myocardial infarction. In: *Acta cardiologica*, S. 1–8. DOI: 10.1080/00015385.2020.1796319.
- Bielecka-Dabrowa, Agata; Haehling, Stephan von; Aronow, Wilbert S.; Ahmed, Mustafa I.; Rysz, Jacek; Banach, Maciej (2013): Heart failure biomarkers in patients with dilated cardiomyopathy. In: *International journal of cardiology* 168 (3), S. 2404–2410. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.157.

- Bowles, K. R.; Gajarski, R.; Porter, P.; Goytia, V.; Bachinski, L.; Roberts, R. et al. (1996): Gene mapping of familial autosomal dominant dilated cardiomyopathy to chromosome 10q21-23. In: *The Journal of clinical investigation* 98 (6), S. 1355–1360. DOI: 10.1172/JCI118922.
- Brouwers, Frank P.; Boer, Rudolf A. de; van der Harst, Pim; Voors, Adriaan A.; Gansevoort, Ron T.; Bakker, Stephan J. et al. (2013): Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort. 11-year follow-up of PREVEND. In: *European heart journal* 34 (19), S. 1424–1431. DOI: 10.1093/eurheartj/eht066.
- Budde, Heidi; Hassoun, Roua; Mügge, Andreas; Kovács, Árpád; Hamdani, Nazha (2022): Current Understanding of Molecular Pathophysiology of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. In: *Frontiers in physiology* 13, S. 928232. DOI: 10.3389/fphys.2022.928232.
- Burch, George E.; DePasquale, Nicholas P. (1969): Alcoholic cardiomyopathy. In: *The American journal of cardiology* 23 (5), S. 723–731. DOI: 10.1016/0002-9149(69)90036-8.
- Caforio, A. L. (1994): Role of autoimmunity in dilated cardiomyopathy. In: *British heart journal* 72 (6 Suppl), S30-4. DOI: 10.1136/hrt.72.6\_suppl.s30.
- Castelli, Gabriele; Fornaro, Alessandra; Ciaccheri, Mauro; Dolara, Alberto; Troiani, Vito; Tomberli, Benedetta et al. (2013): Improving survival rates of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy in Tuscany over 3 decades. Impact of evidence-based management. In: *Circulation. Heart failure* 6 (5), S. 913–921. DOI: 10.1161/circheartfailure.112.000120.
- Chen, Yu-Jen; Sung, Shih-Hsien; Cheng, Hao-Min; Huang, Wei-Ming; Wu, Chung-Li; Huang, Chi-Jung et al. (2017): Performance of AHEAD Score in an Asian Cohort of Acute Heart Failure With Either Preserved or Reduced Left Ventricular Systolic Function. In: *Journal of the American Heart Association* 6 (5). DOI: 10.1161/JAHA.116.004297.
- Chioncel, Ovidiu; Lainscak, Mitja; Seferovic, Petar M.; Anker, Stefan D.; Crespo-Leiro, Maria G.; Harjola, Veli-Pekka et al. (2017): Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction. An analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. In: *European journal of heart failure* 19 (12), S. 1574–1585. DOI: 10.1002/ejhf.813.
- Cleland, John G.F.; Tendera, Michal; Adamus, Jerzy; Freemantle, Nick; Gray, Christopher S.; Lye, Michael et al. (1999): Perindopril for elderly people with chronic heart failure. The PEP-CHF study. In: *European journal of heart failure* 1 (3), S. 211–217. DOI: 10.1016/s1388-9842(99)00039-2.
- Cuocolo, A.; Sax, F. L.; Brush, J. E.; Maron, B. J.; Bacharach, S. L.; Bonow, R. O. (1990): Left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension. Diastolic mechanisms for systolic dysfunction during exercise. In: *Circulation* 81 (3), S. 978–986. DOI: 10.1161/01.CIR.81.3.978.
- D'Angelo, William A.; Fries, James F.; Masi., Alfonse T.; Shulman, Lawrence E. (1969): Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). In: *The American journal of medicine* 46 (3), S. 428–440. DOI: 10.1016/0002-9343(69)90044-8.
- Daniel Engler; Stephanie Lesser (2014): DZHK-SOP-K-02\_Anamnesis\_Clinical\_Diagnosis\_V1.0.
- Davies, M. J.; McKenna, W. J. (1995): Hypertrophic cardiomyopathy--pathology and pathogenesis. In: *Histopathology* 26 (6), S. 493–500. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1995.tb00267.x.
- Dec, G. William; Fuster, Valentin (1994): Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. In: *The New England journal of medicine* 331 (23), S. 1564–1575. DOI: 10.1056/NEJM199412083312307.
- Di Cesare, Ernesto (2001): MRI of the cardiomyopathies. In: *European Journal of Radiology* 38 (3), S. 179–184. DOI: 10.1016/S0720-048X(01)00311-4.
- Di Marco, Andrea; Brown, Pamela Frances; Bradley, Joshua; Nucifora, Gaetano; Claver, Eduard; Frutos, Fernando de et al. (2021): Improved Risk Stratification for Ventricular Arrhythmias and Sudden Death in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology* 77 (23), S. 2890–2905. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.030.

Dieding, Mareike (2016): Funktionale Charakterisierung herzmuskelspezifischer Proteinvarianten.

Dujardin, Karl S.; Tei, Chuwa; Yeo, Tiong Cheng; Hodge, David O.; Rossi, Andrea; Seward, James B. (1998): Prognostic value of a doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. In: *The American journal of cardiology* 82 (9), S. 1071–1076. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00559-1.

Dziewiecka, Ewa; Gliniak, Matylda; Winiarczyk, Mateusz; Karapetyan, Arman; Wiśniowska-Śmiałek, Sylwia; Karabinowska, Aleksandra et al. (2020): The burden of atrial fibrillation and its prognostic value in patients with dilated cardiomyopathy. In: *Kardiologia polska* 78 (1), S. 37–44. DOI: 10.33963/KP.15046.

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

Fabrizio, L.; Regan, T. J. (1994): Alcoholic cardiomyopathy. In: *Cardiovascular drugs and therapy* 8 (1), S. 89–94. DOI: 10.1007/bf00877094.

Fauchier, L.; Babuty, D.; Poret, P.; Casset-Senon, D.; Autret, M. L.; Cosnay, P.; Fauchier, J. P. (2000): Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *European heart journal* 21 (4), S. 306–314. DOI: 10.1053/euhj.1999.1761.

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

Fonarow, Gregg C.; Adams, Kirkwood F.; Abraham, William T.; Yancy, Clyde W.; Boscardin, W. John (2005): Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure. Classification and regression tree analysis. In: *JAMA* 293 (5), S. 572–580. DOI: 10.1001/jama.293.5.572.

Francis, G. S.; Goldsmith, S. R.; Levine, T. B.; Olivari, M. T.; Cohn, J. N. (1984): The neurohumoral axis in congestive heart failure. In: *Annals of internal medicine* 101 (3), S. 370–377. DOI: 10.7326/0003-4819-101-3-370.

Franz, Wolfgang-Michael; Muller, Matthias; Muller, Oliver J.; Herrmann, Ralf; Rothmann, Thomas; Cremer, Marion et al. (2000): Association of nonsense mutation of dystrophin gene with disruption of sarcoglycan complex in X-linked dilated cardiomyopathy. In: *The Lancet* 355 (9217), S. 1781–1785. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02266-2.

Fuster, Valentin; Gersh, Bernard J.; Giuliani, Emilio R.; Tajik, Abdul J.; Brandenburg, Robert O.; Frye, Robert L. (1981): The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *The American journal of cardiology* 47 (3), S. 525–531. DOI: 10.1016/0002-9149(81)90534-8.

Genger M.; Binder T. (2014): Leitlinie zur Beurteilung der Füllungsdrücke und der diastolischen Funktion des linken Ventrikels. In: *Journal für Kardiologie- Austrian Journal of Cardiology* 2014 21 (1-2), 2014, S. 14–19.

Gluba, Anna; Bielecka-Dabrowa, Agata; Bielecka, Agata; Mikhailidis, Dimitri P.; Wong, Nathan D.; Franklin, Stanley S. et al. (2012): An update on biomarkers of heart failure in hypertensive patients. In: *Journal of hypertension* 30 (9), S. 1681–1689. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283569a9c.

Gottdiener, John S.; Bednarz, James; Devereux, Richard; Gardin, Julius; Klein, Allan; Manning, Warren J. et al. (2004): American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 17 (10), S. 1086–1119. DOI: 10.1016/j.echo.2004.07.013.

Grossman, W. (1991): Diastolic dysfunction in congestive heart failure. In: *The New England journal of medicine* 325 (22), S. 1557–1564. DOI: 10.1056/NEJM199111283252206.

Grumbach, I. M., Heim, A., Pring-Akerblom, P., Vonhof, S., Hein, W. J., Müller, G., & Figulla, H. R. (1999): Adenoviruses and enteroviruses as pathogens in myocarditis and dilated cardiomyopathy 54 (2), S. 83–88.

Haas, Jan; Frese, Karen S.; Peil, Barbara; Kloos, Wanda; Keller, Andreas; Nietsch, Rouven et al. (2015): Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. In: *European heart journal* 36 (18), 1123-35a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu301.

Haßfeld, Sabine (2004): Rolle von Cardiotrophin-1 für die Pathogenese von Kardiomyopathien. Humboldt-Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät - Universitätsklinikum Charité.

Henderson, A.; Cumming, W.J.K.; Williams, D. O.; Hudgson, P. (1980): Cardiac complications of polymyositis. In: *Journal of the Neurological Sciences* 47 (3), S. 425–428. DOI: 10.1016/0022-510X(80)90096-9.

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

Hershberger, R. E., & Morales, A. (2018): Dilated Cardiomyopathy Overview. In: *In Genereviews®[internet] University of Washington, Seattle*.

Ho, Jennifer E.; Gona, Philimon; Pencina, Michael J.; Tu, Jack V.; Austin, Peter C.; Vasan, Ramachandran S. et al. (2012): Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. In: *European heart journal* 33 (14), S. 1734–1741. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs070.

Hoppe, U. C.; Erdmann, Erland (2011): Chronische Herzinsuffizienz. In: *Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*, S. 123–179.

Hoppe, Uta C.; Erdmann, Erland (2001): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz Herausgegeben vom Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. In: *Zeitschrift fr Kardiologie* 90 (3), S. 218–237. DOI: 10.1007/s003920170187.

Huang, Ya-Ting; Tseng, Yuan-Teng; Chu, Tung-Wei; Chen, John; Lai, Min-Yu; Tang, Woung-Ru; Shiao, Chih-Chung (2016): N-terminal pro b-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) -based score can predict in-hospital mortality in patients with heart failure. In: *Scientific reports* 6, S. 29590. DOI: 10.1038/srep29590.

Hwang, In-Chang; Cho, Goo-Yeong; Choi, Hong-Mi; Yoon, Yeonyee E.; Park, Jin Joo; Park, Jun-Bean et al. (2020): H2FPEF Score Reflects the Left Atrial Strain and Predicts Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. In: *Journal of cardiac failure*. DOI: 10.1016/j.cardfail.2020.09.474.

Januzzi, James L.; Chen-Tournoux, Annabel A.; Christenson, Robert H.; Doros, Gheorghe; Hollander, Judd E.; Levy, Phillip D. et al. (2018): N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department. The ICON-RELOADED Study. In: *Journal of the American College of Cardiology* 71 (11), S. 1191–1200. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.021.

Jung, Claudia (2019): Prognostische Aussagekraft der Primärdiagnostik bezüglich Erholung der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit Erstdiagnose einer idiopathischen dilatativen Kardiomyopathie.

Kashyap, Raghava; Mittal, Bhagwant Rai; Manohar, Kuruva; Bhattacharya, Anish; Bahl, Ajay (2014): Left ventricular diastolic parameters in dilated cardiomyopathy. Are we missing out on something? In: *World journal of nuclear medicine* 13 (2), S. 85–87. DOI: 10.4103/1450-1147.139136.

Kaski, Juan Pablo; Elliott, Perry (2007): The classification concept of the ESC Working Group on myocardial and pericardial diseases for dilated cardiomyopathy. In: *Herz* 32 (6), S. 446–451. DOI: 10.1007/s00059-007-3045-5.

- Kasper, Edward K.; Agema, Willem R.P.; Hutchins, Grover M.; Deckers, Jaap W.; Hare, Joshua M.; Baughman, Kenneth L. (1994): The causes of dilated cardiomyopathy. A clinicopathologic review of 673 consecutive patients. In: *Journal of the American College of Cardiology* 23 (3), S. 586–590. DOI: 10.1016/0735-1097(94)90740-4.
- Keeling, P. J.; Gang, Y.; Smith, G.; Seo, H.; Bent, S. E.; Murday, V. et al. (1995): Familial dilated cardiomyopathy in the United Kingdom. In: *British heart journal* 73 (5), S. 417–421. DOI: 10.1136/hrt.73.5.417.
- Kitzman, Dalane W.; Higginbotham, Michael B.; Cobb, Frederick R.; Sheikh, Khalid H.; Sullivan, Martin J. (1991): Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function. Failure of the Frank-Starling mechanism. In: *Journal of the American College of Cardiology* 17 (5), S. 1065–1072. DOI: 10.1016/0735-1097(91)90832-t.
- Koh, Angela S.; Tay, Wan Ting; Teng, Tiew Hwa Katherine; Vedin, Ola; Benson, Lina; Dahlstrom, Ulf et al. (2017): A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. In: *European journal of heart failure* 19 (12), S. 1624–1634. DOI: 10.1002/ejhf.945.
- Kraft, David Adrian (2017): Echokardiographische Charakterisierung und microRNA Profil im Mausmodell für Angiotensin II-induzierte Herzinsuffizienz mit erhaltenen Ejektionsfraktion.
- Kühl, U.; Noutsias, M.; Seeberg, B.; Schultheiss, H. P. (1996): Immunohistological evidence for a chronic intramyocardial inflammatory process in dilated cardiomyopathy. In: *Heart (British Cardiac Society)* 75 (3), S. 295–300. DOI: 10.1136/hrt.75.3.295.
- Kushwaha, S. S.; Fallon, J. T.; Fuster, V. (1997): Restrictive cardiomyopathy. In: *The New England journal of medicine* 336 (4), S. 267–276. DOI: 10.1056/NEJM199701233360407.
- Lakdawala, Neal K.; Funke, Birgit H.; Baxter, Samantha; Cirino, Allison L.; Roberts, Amy E.; Judge, Daniel P. et al. (2012): Genetic testing for dilated cardiomyopathy in clinical practice. In: *Journal of cardiac failure* 18 (4), S. 296–303. DOI: 10.1016/j.cardfail.2012.01.013.
- Lam, Carolyn S. P.; Donal, Erwan; Kraigher-Krainer, Elisabeth; Vasan, Ramachandran S. (2011): Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. In: *European journal of heart failure* 13 (1), S. 18–28. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq121.
- Lam, Carolyn S. P.; Solomon, Scott D. (2014): The middle child in heart failure. Heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). In: *European journal of heart failure* 16 (10), S. 1049–1055. DOI: 10.1002/ejhf.159.
- Lang, Roberto M.; Badano, Luigi P.; Mor-Avi, Victor; Afilalo, Jonathan; Armstrong, Anderson; Ernande, Laura et al. (2015): Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 28 (1), 1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Lang, Roberto M.; Bierig, Michelle; Devereux, Richard B.; Flachskampf, Frank A.; Foster, Elyse; Pellikka, Patricia A. et al. (2006): Recommendations for chamber quantification. In: *European journal of echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology* 7 (2), S. 79–108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014.
- Lubitz, Steven A.; Goldbarg, Seth H.; Mehta, Davendra (2008): Sudden cardiac death in infiltrative cardiomyopathies. Sarcoidosis, scleroderma, amyloidosis, hemachromatosis. In: *Progress in Cardiovascular Diseases* 51 (1), S. 58–73. DOI: 10.1016/j.pcad.2007.10.003.
- Mahon, Niall G.; Murphy, Ross T.; Macrae, Calum A.; Caforio, Alida L. P.; Elliott, Perry M.; McKenna, William J. (2005): Echocardiographic evaluation in asymptomatic relatives of patients with dilated cardiomyopathy reveals preclinical disease. In: *Annals of internal medicine* 143 (2), S. 108–115. DOI: 10.7326/0003-4819-143-2-200507190-00009.
- Maisel, Alan S.; Krishnaswamy, Padma; Nowak, Richard M.; McCord, James; Hollander, Judd E.; Duc, Philippe et al. (2002): Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of

heart failure. In: *The New England journal of medicine* 347 (3), S. 161–167. DOI: 10.1056/NEJMoa020233.

Maron, Barry J.; Maron, Martin S. (2013): Hypertrophic cardiomyopathy. In: *The Lancet* 381 (9862), S. 242–255. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60397-3.

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

Martínez-Braña, Lucía; Mateo-Mosquera, Lara; Bermúdez-Ramos, María; Valcárcel García, María de los Ángeles; Fernández Hernández, Lorena; Hermida Ameijeiras, Álvaro; Lado Lado, Francisco Luis (2015): Clinical characteristics and prognosis of heart failure in elderly patients. In: *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)* 34 (7-8), S. 457–463. DOI: 10.1016/j.repce.2015.07.006.

Massie, Barry M.; Carson, Peter E.; McMurray, John J.; Komajda, Michel; McKelvie, Robert; Zile, Michael R. et al. (2008): Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. In: *The New England journal of medicine* 359 (23), S. 2456–2467. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450.

Masson, Serge; Latini, Roberto; Anand, Inder S.; Vago, Tarcisio; Angelici, Laura; Barlera, Simona et al. (2006): Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure. The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. In: *Clinical chemistry* 52 (8), S. 1528–1538. DOI: 10.1373/clinchem.2006.069575.

Matsumura, Yoshihisa; Takata, Jun; Kitaoka, Hiroaki; Kubo, Toru; Baba, Yuichi; Hoshikawa, Eri et al. (2006): Long-term prognosis of dilated cardiomyopathy revisited. An improvement in survival over the past 20 years. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 70 (4), S. 376–383. DOI: 10.1253/circj.70.376.

McDonagh, Theresa A.; Metra, Marco; Adamo, Marianna; Gardner, Roy S.; Baumbach, Andreas; Böhm, Michael et al. (2021): 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In: *European heart journal* 42 (36), S. 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.

McMurray, John J. V. (2010): Clinical practice. Systolic heart failure. In: *The New England journal of medicine* 362 (3), S. 228–238. DOI: 10.1056/NEJMcp0909392.

McMurray, John J. V.; Adamopoulos, Stamatis; Anker, Stefan D.; Auricchio, Angelo; Böhm, Michael; Dickstein, Kenneth et al. (2012): ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. In: *European journal of heart failure* 14 (8), S. 803–869. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs105.

McNally, Elizabeth M.; Mestroni, Luisa (2017): Dilated Cardiomyopathy. Genetic Determinants and Mechanisms. In: *Circulation research* 121 (7), S. 731–748. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.

Melenovsky, Vojtech; Hwang, Seok-Jae; Redfield, Margaret M.; Zakeri, Rosita; Lin, Grace; Borlaug, Barry A. (2015): Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. In: *Circulation. Heart failure* 8 (2), S. 295–303. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001667.

Menghoum, Nassiba; Vos, Jacqueline L.; Pouleur, Anne-Catherine; Nijveldt, Robin; Gerber, Bernhard L. (2022): How to evaluate cardiomyopathies by cardiovascular magnetic resonance parametric mapping and late gadolinium enhancement. In: *European heart journal. Cardiovascular Imaging*. DOI: 10.1093/ehjci/jeac051.

Mestroni, Luisa; Rocco, Chiara; Gregori, Dario; Sinagra, Gianfranco; Di Lenarda, Andrea; Miocic, Snjezana et al. (1999): Familial dilated cardiomyopathy. In: *Journal of the American College of Cardiology* 34 (1), S. 181–190. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00172-2.

Michalska-Kasiczak, Marta; Bielecka-Dabrowa, Agata; Haehling, Stephan von; Anker, Stefan D.; Rysz, Jacek; Banach, Maciej (2018): Biomarkers, myocardial fibrosis and co-morbidities in heart failure with preserved ejection fraction. An overview. In: *Archives of medical science : AMS* 14 (4), S. 890–909. DOI: 10.5114/aoms.2018.76279.

Muntwyler, J.; Abetel, G.; Gruner, C.; Follath, F. (2002): One-year mortality among unselected outpatients with heart failure. In: *European heart journal* 23 (23), S. 1861–1866. DOI: 10.1053/euhj.2002.3282.

Murphy, Ross T.; Mogensen, Jens; Shaw, Anthony; Kubo, Toru; Hughes, Sian; McKenna, William J. (2004): Novel mutation in cardiac troponin I in recessive idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *The Lancet* 363 (9406), S. 371–372. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15468-8.

Nuzzi, Vincenzo; Cannatà, Antonio; Manca, Paolo; Castrichini, Matteo; Barbati, Giulia; Aleksova, Aneta et al. (2021): Atrial fibrillation in dilated cardiomyopathy. Outcome prediction from an observational registry. In: *International journal of cardiology* 323, S. 140–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.08.062.

Obokata, Masaru; Kane, Garvan C.; Reddy, Yogesh N. V.; Olson, Thomas P.; Melenovsky, Vojtech; Borlaug, Barry A. (2017): Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. In: *Circulation* 135 (9), S. 825–838. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024822.

Owan, Theophilus E.; Hodge, David O.; Herges, Regina M.; Jacobsen, Steven J.; Roger, Veronique L.; Redfield, Margaret M. (2006): Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. In: *The New England journal of medicine* 355 (3), S. 251–259. DOI: 10.1056/NEJMoa052256.

Paulus, Walter J. (2018): H2FPEF Score. At Last, a Properly Validated Diagnostic Algorithm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. In: *Circulation* 138 (9), S. 871–873. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035711.

Paulus, Walter J.; Tschope, Carsten; Sanderson, John E.; Rusconi, Cesare; Flachskampf, Frank A.; Rademakers, Frank E. et al. (2007): How to diagnose diastolic heart failure. A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. In: *European heart journal* 28 (20), S. 2539–2550. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037.

Pezawas, Thomas; Burger, Achim Leo; Binder, Thomas; Diedrich, André (2020): Importance of Diastolic Function for the Prediction of Arrhythmic Death. A Prospective, Observer-Blinded, Long-Term Study. In: *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology* 13 (2), e007757. DOI: 10.1161/CIRCEP.119.007757.

Pinto, Yigal M.; Elliott, Perry M.; Arbustini, Eloisa; Adler, Yehuda; Anastasakis, Aris; Böhm, Michael et al.: Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice. A position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. In: *European heart journal* 37 (23), S. 1850–1858.

Pitt, Bertram; Pfeffer, Marc A.; Assmann, Susan F.; Boineau, Robin; Anand, Inder S.; Claggett, Brian et al. (2014): Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. In: *The New England journal of medicine* 370 (15), S. 1383–1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.

Platonov, Pyotr G.; Calkins, Hugh; Hauer, Richard N.; Corrado, Domenico; Svendsen, Jesper H.; Wichter, Thomas et al. (2016): High interobserver variability in the assessment of epsilon waves. Implications for diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. In: *Heart rhythm* 13 (1), S. 208–216. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.08.031.

Playford, David; Strange, Geoff; Celermajer, David S.; Evans, Geoffrey; Scalia, Gregory M.; Stewart, Simon; Prior, David (2021): Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women. The National Echo Database Australia (NEDA). In: *European heart journal. Cardiovascular Imaging* 22 (5), S. 505–515. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa253.

Rayner, Jennifer J.; Abdesselam, Ines; d'Arcy, Joanna; Myerson, Saul G.; Neubauer, Stefan; Watkins, Hugh et al. (2020): Obesity-related ventricular remodelling is exacerbated in dilated and hypertrophic

cardiomyopathy. In: *Cardiovascular diagnosis and therapy* 10 (3), S. 559–567. DOI: 10.21037/cdt-19-587.

Reddy, Yogesh N. V.; Carter, Rickey E.; Obokata, Masaru; Redfield, Margaret M.; Borlaug, Barry A. (2018): A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. In: *Circulation* 138 (9), S. 861–870. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.

Redfield, Margaret M.; Rodeheffer, Richard J.; Jacobsen, Steven J.; Mahoney, Douglas W.; Bailey, Kent R.; Burnett, John C. (2002): Plasma brain natriuretic peptide concentration. Impact of age and gender. In: *Journal of the American College of Cardiology* 40 (5), S. 976–982. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02059-4.

Richardson, P.; McKenna, W.; Bristow, M.; Maisch, B.; Mautner, B.; O'Connell, J. et al. (1996): Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. In: *Circulation* 93 (5), S. 841–842. DOI: 10.1161/01.cir.93.5.841.

Rihal, C. S.; Nishimura, R. A.; Hatle, L. K.; Bailey, K. R.; Tajik, A. J. (1994): Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. In: *Circulation* 90 (6), S. 2772–2779. DOI: 10.1161/01.CIR.90.6.2772.

Roberts, Angharad M.; Ware, James S.; Herman, Daniel S.; Schafer, Sebastian; Baksi, John; Bick, Alexander G. et al. (2015): Integrated allelic, transcriptional, and phenomic dissection of the cardiac effects of titin truncations in health and disease. In: *Science translational medicine* 7 (270), 270ra6. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010134.

Robertson, Josefina; Lindgren, Martin; Schaufelberger, Maria; Adiels, Martin; Björck, Lena; Lundberg, Christina E. et al. (2020): Body Mass Index in Young Women and Risk of Cardiomyopathy. A Long-Term Follow-Up Study in Sweden. In: *Circulation* 141 (7), S. 520–529. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044056.

Robertson, Josefina; Schaufelberger, Maria; Lindgren, Martin; Adiels, Martin; Schiöler, Linus; Torén, Kjell et al. (2019): Higher Body Mass Index in Adolescence Predicts Cardiomyopathy Risk in Midlife. In: *Circulation* 140 (2), S. 117–125. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039132.

Rossano, Joseph W.; Dipchand, Anne I.; Edwards, Leah B.; Goldfarb, Samuel; Kucheryavaya, Anna Y.; Levvey Rn, Bronwyn J. et al. (2016): The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Nineteenth Pediatric Heart Transplantation Report-2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. In: *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 35 (10), S. 1185–1195. DOI: 10.1016/j.healun.2016.08.018.

Satoh, M.; Tamura, G.; Segawa, I. (1994): Enteroviral RNA in endomyocardial biopsy tissues of myocarditis and dilated cardiomyopathy. In: *Pathology international* 44 (5), S. 345–351. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1994.tb02934.x.

Schönberger J., Zimmer M., Ertl G. (2004): Genetik der dilatativen KardiomyopathieGenetik. In: *Deutsches Ärzteblatt* 101 (16), A 1099-1105.

Seferović, Petar M.; Polovina, Marija; Bauersachs, Johann; Arad, Michael; Gal, Tuvia Ben; Lund, Lars H. et al. (2019): Heart failure in cardiomyopathies. A position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. In: *European journal of heart failure* 21 (5), S. 553–576. DOI: 10.1002/ejhf.1461.

Sen-Chowdhry, Srijita; Morgan, Robert D.; Chambers, John C.; McKenna, William J. (2010): Arrhythmogenic cardiomyopathy. Etiology, diagnosis, and treatment. In: *Annual review of medicine* 61, S. 233–253. DOI: 10.1146/annurev.med.052208.130419.

Seyler, Claudia; Meder, Benjamin; Weis, Tanja; Schwaneberg, Thea; Weitmann, Kerstin; Hoffmann, Wolfgang et al. (2017): TranslatiOnal Registry for CardiomyopatHies (TORCH) - rationale and first results. In: *ESC heart failure* 4 (3), S. 209–215. DOI: 10.1002/ehf2.12145.

Smiseth, Otto A.; Torp, Hans; Opdahl, Anders; Haugaa, Kristina H.; Urheim, Stig (2016): Myocardial strain imaging. How useful is it in clinical decision making? In: *European heart journal* 37 (15), S. 1196–1207. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv529.

Solomon, Scott D.; McMurray, John J. V.; Anand, Inder S.; Ge, Junbo; Lam, Carolyn S. P.; Maggioni, Aldo P. et al. (2019): Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. In: *The New England journal of medicine* 381 (17), S. 1609–1620. DOI: 10.1056/NEJMoa1908655.

Soufer, Robert; Wohlgelernter, Daniel; Vita, Nestor A.; Amuchestegui, Marcos; Sostman, H.Dirk; Berger, Harvey J.; Zaret, Barry L. (1985): Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. In: *The American journal of cardiology* 55 (8), S. 1032–1036. DOI: 10.1016/0002-9149(85)90741-6.

Sperschneider, Christiane (2006): Die prognostische Bedeutung des Nachweises von Enterovirus-RNA im Myokard bei idiopathischer dilatativer Kardiomyopathie: Jena, Univ., Diss., 2006.

Spinar, Jindrich; Jarkovsky, Jiri; Spinarova, Lenka; Mebazaa, Alexandre; Gayat, Etienne; Vitovec, Jiri et al. (2016a): AHEAD score--Long-term risk classification in acute heart failure. In: *International journal of cardiology* 202, S. 21–26. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.187.

Spinar, Jindrich; Jarkovsky, Jiri; Spinarova, Lenka; Mebazaa, Alexandre; Gayat, Etienne; Vitovec, Jiri et al. (2016b): AHEAD score--Long-term risk classification in acute heart failure. In: *International journal of cardiology* 202, S. 21–26. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.187.

Steinhart, Brian; Thorpe, Kevin E.; Bayoumi, Ahmed M.; Moe, Gordon; Januzzi, James L.; Mazer, C. David (2009): Improving the diagnosis of acute heart failure using a validated prediction model. In: *Journal of the American College of Cardiology* 54 (16), S. 1515–1521. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.05.065.

Sueta, Daisuke; Yamamoto, Eiichiro; Nishihara, Taiki; Tokitsu, Takanori; Fujisue, Koichiro; Oike, Fumi et al. (2019): H2FPEF Score as a Prognostic Value in HFpEF patients. In: *American journal of hypertension*. DOI: 10.1093/ajh/hpz108.

Suzuki, Satoru; Kaikita, Koichi; Yamamoto, Eiichiro; Sueta, Daisuke; Yamamoto, Masahiro; Ishii, Masanobu et al. (2020): H2 FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors. In: *ESC heart failure* 7 (1), S. 65–74. DOI: 10.1002/ehf2.12570.

Takahashi, Kosuke; Hidaka, Takayuki; Ueda, Yusuke; Izumi, Kanako; Harada, Yu; Susawa, Hitoshi et al. (2019): H2FPEF Score for the Prediction of Exercise Intolerance and Abnormal Hemodynamics in Japanese - Evaluation by Exercise Stress Echocardiography Combined With Cardiopulmonary Exercise Testing. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 83 (12), S. 2487–2493. DOI: 10.1253/circj.CJ-19-0699.

Tao, Yifei; Wang, Wenjing; Zhu, Jing; You, Tao; Li, Yi; Zhou, Xiang (2020): H2FPEF score predicts 1-year rehospitalisation of patients with heart failure with preserved ejection fraction. In: *Postgraduate medical journal*. DOI: 10.1136/postgradmedj-2019-137434.

Taylor-Albert, E.; Reichlin, M.; Toews, W. H.; Overholt, E. D.; Lee, L. A. (1997): Delayed dilated cardiomyopathy as a manifestation of neonatal lupus. Case reports, autoantibody analysis, and management. In: *Pediatrics* 99 (5), S. 733–735. DOI: 10.1542/peds.99.5.733.

Thomas Aretz, H. (1987): Myocarditis. The Dallas criteria. In: *Human Pathology* 18 (6), S. 619–624. DOI: 10.1016/s0046-8177(87)80363-5.

Towbin, J. A.; Hejtmancik, J. F.; Brink, P.; Gelb, B.; Zhu, X. M.; Chamberlain, J. S. et al. (1993): X-linked dilated cardiomyopathy. Molecular genetic evidence of linkage to the Duchenne muscular dystrophy (dystrophin) gene at the Xp21 locus. In: *Circulation* 87 (6), S. 1854–1865. DOI: 10.1161/01.cir.87.6.1854.

Tsao, Connie W.; Lyass, Asya; Enserro, Danielle; Larson, Martin G.; Ho, Jennifer E.; Kizer, Jorge R. et al. (2018): Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With

Preserved and Reduced Ejection Fraction. In: *JACC. Heart failure* 6 (8), S. 678–685. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.

Wachter, Rolf; Pieske, Burkert (2005): Restriktive kardiomyopathie. In: *Herz* 30 (6), S. 558–564. DOI: 10.1007/s00059-005-2735-0.

Weintraub, Robert G.; Semsarian, Christopher; Macdonald, Peter (2017): Dilated cardiomyopathy. In: *The Lancet* 390 (10092), S. 400–414. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5.

Yancy, Clyde W.; Jessup, Mariell; Bozkurt, Biykem; Butler, Javed; Casey, Donald E.; Drazner, Mark H. et al. (2013): 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. In: *Journal of the American College of Cardiology* 62 (16), e147-239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.

Yazaki, Yoshikazu; Isobe, Mitsuaki; Hiramitsu, Shinya; Morimoto, Shin-ichiro; Hiroe, Michiaki; Omichi, Chikaya et al. (1998): Comparison of clinical features and prognosis of cardiac sarcoidosis and idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *The American journal of cardiology* 82 (4), S. 537–540. DOI: 10.1016/S0002-9149(98)00377-4.

Yokoi, Tsuyoshi; Morimoto, Ryota; Oishi, Hideo; Kato, Hiroo; Arao, Yoshihito; Yamaguchi, Shogo et al. (2019): Left Ventricular Relaxation Half-Time as a Predictor of Cardiac Events in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy and Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic and/or Diastolic Dysfunction. In: *The American journal of cardiology* 124 (3), S. 435–441. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.05.005.

Yusuf, Salim; Pfeffer, Marc A.; Swedberg, Karl; Granger, Christopher B.; Held, Peter; McMurray, John J. V. et al. (2003): Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction. The CHARM-Preserved Trial. In: *The Lancet* 362 (9386), S. 777–781. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.

Zaragoza, Michael V.; Brandon, Martin C.; Diegoli, Marta; Arbustini, Eloisa; Wallace, Douglas C. (2011): Mitochondrial cardiomyopathies. How to identify candidate pathogenic mutations by mitochondrial DNA sequencing, MITOMASTER and phylogeny. In: *European journal of human genetics : EJHG* 19 (2), S. 200–207. DOI: 10.1038/ejhg.2010.169.

Zheng, Tian; Wang, Hui; Lo, Shaw-Hwa (2006): Backward genotype-trait association (BGTA)-based dissection of complex traits in case-control designs. In: *Human heredity* 62 (4), S. 196–212. DOI: 10.25560/96995.

Zheng, Xiaolin; Chen, Shuzhen; Wang, Jinju; Yang, Tianlun; Chen, Yanfang (2009): Dilated cardiomyopathy with hypertension. Prevalence and response to high-dose  $\beta$ 1-adrenoceptor antagonist therapy. In: *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 36 (9), S. 945–949. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05184.x.

Zile, Michael R.; Baicu, Catalin F.; Gaasch, William H. (2004): Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. In: *The New England journal of medicine* 350 (19), S. 1953–1959. DOI: 10.1056/NEJMoa032566.

Zipes, Douglas P.; Camm, A. John; Borggrefe, Martin; Buxton, Alfred E.; Chaitman, Bernard; Fromer, Martin et al. (2006): ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death—Executive Summary. In: *Journal of the American College of Cardiology* 48 (5), S. 1064–1108. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.008.

## 9 Tabellarischer Anhang

Anhang 1: Felddefinition Geschlecht

Kodierung	Felddefinition
1	Männliches Geschlecht
2	Weibliches Geschlecht
8	Unbekannt
9	Nicht erhoben

Anhang 2: Felddefinition NYHA-Klassen

Kodierung	Felddefinition
1	NYHA-Klasse I
2	NYHA-Klasse II
3	NYHA-Klasse III
4	NYHA-Klasse IV
8	Unbekannt
9	Nicht erhoben

Anhang 3: Felddefinitionen Nikotinkonsum

Kodierung	Felddefinition
1	Raucher
2	Ex-Raucher
3	Kein Raucher
8	Unbekannt
9	Nicht erhoben

Anhang 4: Felddefinitionen KHK

Kodierung	Felddefinition
1	Keine Koronarsklerose/ Ausschluss KHK
2	Koronarsklerose
3	2-Gefäß-KHK
4	3-Gefäß-KHK
8	Unbekannt
9	Nicht erhoben

Anhang 5: Stadien der Niereninsuffizienz

Stadium der Niereninsuffizienz	GRF
G1	$\geq 90 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$
G2	60 - 89 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
G3	45 - 58 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
G4	45 - 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
G5	30 - 44 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

Anhang 6: Interne Kodierung aus Text-Befunden der LVEF aus der Echokardiographie am UKSH

Kodierung	Felddefinition	LVEF in %
1	Normal	< 60
2	Noch gut	46 - 59
3	Leichtgradig eingeschränkt	41 - 45
4	Leicht- bis mittelgradig eingeschränkt	36 - 40
5	Mittelgradig eingeschränkt	31 - 35
6	Hochgradig eingeschränkt	25 - 30
8	Unbekannt	
9	Nicht erhoben	

Anhang 7: Stadieneinteilung LVEF nach ESC-Leitlinien (Lang et al. 2006)

Felddefinition	LVEF in %
Normal	> 55
Leichtgradig eingeschränkt	45 - 54
Mittelgradig eingeschränkt	30 - 44
Hochgradig eingeschränkt	< 30

Anhang 8: Geschlecht (n = 35/135)

	Patienten in %	Z-Wert/Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Männlich	69,63 n = 94	-0,88	0,38
Weiblich	30,37 n = 41		

Anhang 9: Alter, BMI, Körpergewicht, Körpergröße (n = 135/135)

	Mittelwert und Standartabweichung	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Alter in Jahren	59,13 ± 14,58	0,36	< 0,01
BMI in kg/m <sup>2</sup>	28,71 ± 6,34	0,54	< 0,01
Körpergröße in cm	175,57 ± 11,83	-0,18	0,03
Körpergewicht in kg	88,47 ± 21,02	0,36	< 0,01

Anhang 10: Kardiovaskuläre Risikofaktoren (n = 135/135)

	Patienten in %	Z-Wert/Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Arterielle Hypertonie	57,78 n = 78	-1,54	0,12
Vorhofflimmern	28,89 n=39	-4,25	< 0,01
Diabetes mellitus	17,04 n = 23	-1,73	0,08
Dyslipoproteinämie	41,48 n = 56	-1,75	0,08
Raucher	19,26 n = 26	-0,07	0,39
Ex-Raucher	14,07 n = 19		

Anhang 11: NYHA-Klassen (n = 116/135)

	Patienten in %	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
NYHA I	21,48 n = 29	0,33	< 0,01
NYHA II	32,59 n = 44		
NYHA III	17,04 n = 23		
NYHA IV	14,81 n = 20		

Anhang 12: Klinische Symptome der Herzinsuffizienz

	Patienten in %	Z-Wert	p-Wert
Belastungsdyspnoe (n = 128/135)	62,22 n = 84	-2,41	0,02
Ruhedyspnoe (n = 128/135)	14,07 n = 19	-1,39	0,16
Angina pectoris (n = 123/135)	17,78 n = 24	-0,60	0,55
Ödeme (n = 129/135)	14,81 n = 20	-1,93	0,05
Palpitationen (n = 129/135)	8,15 n = 11	-1,45	0,15

Anhang 13: LVEF-Stadien Einteilung (n = 135/135)

LVEF-Einteilung	Anzahl der Patienten in % n =	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Normal	3,7 n = 5	0,10	< 0,01
Leichtgradig eingeschränkt	8,89 n = 12		
Mittelgradig eingeschränkt	24,44 n = 33		
Hochgradig eingeschränkt	62,96 n = 85		

Anhang 14: Klinische Chemie und kardiale Biomarker

	Mittelwert und Standartabweichung	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
NT-proBNP in ng/l (n = 115/135)	4036,16 ± 8779,18	0,30	< 0,01
Troponin T in ng/l (n = 121/135)	36,56 ± 51,75	0,11	0,22
Kreatinin in mg/dl (n = 135/135)	1,12 ± 0,43	0,11	0,19
GFR in ml/min/1,73m <sup>2</sup> (n = 135/135)	92,14 ± 37,09	-0,01	0,95

Anhang 15: Koronarangiographie (n = 129/135)

	Patienten in %	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
Koronarsklerose	51,00 n = 37,78	0,05	0,60
2-Gefäß-KHK	13,33 n = 18		
3-Gefäß-KHK	1,48 n = 2		

Anhang 16: Echokardiographische Parameter

	Mittelwert und Standartabweichung	Korrelationskoeffizient r	p-Wert
E/e' (n = 135/135)	10,56 ± 4,73	0,45	< 0,01
Systolischer PA-Druck in mmHg (n = 103/135)	42,83 ± 15,03	0,43	< 0,01
LVEF in % (n = 135/ 135)	31,44 ± 11,71	-0,14	0,10

Anhang 17: Kardiale Implantate

	Patienten in %	Z-Wert	p-Wert
Schrittmacher (n = 135/135)	5,93 n = 8	-0,95	0,34
ICD (n = 135/135)	6,67 n = 9	-0,61	0,54
CCM (n = 130/135)	0,74 n = 1	-1,01	0,31

Anhang 18: Stadien der Niereninsuffizienz ( $n = 135/135$ )

Nierenstadium	Patienten in %	Korrelationskoeffizient $r$	p-Wert
G1	45,93 n = 62	< - 0,01	0,95
G2	37,04 n = 50		
G3	16,30 n = 22,		
G4	0,74 n = 1		
G5	0 N = 0		

Anhang 19: Ausgewählte Begleiterkrankungen

	Patienten in %	Z-Wert	p-Wert
pAVK ( $n = 135/135$ )	2,96 n = 4	-0,41	0,68
Chronische Lungenerkrankung ( $n = 134/135$ )	9,63 n = 13	-1,06	0,29

Anhang 20: Medikamentöse Therapie (n = 135/135)

	Patienten in %	Z-Wert	p-Wert
Beta-Blocker	91,85 n = 124	-0,92	0,36
ACE-Inhibitoren	60,74 n = 82	-1,41	0,16
AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonisten	29,63 n = 40	-0,27	0,79
Schleifendiuretika	65,19 n = 88	-3,59	< 0,01
Thiazide	8,89 n = 12	-1,58	0,12
Aldosteron-Antagonisten	75,56 n = 102	-1,99	0,05
Kalzium-Antagonisten	2,96 n = 4	-1,43	0,15
Statine	40,00 n = 54	-1,40	0,16

Anhang 21: Nachverfolgung, Status (n = 110/135)

	Patienten in %	Z-Wert	p-Wert
Lebend	74,82 n = 101	-0,22	0,83
Verstorben	7,41 n = 10		

Anhang 22: Nachverfolgung, Körperliches Befinden ( $n = 96/135$ )

Körperliches Befinden	Patienten in %	Korrelationskoeffizient $r$	p-Wert
sehr gut	25,93 n = 35	0,23	0,03
gut	37,04 n = 50		
mittel	6,67 n = 9		
schlecht	1,48 n = 2		
sehr schlecht	0 n = 0		

Anhang 23: Nachverfolgung, NYHA-Klassen ( $n = 93/135$ )

NYHA-Klasse	Patienten in %	Korrelationskoeffizient $r$	p-Wert
NYHA I	43,70 n = 59	0,01	0,92
NYHA II	20,00 n = 27		
NYHA III	5,19 n = 7		
NYHA IV	0 n = 0		

## **10 Veröffentlichungen**

Lorenzen, L., Kuklick, A., Lutz, M., Frey, N., & Kuehl, C. (2020, April). The H2FPEF Score correlates significantly with clinical Parameters of Heart Failure and NT-pro-BNP in dilated Cardiomyopathy. In *INTERNIST* (Vol. 61, No. SUPPL 1, pp. S49-S49). TIERGARTENSTRASSE 17, D-69121 HEIDELBERG, GERMANY: SPRINGER HEIDELBERG.

Kuklick, A., Lorenzen, L., Lutz, M., Frey, N., & Kuehl, C. (2020, April). The H2FPEF Score correlates significantly with NT-proBNP in Patients with hypertrophic Cardiomyopathy. In *INTERNIST* (Vol. 61, No. SUPPL 1, pp. S48-S49). TIERGARTENSTRASSE 17, D-69121 HEIDELBERG, GERMANY: SPRINGER HEIDELBERG.

Kuklick, A., Lorenzen, L., Lutz, M., Frey, N., & Kuehl, C (2020): Der H<sub>2</sub>FPEF-Score korreliert signifikant mit NT-proBNP bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie. Poster, Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, April 2020, Mannheim. In: Band 109, Supplement 1, April 2020, Clin Res Cardiol 109, Suppl. 1, April 2020.

<https://www.abstractserver.com/dgk2020/jt/abstracts/P1562.htm>. DOI: 10.1007/s00392-019-01435-