

Aus dem
Charité Centrum 11 für Herz-, Kreislauf und Gefäßmedizin
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie am Campus Virchow Klinikum
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Burkert Pieske

Habilitationsschrift

Anwendung blutbasierter Biomarker bei Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer LV-Funktion

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Tobias Daniel Trippel

Eingereicht: März 2021

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang König

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Katja Odening

*The greater our knowledge increases,
the more our ignorance unfolds.*

John Fitzgerald Kennedy,
Rice University, Houston, Texas,
USA am 12. September 1962.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	4
2. Einleitung	5
3. Hypothesen	15
4. Eigene Arbeiten	16
5. Diskussion	79
6. Zusammenfassung	87
7. Literaturangaben	88
8. Danksagung	94
9. Erklärung	95

1. Abkürzungsverzeichnis

ANP	Atriales Natriuretisches Peptid
β1-ADR-AA	Beta-1-Adrenerge Rezeptor Autoantikörper
BNP	Brain Natriuretic Peptide
cAMP	cyklisches Adenosin Mono Phosphaste
CT-proAVP	C-Terminal Fragment of pre-pro-Vasopressin (Copeptin)
CT-proET1	C-Terminal pro-Endothelin-1
CLP	Cardiac Lipid Panel
EF	Ejection Fraction
ELISA	Enzyme-Linked Immuno-Sorbant Assay
FACS	Fluorescence-Activated Cell Scanning
GAL-3	Galectin 3
HFpEF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HI	Herzinsuffizienz,
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MR-proADM	Mid-Regional pro-Adrenomedullin
MR-proANP	Mid-Regional pro-Atrial Natriuretic Peptide
NT-proBNP	N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide
PC	Phosphatidylcholines
PIP	Serum C-terminal Propeptide of Procollagen Typ I
SM	Sphiongomyelinen
TAG	Triacylglyceride
TNF-alpha	Tumor Nekrose Faktor alpha

2. Einleitung

Der Begriff des "*Biomarkers*" ist ein aus dem Englischen entlehntes Kunstwort, ursprünglich gebildet aus den Bestandteilen "*biological*" und "*marker*".¹ Es beschreibt im weitesten Sinne biologische Zeichen oder Wegweiser.

Die klinische Anwendung von klassischen, blutbasierten *Biomarkern* wurde in der Mitte des 19. Jahrhunderts maßgeblich durch den Internisten Johann Lucas Schönlein vorangetrieben; nicht zuletzt durch seine Unterstützung einer chemischen Assistentenstelle an der Berliner Charité. Auch Rudolf Virchow betonte, als Schönleins ehemaliger Schüler, in einer Gedächtnisrede auf seinen verstorbenen Lehrmeister, gehalten am 23. Januar 1865, die besondere Bedeutung Schönleins für die Anwendung naturwissenschaftlicher Methoden in der modernen Medizin. Schon seit Mitte des 19. Jahrhunderts konnte ein deutlicher Aufwuchs der Blut- und Urinalysen hin zu einem wesentlichen Bestandteil der heute gelebten, medizinischen Praxis verzeichnet werden.

Gegenstand dieser Arbeit ist die Anwendung blutbasierter Biomarker bei Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion (HFpEF). Auf Basis von epidemiologischen Daten wird geschätzt, dass 1-2% der Bevölkerung und mehr als 10% der über 70-Jährigen in industrialisierten Ländern an einer Herzinsuffizienz leiden.² Bis zu 5% der über 60-Jährigen werden als Betroffene einer HFpEF beschrieben.³ Mit dem Anstieg der Lebenserwartung und Zunahme von Diabetes mellitus Typ II und Adipositas wird in den nächsten Jahrzehnten eine zunehmend erhöhte Inzidenz und Prävalenz der HFpEF erwartet.⁴

Im aktuellen Verständnis ist die Herzinsuffizienz (HI) "ein klinisches Syndrom, das durch typische Symptome der Herzinsuffizienz (z.B. Luftnot, Knöchelschwellungen und Erschöpfung), begleitet von Zeichen der Herzinsuffizienz (z.B. erhöhter jugulärer Venendruck, pulmonale Rasselgeräusche und periphere Ödeme) charakterisiert wird. Es wird verursacht von strukturellen und/oder funktionellen kardialen Veränderungen, die zu einer reduzierten

kardialen Auswurfleistung und/oder erhöhten intrakardialen Drücken in Ruhe oder unter Belastung führen." ⁵ Die exaktere Klassifikation der HI basiert historisch auf Messung der linksventrikulären (LV) Auswurfraction (LVEF) ⁵. Aktuell gruppiert die Diagnose der HI dabei ein breites Patientenspektrum:

1. Patient*innen mit einer erhaltenen systolisch LV-Funktion, LVEF $\geq 50\%$ (HFpEF),^{6,8}
2. Patient*innen mit einer mittelgradig reduzierten systolischen LV-Funktion, LVEF 40-49% (HFmrEF),
3. Patient*innen mit einer reduzierten systolischen LV-Funktion, LVEF $<40\%$ (HFrEF).

Des HFpEF Syndroms zu Grunde liegen eine Breite von ursächlichen Erkrankungen. Das Risiko an einer HFpEF zu erkranken, steigt mit zunehmendem Lebensalter, Bluthochdruck, Adipositas, koronarer Herzerkrankung, Niereninsuffizienz und Multimorbidität deutlich an. ⁹

Mit der pathophysiologischen Beschreibung einer Exkretion von Katecholaminen in der Herzinsuffizienz ¹⁰, der späteren Entdeckung der natriuretischen Peptide und dem zunehmenden Verständnis von neuro-endokrinen Prozessen im klinischen Syndrom der HI und der HFpEF, erhielten blutbasierte Biomarker wachsende Aufmerksamkeit. Seit dem Ausklang des zwanzigsten Jahrhunderts werden blutbasierte Biomarker nach den Leitlinien internationaler Fachgesellschaften im Bereich der Herzinsuffizienz zur Diagnose und Risikostratifizierung herangezogen. ¹¹

Als *Medical Subject Heading* „MeSH“, bibliographischer Terminus zur Indexierung wissenschaftlicher Arbeiten, wurde der Begriff des “Biomarkers” im Jahr 1989 eingeführt. ¹² In den letzten dreißig Jahren seit dessen Einführung (Zeitraum 1990 bis einschließlich 2019, Abfrage vom 31.10.2020) finden sich in der Datenbank *pubmed.gov* der amerikanischen *National Library of Medicine* nahezu 13.000 Veröffentlichungen, die mit den bibliographischen Termini „Biomarker“ und „Heart Failure“ markiert wurden (siehe Abbildung 1). Numerisch unterstreicht dies nicht zuletzt die rasante Entwicklung des Forschungsfeldes in den vergangenen Jahrzehnten.

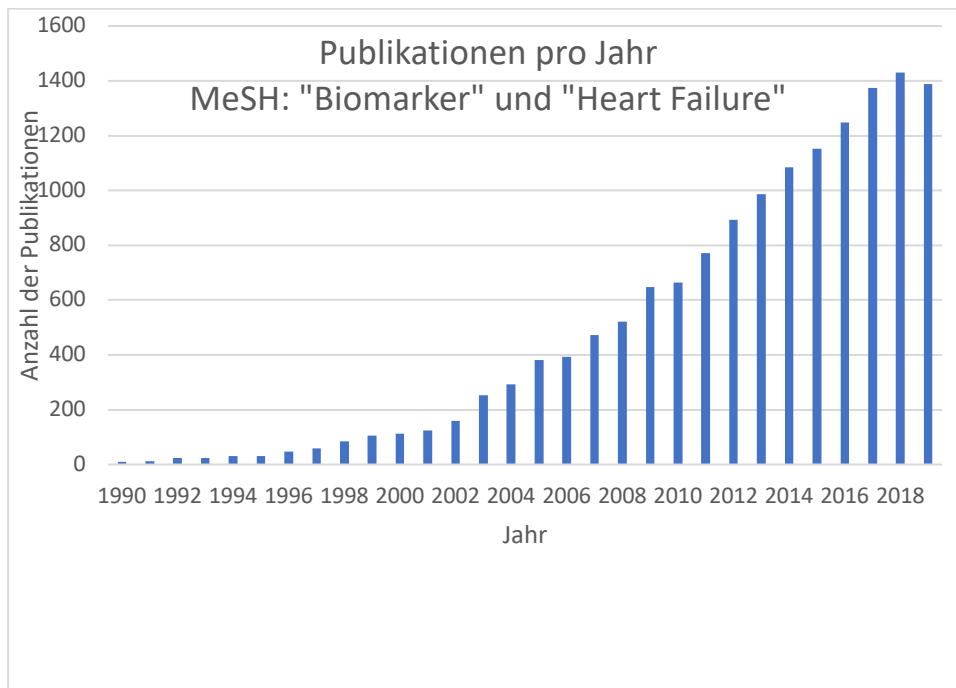


Abbildung 1: In der Datenbank „pubmed.gov“ der National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information am 31.10.2020 gelistete Publikationen die mittels Medical SubjectHeading „Biomarker“ und „Heart Failure“ klassifiziert wurden (Zeitraum 1990 und 2019, kumulativ 12.946 Arbeiten).

Biomarker werden im Bereich der Herzinsuffizienz mit unterschiedlicher Absicht eingesetzt:¹³

Erstens, werden sie als *antecedent biomarker* eingesetzt um die Entstehung einer Herzinsuffizienz vorherzusagen.

Zweitens, werden sie als *screening biomarker* eingesetzt um eine asymptomatische oder noch oligo-symptomatische Herzinsuffizienz zu entdecken.

Drittens, werden sie als *diagnosing biomarker* zur Diagnose einer manifesten Herzinsuffizienz eingesetzt.

Viertens, werden sie als *staging biomarker* eingesetzt um den Verlauf einer Erkrankung zu beobachten und kategorisieren.

Fünftens, werden sie als *prognosing biomarker* verwendet, um den künftigen Verlauf der Erkrankung einzuschätzen.^{12,14}

Zusätzlich zu unterscheiden ist zwischen organ-spezifischen, z.B. kardio-selektiven, Biomarkern sowie organ- (und krankheits-)unspezifischen Biomarkern, die als Maß des Krankheitsprozesses herangezogen werden. Ferner sind zirkulierende, z.B. aus einfach verfügbaren Körperflüssigkeiten wie Blut, Urin oder Speichel messbare Biomarker von lokalen Biomarkern, z.B. in Endomyokardbiopsien, zu unterscheiden. Für den klinischen Alltag erweist es sich als günstig, hier auf einfach Vollblut, Serum oder Plasma zurückgreifen zu können und die in der Patientenversorgung bereits etablierte Infrastruktur und Logistik z.B. einer Blutentnahme, Präanalytik und Laboranalyse nutzen zu können. Eine Vielzahl von Biomarkern adressiert spezifische kardiale Krankheitsdimensionen als Surrogate: z.B. Marker des myozytären Stress, der Inflammation, der Neurohormone, der myozytären Schädigung, des oxidativen Stress oder des extrazellulären Matrix-Remodellings neben spezifisch vaskulären, global-systemischen und *neueren*, z.B. *-omics* basierten, Biomarkern.^{15,16}

Besonders hervorzuheben sind hierbei die natriuretischen Peptide (NP). NPs, gemessen im Blutplasma, spielen als zirkulierende Biomarker eine herausragende Rolle bei der Diagnose und Prognose der Herzinsuffizienz. Sie gelten als besonders attraktive Biomarker, da sie auch eine große Bedeutung in der kardialen Pathophysiologie der HI haben.¹⁷

Aus dem Spektrum der teilweise kommerziell verfügbaren und teilweise in Entwicklung befindlichen Biomarker wird im Folgenden die Anwendung des N-terminalen pro-B-typ natriuretischen Peptides (NT-proBNP), des mid-regionalen pro-atrialen natriuretischen Peptides (MR-proANP), des mid-regionalen pro-adrenomedullins (MR-proADM) als Vertreter des myozytären Stresses; des C-terminalen Fragments von pre-pro-vasopressin (CT-proAVP, Copeptin) als Vertreter der Neurohormone; des C-terminalen pro-endothelin-1 (CT-proET1) als Vertreter der vaskulären Biomarker; des Serum C-terminalen Propeptides von Procollagen Typ I (PIP) als Marker des extrazellulären Matrix-Remodellings; des Galectin-3 (Gal-3) als systemischer Biomarker; des aus der Messung von Triacylglyceriden, Phosphatidylcholinen sowie der Summe von drei isobaren Sphingomyelinen gebildeten Cardiac Lipid Panel (CLP)

in Kombination mit NT-proBNP und der beta-1-adrenergen Rezeptor Autoantikörpern (β 1-ADR-AA) als *neuere* Marker exemplarisch im Weiteren Kontext einer Anwendung bei der HI beleuchtet.

Darüberhinausgehend werden bestimmte, etablierte Biomarker der Herz-Kreislauf-Medizin wie zum Beispiel die kardialen Troponine T und I¹⁸, der Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15)^{19,20}, dem soluble Suppression of Tumorigenicity-2 (sST-2)²¹, aber auch innovative Marker wie zirkulierende microRNAs und konventionelle Marker der Inflammation z.B. Tumor Nekrose Faktor alpha (TNF-alpha), C-reaktives Protein, Interleukine oder Procalcitonin²², der Fettgewebe wie Ghrelin, Leptin, Adiponektin²³ oder des Renin-Aldosteron-Angiotensin-Systems im Kontext der Herzinsuffizienz im Folgenden nicht näher ausführliche betrachtet.¹⁵

Natriuretische Peptide

Die Gruppe der NPs geht auf die Beschreibung von Granula im Vorhofgewebe des Herzens durch de Bold et al. zurück.²⁴ Die initiale Entdeckung der atrialen natriuretischen Peptide (ANP) mit Wirkung in der Wasser- und Elektrolythomöostase des Körpers wurde durch die Arbeiten von Sudoh et al um das *brain natriuretic peptide* (BNP) ergänzt.²⁵ Sowohl ANP als auch BNP entstehen als Prä-Pro-Hormone im menschlichen Körper. Jenseits ihrer (patho-)physiologischen Eigenschaften¹⁷ werden Sie als zirkulierende Biomarker in der Medizin genutzt. Die Messung des BNP²⁶ in der Differentialdiagnostik des Symptoms Luftnot bzw. der Herzinsuffizienz²⁷, als auch des N-terminalen Spaltprodukts des pro-B-typ natriuretischen Peptides (NT-proBNP)²⁸ bei der Diagnostik einer Herzinsuffizienz²⁹ sowie die mid-regionalen Abschnitte des pro-atrialen natriuretischen Peptides (MR-proANP)³⁰ bei der Differentialdiagnose der Luftnot³¹ finden heute breite diagnostische und prognostische Anwendung in der klinischen Routine. Hinsichtlich der Dimensionen *anteceding*, *screening*, *diagnosing*, *staging* und *prognosing* wird für die Gruppe der NPs eine breite Anwendbarkeit

beschrieben. Frühe Berichte schildern zusätzlich eine Korrelation von NT-proBNP und diastolischer Dysfunktion als wesentliches Surrogat einer HFpEF.³² Besonders hervorzuheben ist die anerkannte diagnostische Wertigkeit von BNP und NT-proBNP im Hinblick auf konsistent negativ prädiktive Werte zum Ausschluss einer Herzinsuffizienz im nicht-akuten (BNP < 35 pg/mL, NT-proBNP < 125 pg/mL) wie akuten (BNP < 100 pg/mL, NT-proBNP < 300 pg/mL, MR-proANP < 120 pmol/L) Umfeld.⁵ In einem aktuellen Expertenkonsensus zur Diagnose der HFpEF haben BNP und NT-proBNP interessanterweise dennoch einen etablierten diagnostischen Stellenwert (als *Major* Kriterium BNP > 80 pg/mL, NT-proBNP > 220 pg/mL im Sinusrhythmus und BNP > 240 pg/mL, NT-proBNP > 660 pg/mL bei Vorhofflimmern, als *Minor* Kriterium BNP 35 -80 pg/mL, NT-proBNP 125 - 220 pg/mL im Sinusrhythmus und BNP 105 - 240 pg/mL, NT-proBNP 365 - 660 pg/mL bei Vorhofflimmern) um im HFA-PEFF Score berücksichtigt zu werden.⁸

Copeptin

CT-proAVP bzw. Copeptin ist ein Glykopeptid und besteht aus 39 Aminosäuren. Es wird in den parazellulären Neuronen des Hypothalamus neben den anti-diuretischen Neurohormon Vasopressin (ADH) und dem Neurophysin II aus dem C-terminalen Teil des ADH-Prä-Prohormon synthetisiert und lässt sich mittels kommerziell verfügbarer Assays bestimmen.³³ Copeptin ist ein relevanter Marker von akuten Stress-Situationen. Während es diagnostisch aber als wenig spezifisch gilt, findet Copeptin in der akuten Herzinsuffizienz insbesondere in Kombination mit NPs als prognostischer Marker eine Anwendung.^{34,35}

Adrenomedullin

Das Peptid Adrenomedullin besteht aus 52 Aminosäuren, wird aus dem Nebennierenmark als Vasorelexans freigesetzt und entfaltet natriuretische Wirkung. Auch in der Herzinsuffizienz kommt ihm eine besondere Rolle zu, da es Hinweise auf eine direkt

myokardiale Sekretion gibt.³⁶ Gemessen als mid-regionales pro-adrenomedullins (MR-proADM)³⁷ wird es insbesondere hinsichtlich einer Ergänzung der prognostischen Aussagekraft der NPs in der Herzinsuffizienz genutzt.³⁸

Endothelin-1

Endothelin, auch Prä-Proendothelin-1, wird von Endothelzellen der Blutgefäße als Peptidhormon gebildet. Es besteht aus 21 Aminosäuren und entfaltet starke vasokonstriktorische Wirkung. Endothelin-1 wird mittels polyklonaler Antikörper in einem immunoluminometrischen Test als CT-pro-ET1³⁹ bestimmt und wurde als vaskulärer Biomarker auch wiederholt bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz untersucht.⁴⁰ Die CT-pro-ET1 Messung gilt insbesondere im Hinblick auf die vaskuläre Krankheitsdimension von kardio-vaskulärer Interaktion als mögliches Surrogat.¹⁵

Galectin-3

Galectin-3 entstammt der Familie der beta-galaktosidase-bindenden Lektine und ist physiologisch u.a. in Prozesse der Makrophagen-Aktivierung, Inflammation und Immunität involviert.⁴¹ Als systemischer Marker spielt die Bestimmung auch in der Herzinsuffizienz eine zunehmende Rolle.^{42,43} Beschreibungen von Gal-3 als ein das Auftreten einer Herzinsuffizienz vorhersagender Biomarker⁴⁴, streichen auch den Mehrwert einer seriellen Biomarker Bestimmung heraus.⁴⁵ Daneben rücken zunehmend auch diagnostische und prognostische Eigenschaften dieses systemischen Markers in den Vordergrund.⁴⁶ Hierbei wird es auch als möglicher klinischer Surrogat-Endpunkt von pharmazeutischen Ansätzen zur Therapie bei HFpEF untersucht.^{47,48} Auch wenn robuste Daten zur Vorhersage, vor allem des Todes jeglicher Ursache vorliegen, hat sich routinemäßige Bestimmung von Galectin-3 im Indikationsgebiet der Herzinsuffizienz womöglich auch wegen fehlender Krankheitsspezifität bisher nicht durchgesetzt.

Cardiac Lipid Panel

Das Cardiac Lipid Panel ist ein aus dem Bereich der *Lipidomics/Metabolomics* abgeleiteter Biomarker Score, der aus der Messung des Triacylglycerides (TAG) 18:1/18:0, Phosphatidylcholines (PC) 16:0/18:2 sowie der Summe von drei isobaren Sphingomyelinen (SM) d18:1/23:1, d 18:2/23:0 und d17:1/21:1 gebildet wird und in einem Konsortium der Universität Heidelberg, der Universität Kiel sowie der Charité - Universitätsmedizin Berlin mit einem Industrie-Partner identifiziert und weiter entwickelt wurde.⁴⁹ Es reiht sich damit in die neuartigen *-Omics* basierten Biomarkeransätze ein.⁵⁰ Als Multi-Marker ergänzt CLP die diagnostische Aussagekraft von NT-proBNP bei der Differentialdiagnostik der Herzinsuffizienz und überführt die Marker-Information zur klinischen Anwendung in ein anwendbares Scoring-System. Die Spezifität und prognostische Relevanz des CLP Biomarker Scores sind weiterhin von Interesse.⁵¹

Beta-1-adrenerge Rezeptor Autoantikörper

Eine gegen den Beta-1-Adreno-Rezeptor (β 1-ADR-AA) gerichtete Autoimmunität, mit den hieraus potentiell resultierenden pathophysiologischen Konsequenzen einer synergistischen oder antagonistischen Wirkung,⁵² findet zunehmende Beachtung im Bereich der Herzinsuffizienz.⁵³ Die Entwicklung zielgerichteter Testverfahren für die Detektion von Auto-Antikörpern gilt jedoch als äußerst komplex. Hier wurden zum Beispiel hochsensitive zyklische Adenosin-Mono-Phosphat (cAMP) Sensoren eingesetzt, die sich jedoch nur eingeschränkt für die klinische Praxis eignen.⁵⁴ Zell-basierte, kompetitive *Enzyme Linked Immuno Sorbant Assays* (ELISA) ergänzen in diesem besonderen Spektrum das diagnostische Umfeld.^{55,56} Zuletzt wurden auch durchflusszytometrische Ansätze (Fluorescence Activated Cell Sorting, FACS) zur klinischen Diagnostik und dem Monitoring von β 1-ADR-AA beschrieben.⁵⁷ Neben einem verbesserten pathophysiologischen Verständnis könnten die Detektion und der Verlauf der Auto-Immunität jedoch auch eine diagnostische und prognostische Relevanz haben.⁵⁸

Verlässlich implementierbare, technisch einfach durchführende Test-Systeme könnten hier künftig von Bedeutung sein.

Serum C-terminales Propeptid von Procollagen Typ I

Das C-terminale Propeptid von Procollagen Typ I (PIP, auch PICP) entsteht bei der Prozessierung von Procollagen Typ I zu Kollagen Typ I. Experimentelle und klinische Analysen legen nahe, dass das im Serum messbare PIP die extrazelluläre Synthese von Kollagen Typ I reflektiert.⁵⁹ Serum PIP Spiegel korrelieren weiterhin mit der histologisch aus Myokard bestimmbaren Kollagen Volumen Fraktion (CVF).^{60,61} Auch die Übertragung von PIP aus dem Herzen in die Blutstrombahn wurde insbesondere bei der Herzinsuffizienz berichtet.⁶² PIP Werte können aus dem Serum mittels enzymgekoppeltem Immunadsorptionstest bestimmt werden und werden als Surrogat der fibrotischen Aktivität bei hypertensiver Herzerkrankung und Herzinsuffizienz zum pathophysiologischen Verständnis angewendet.⁶³

Die Anschauung der hier dargelegten Biomarker unterstreicht die Breite und Tiefe der potentiellen Anwendung von Biomarkern in der Herzinsuffizienz im Allgemeinen und in der Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer LV-Funktion im Speziellen. Dies lässt sich nicht nur auf die verschiedenen Aspekte und Dimensionen des mannigfaltigen, klinischen Syndroms Herzinsuffizienz, sondern auch auf das phänotypische Spektrum der HFpEF zurückführen.⁶⁴

Der Ansatz des *Phenomappings*, ein durch neuartige Algorithmen des Maschinenlernens ermöglichter Einblick in umfassende klinische Charakteristika von großen Patientenkollektiven, hat es ermöglicht, eine verbesserte Klassifikation des heterogenen Syndroms HFpEF vorzunehmen und homogenere Subtypen zu beschreiben.⁶⁵ Biomarker, insbesondere blutbasierte Biomarker, können - ob im Ansatz einer singulären oder multi-marker Strategie - einen objektivierbaren und trennscharfen Informationsgewinn bieten.

Das heterogene Spektrum der Genese des HFpEF Syndroms auf Boden diverser Vor- und Nebenerkrankungen und die diverse phänotypische Ausprägung des Syndroms mit nochmals unterschiedlicher Prognose, könnten nicht nur diagnostisch sondern auch in der Bereitstellung von spezifischeren therapeutischen Ansätzen und damit zusätzlich prognoseverändernd von der Anwendung blutbasierter Biomarker bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer LV-Funktion profitieren.

Im Folgenden werden fünf Hypothesen beschrieben, die im Rahmen der Anwendung von blutbasierten Biomarkern bei Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer LV-Funktion an den fünf vorgelegten Originalarbeiten untersucht und diskutiert werden. Hieraus soll zusätzlich eine klinische Perspektive entwickelt werden.

3. Hypothesen

Die zentralen, im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Hypothesen sind:

1. Hinsichtlich der Diagnose einer Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion und der Langzeit-Prognose bietet der blutbasierte Biomarker *Galectin-3* einen Mehrwert.
2. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Progress der Herzinsuffizienz kann die serielle Bestimmung der blutbasierten Biomarker *Copeptin* und *NT-proBNP* im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes eine verbesserte Kurzzeit-Vorhersage erlauben.
3. Bei Patientinnen und Patienten mit stabiler, chronischer Herzinsuffizienz kann die Hinzunahme eines aus dem blutbasierten, metabolomischen Biomarkers *Cardiac Lipid Panel* gebildeten Scores einen inkrementellen Mehrwert zur prognostischen Aussagekraft von *NT-proBNP* beitragen.
4. Die Bestimmung von *β 1-Adrenergen-Auto-Antikörpern* kann dazu beitragen Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbessert zu charakterisieren und pathophysiologische Hypothesen zu entwickeln.
5. Das *Serum C-terminale Propeptid von Procollagen Typ I (PIP)* kann bei Patientinnen und Patienten die an Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer, linksventrikulärer Funktion leiden, im Rahmen von klinischen Studien z.B. als Surrogatparameter und adressierter Endpunkt eingesetzt werden.

4. Eigene Arbeiten

Tabelle 1: Übersicht von fünf eigenen Originalarbeiten

1	Trippel TD , Mende M, Düngen HD, Hashemi D, Petutschnigg J, Nolte K, Hermann-Lingen C, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R, Edelmann F. The diagnostic and prognostic value of Galectin-3 in patients at risk for HFpEF, Results from the observational DIAST-CHF Study. ESC Heart Fail. 2021. Epub ahead of print. ⁶⁶
2	Düngen HD, Tscholl V, Obradovic D, Radenovic S, Matic D, Musial Bright L, Tahirovic E, Marx A, Inkrot S, Hashemi D, Veskovc J, Apostolovic S, von Haehling S, Doehner W, Cvetinovic N, Lainscak M, Pieske B, Edelmann F, Trippel T , Loncar G. Prognostic performance of serial in-hospital measurements of copeptin and multiple novel biomarkers among patients with worsening heart failure: results from the MOLITOR study. ESC Heart Fail. 2018 Apr;5(2):288-296. ⁶⁷
3	McGranaghan P, Düngen HD, Saxena A, Rubens M, Salamk J, Radenkovic J, Bach D, Apostolovic S, Loncar, G, Zdravkovic M, Tahirovic E, Veskovc J, Störk, S, Veledar Em, Pieske B, Edelmann F, Trippel TD . Incremental Prognostic Value of a Novel Metabolite-based Biomarker Score in Congestive Heart Failure Patients. ESC Heart Fail. 2020. Oct; 7(5): 3029–3039. ⁶⁸
4	Trippel TD , Mueller DN, Obradovic D, Edelmann F, Tahirovic E, Wilck N, Riemekasten G, Dragun D, Busjahn A, Heidecke H, Junker J, Pieske B, Dungen HD, Dechend R. Anti-β1-Adrenoreceptor auto-Antibodies in elderly heart failure patients. Front Biosci (Landmark Ed). 2019 Mar 1;24:1037-1049. ⁶⁹
5	Trippel TD , Van Linthout S, Westermann D, Lindhorst R, Sandek A, Ernst S, Bobenko A, Kasner M, Spillmann F, González A, López B, Ravassa S, Pieske B, Paulus WJ, Díez J, Edelmann F, Tschöpe C. Investigating a biomarker-driven approach to target collagen turnover in diabetic heart failure with preserved ejection fraction patients. Effect of torasemide versus furosemide on serum C-terminal propeptide of procollagen type I (DROP-PIP trial). Eur J Heart Fail. 2018 Mar;20(3):460-470. ⁷⁰

1. *The diagnostic and prognostic value of Galectin-3 in patients at risk for HFpEF, Results from the observational DIAST-CHF Study*

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Trippel TD, Mende M, Dungen HD, Hashemi D, Petutschnigg J, Nolte K, Hermann-Lingen C, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R, Edelmann F. The diagnostic and prognostic value of Galectin-3 in patients at risk for HFpEF, Results from the observational DIAST-CHF Study. ESC Heart Fail. 2021. Online first. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13174>. Zitiert wird im Wortlaut:

"Background:

Galectin-3 (Gal-3) predicts long-term outcome among patients with heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF). The ability of Gal-3 to diagnose and predict incident HFpEF in a cohort at risk for HFpEF is of particular interest. We aimed to determine the association between Gal-3 and clinical manifestations of HFpEF, the relationship between Gal-3 and all-cause mortality, or the composite of cardiovascular hospitalization and death.

Methods and results

The observational Diast-CHF study included patients aged 50 to 85 years with ≥ 1 risk factor for HF (e.g. hypertension, diabetes mellitus, and atherosclerotic disease) or previously suspected HF. Patients were followed for 10 years. The association between Gal-3, evidence of diastolic dysfunction, and Framingham criteria for HF was examined. All deaths and hospitalizations were adjudicated as cardiovascular or non-cardiovascular. The analysis population was composed of 1386 subjects (67 years old, 50.9% female). The area under the receiver operating characteristic curve to diagnose HFpEF was 0.71. At a cut-off value of 13.57 ng/mL, sensitivity was 0.61 and specificity was 0.73 for Gal-3, and the diagnostic power to detect HFpEF was superior to N-terminal pro-brain natriuretic peptide (area under the receiver operating characteristic curve 0.59, $P > 0.001$). Baseline Gal-3 was associated with risk factors for HF ($P < 0.001$). Higher levels of Gal-3 predicted incident HFpEF ($P < 0.05$), adjusted all-cause mortality ($P < 0.001$), and the adjusted composite of cardiovascular hospitalization and death ($P < 0.001$), both independent from N-terminal pro-brain natriuretic peptide.

Conclusions:

Gal-3 differentiated patients with HFpEF from an overall cohort of well-characterized patients with risk factors for HFpEF. Independent of other factors, baseline Gal-3 levels were associated with a higher risk for incident HFpEF, mortality, or the composite of cardiovascular hospitalization and death over 10 year follow-up. In conjunction with clinical parameters, Gal-3 adds a statistically significant value for the diagnosis of HFpEF within this study, yet the clinical relevance remains debatable."

2. *Prognostic performance of serial in- hospital measurements of copeptin and multiple novel biomarkers among patients with worsening heart failure: results from the MOLITOR study.*

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Düngen HD, Tscholl V, Obradovic D, Radenovic S, Matic D, Musial Bright L, Tahirovic E, Marx A, Inkrot S, Hashemi D, Veskovc J, Apostolovic S, von Haehling S, Doehner W, Cvetinovic N, Lainscak M, Pieske B, Edelmann F, Trippel T, Loncar G. Prognostic performance of serial in- hospital measurements of copeptin and multiple novel biomarkers among patients with worsening heart failure: results from the MOLITOR study erschienen in ESC Heart Fail. 2018 Apr;5(2):288-296 ⁶⁷. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12231>. Zitiert wird im Wortlaut:

"Aims

In heart failure, various biomarkers are established for diagnosis and risk stratification; however, little is known about the relevance of serial measurements during an episode worsening heart failure (WHF). This study sought to investigate the trajectory of natriuretic peptides and multiple novel biomarkers during hospitalization for WHF and to determine the best time point to predict outcome.

Methods and results

MOLITOR (Impact of Therapy Optimisation on the Level of Biomarkers in Patients with Acute and De- compensated Chronic Heart Failure) was an eight-centre prospective study of 164 patients hospitalized with a primary diagnosis of WHF. C-terminal fragment of pre-pro-vasopressin (copeptin), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP), mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), and C-terminal pro-endothelin-1 (CT-proET1) were measured on admission, after 24, 48, and 72 h, and every 72 h thereafter, at discharge and follow-up visits. Their performance to predict all-cause mortality and rehospitalization at 90 days was compared. All biomarkers decreased during recompensation ($P < 0.05$) except MR-proADM. Copeptin at admission was the best predictor of 90 day mortality or rehospitalization ($\chi^2 = 16.63$, C-index = 0.724, $P < 0.001$), followed by NT-proBNP ($\chi^2 = 10.53$, C-index = 0.646, $P = 0.001$), MR-proADM ($\chi^2 = 9.29$, C-index = 0.686, $P = 0.002$), MR-proANP ($\chi^2 = 8.75$, C-index = 0.631, $P = 0.003$), and CT-proET1 ($\chi^2 = 6.60$, C-index = 0.64, $P = 0.010$). Re-measurement of copeptin at 72 h and of NT-proBNP at 48 h increased prognostic value ($\chi^2 = 23.48$, C-index = 0.718, $P = 0.00001$; $\chi^2 = 14.23$, C-index = 0.650, $P = 0.00081$, respectively).

Conclusions

This largest sample of serial measurements of multiple biomarkers in WHF found copeptin at admission with re- measurement at 72 h to be the best predictor of 90 day mortality and rehospitalization."

3. *Incremental Prognostic Value of a Novel Metabolite-based Biomarker Score in Congestive Heart Failure Patients*

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von McGranaghan P, Düngen HD, Saxena A, Rubens M, Salami J, Radenkovic J, Bach D, Apostolovic S, Loncar G, Zdravkovic M, Tahirovic E, Veskovc J, Störk S, Veledar E, Pieske B, Edelmann F, Trippel TD, Incremental Prognostic Value of a Novel Metabolite-based Biomarker Score in Congestive Heart Failure Patients erschienen in ESC Heart Failure. 2020. Oct; 7(5): 3029–3039. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12928>. Zitiert wird im Wortlaut:

"Aims:

The Cardiac Lipid Panel (CLP) is a newly discovered panel of metabolite-based biomarkers that has shown to improve the diagnostic value of NT-proBNP. However, little is known about its usefulness in predicting outcomes. In this study, we developed a risk score for 4-year cardiovascular death in elderly CHF patients using the CLP.

Methods and Results:

From the CIBIS-ELD trial we included 280 patients with CHF aged >65 years. A targeted metabolomic analysis of the CLP biomarkers was performed on baseline serum samples. Cox regression was used to determine the association of the biomarkers with the outcome after accounting for established risk factors. A risk score ranging from 0-4 was calculated by counting the number of biomarkers above the cut-offs, using Youden Index. During the mean (SD) follow-up period of 50 (8) months, 35 (18%) subjects met the primary endpoint of cardiovascular death. The area under the receiver operating curve for the model based on clinical variables was 0.84, the second model with NT-proBNP was 0.86, and the final model with the CLP was 0.90. The categorical Net Reclassification Index (NRI) was 0.25 using 3 risk categories 0-60% (low), 60-85% (intermediate) and >85% (high). The continuous NRI was 0.772, and the Integrated Discrimination Index (IDI) was 0.104.

Conclusions:

In patients with CHF, incorporating a panel of 3 metabolite-based biomarkers into a risk score improved the prognostic utility of NT-proBNP by predicting long term cardiovascular death more precisely. This novel approach holds promise to improve clinical risk assessment in CHF patients."

4. *Anti-β1-Adrenoreceptor auto-Antibodies in elderly heart failure patients*

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Trippel TD, Mueller DN, Obradovic D, Edelmann F, Tahirovic E, Wilck N, Riemekasten G, Dragun D, Busjahn A, Heidecke H, Junker J, Pieske B, Dungen HD, Dechend R. Anti-β1-Adrenoreceptor auto-Antibodies in elderly heart failure patients erschienen in Front Biosci (Landmark Ed). 2019 Mar 1;24:1037-1049 ⁶⁹. <https://doi.org/10.2741/4766>. Zitiert wird im Wortlaut:

"Abstract

An autoimmune reaction directed against the cardiac β1-adrenergic receptor (β1-ADR) leading to the generation of autoantibodies (AA) against this G-coupled receptor has been described in patients with heart failure (HF). Agonist-like β1-ADR-AA are associated with morbidity in HF patients and even predict mortality. Standardised and valid diagnostic tools to detect β1-ADR-AA in clinical routine are lacking. We used a novel ELISA approach to investigate β1-ADR-AA in a cohort of 574 HF patients of the CIBIS-ELD trial with follow up. The CIBIS-ELD trial compared the titration of bisoprolol and carvedilol to recommended target doses in regard to BB tolerability in patients aged 65 years and older. Patient with left ventricular (LV) ejection fraction (EF) less than 50% or LV diameter end diastolic (DED) more than 55 cm showed significantly higher levels of β1-ADR-AA. Although not yet fully validated, this ELISA allowed for a negative correlation of β1-ADR-AA with the EF at baseline and at the follow up, β1-ADR-AA further correlated positively with basal heart rate at follow up 12 weeks later. β1-ADR-AA levels thus determined significantly increased under titration with beta-blockers (pless than 0.01). Changes in β1-ADR-AA between F-Up and baseline were significantly higher in patients who used beta blockers (p=0.016) before study inclusion. The type of beta-blocker titrated in this study did not affect log β1-ADR-AA levels at baseline (p=0.132), follow-up (p=0.058), nor the change (p=0.426). β1-ADR-AA levels were estimated using a novel, commercially available ELISA. Although not yet fully validated, this ELISA allowed for pathophysiological insights: β1-ADR-AA levels thus determined significantly increased under titration with beta-blockers (pless than 0.01), irrespective of type of BB. Higher levels of β1-ADR-AA at baseline are associated with higher heart rates, lower ejection fraction and enlarged left ventricles. The relevance of the β1-ADR-AA biomarker should be further evaluated. "

5. *Investigating a biomarker-driven approach to target collagen turnover in diabetic heart failure with preserved ejection fraction patients. Effect of torasemide versus furosemide on serum C-terminal propeptide of procollagen type I (DROP-PIP trial).*

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit von Trippel TD, Van Linthout S, Westermann D, Lindhorst R, Sandek A, Ernst S, Bobenko A, Kasner M, Spillmann F, González A, López B, Ravassa S, Pieske B, Paulus WJ, Díez J, Edelmann F, Tschöpe C. Investigating a biomarker-driven approach to target collagen turnover in diabetic heart failure with preserved ejection fraction patients. Effect of torasemide versus furosemide on serum C-terminal propeptide of procollagen type I (DROP-PIP trial) erschienen in Eur J Heart Fail. 2018 Mar;20(3):460-470 ⁷⁰. <https://doi.org/10.1002/ejhf.960>. Zitiert wird im Wortlaut:

"Aim:

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is associated with myocardial remodelling including severe pro-fibrotic changes contributing to an increase in left ventricular stiffness and diastolic dysfunction. Serum C-terminal propeptide of procollagen type I (PIP) strongly correlates with the turnover of extracellular cardiac matrix proteins and fibrosis. Torasemide, but not furosemide, was described to reduce collagen type I synthesis in clinically unstable patients with heart failure with reduced ejection fraction. We evaluated whether its effect translated to HFpEF patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and abnormal basal PIP levels.

Methods and results:

We performed a relatively small, single-centre, randomised, double-blind, two-arm parallel-group, active controlled clinical trial in 35 HFpEF patients with T2DM to determine the effects of a 9-month treatment with torasemide vs. furosemide on changes of serum PIP levels. Patients with increased PIP levels (≥ 110 ng/mL), or evidence of structural changes with a left atrial volume index (LAVI) >29 mL/m² and abnormal PIP levels (≥ 70 ng/mL), were eligible to participate. Fifteen patients were female (42%), mean age was 69 years, body mass index was 34.7 kg/m², 83% were in New York Heart Association class II/III. Echocardiographic characteristics showed a mean left ventricular ejection fraction of $>60\%$, a left ventricular mass index >120 g/m², an E/e' ratio of 14, and a LAVI of 40 mL/m² with a NT-proBNP of 174 ng/L and a 6-minute walk distance of 421 m. Mean per cent change in PIP was $2.63 \pm 5.68\%$ (\pm SEM) in torasemide vs. $2.74 \pm 6.49\%$ in furosemide ($P = 0.9898$) treated patients. Torasemide was not superior to furosemide in improving functional capacity, diastolic function, quality of life, or neuroendocrine activation.

Conclusion:

In this hypothesis-generating, mechanistic trial in stable HFpEF patients with T2DM, neither long-term administration of torasemide nor furosemide was associated with a significant effect on myocardial fibrosis, as assessed by serum PIP. Further studies are urgently needed in this field. More specific diuretic and anti-fibrotic treatment strategies in T2DM and/or HFpEF are warranted."

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit illustriert exemplarisch an Hand von eigenen Originalarbeiten die klinische Anwendung von blutbasierten Biomarkern im Bereich der HI mit einem besonderen Schwerpunkt auf HFpEF.

Hervorzuheben sind die klinischen Patientkollektive, in denen die vorgelegten Analysen durchgeführt wurden. Diese entstammen zum Beispiel dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Kompetenznetz Herzinsuffizienz.⁷¹ Hier sind die DIAST-CHF Kohorte⁷² und die CIBIS-ELD Studie⁷³⁻⁷⁵ anzuführen. Während DIAST-CHF auf Basis der allgemeinen Bevölkerung in einem multizentrischen Ansatz Patient*innen einschloss, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer HI hatten, konzentrierte sich die prospektive, multizentrische, randomisierte, Therapiestudie CIBIS-ELD auf die Titration von zwei Betablockern in einem Kollektiv von über 65-Jährigen mit bestehender, chronischer Herzinsuffizienz. Beide Projekte bieten neben ausführlichen klinischen Datensätzen auf Boden einer umfassenden Phänotypisierung mit langfristiger Nachbeobachtung der Patient*innen über 10 Jahre und den entsprechenden relevanten *Endpunkten* auch Zugang zu asservierten Biomaterialien, insbesondere Blut, bei Einschluss und teilweise auch im Verlauf. Das kooperative Drittmittelprojekt der Industrie gemeinsam mit der Charité - Universitätsmedizin Berlin MOLITOR (Impact of Therapy Optimisation on the Level of Biomarkers in Patients with Acute and Decompensated Chronic Heart Failure)⁶⁷ bietet als multi-zentrische, prospektive Beobachtungsstudie bei Patient*innen mit akuter Herzinsuffizienz ebenso ein attraktive Biomaterialbank. Sowohl CIBIS-ELD als auch MOLITOR rekrutierten Patient*innen mit der klinischen Diagnose einer Herzinsuffizienz, darunter fanden sich jedoch viele Patient*innen mit HFpEF. Im Rahmen der Förderung durch das Forschungsrahmenprogramms *FP7* der europäischen Kommission konnte mit der DROP-PIP eine weitere prospektive, randomisierte

Therapiestudie mit einem Biomarker-Endpunkt in einem dezidierten HFpEF Kollektiv durchgeführt werden.⁷⁰

Damit bietet die vorliegende Arbeit die Möglichkeit einer übergreifenden Betrachtung über die etablierten Kontinuen der Herzinsuffizienz: einerseits von einem Risikoprofil zur Entwicklung des HFpEF Syndroms, die akute bis chronische Herzinsuffizienz, sowie mit kontrastiver Gegenüberstellung von reduzierter bis hin zur erhaltenen systolischen LV-Funktion.

Hierbei werden die Biomarker-spezifischeren Aspekte der Diagnostik und der Prognose, der Charakterisierung von Patientinnen und Patienten, das pathophysiologische Verständnis von Erkrankungsaspekten sowie die Rolle blutbasierter Biomarker als mögliche Surrogat-Parameter bei therapeutischen Interventionen an Hand von technischer Verbesserung, neuartiger Anwendung, erweiterten Datensätzen und innovativer Methoden herausgearbeitet.

Die bereits geschilderten Hypothesen werden nachstehend im Kontext der vorgelegten, eigenen Originalarbeiten diskutiert.

1. Hinsichtlich der Diagnose einer Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion und der Langzeit-Prognose bietet der blutbasierte Biomarker *Galectin-3* einen Mehrwert.

Aus der DIAST-CHF Kohorte lässt sich im Rahmen einer Subgruppen-Analyse bei Patient*innen mit dem Risikoprofil für das Auftreten einer HFpEF über den Beobachtungszeitraum von 10 Jahren eine C-Statistik von 0.652 für ein rein klinische Modell, von 0.699 für ein klinisches Modell mit NT-proBNP, von 0.690 für ein klinischen Modell mit Galectin-3 und von 0.710 von der Kombination eines klinischen Modells mit NT-proBNP und Galectin-3 ableiten.⁶⁶ Damit zeigt sich die vorteilhafte Kombination von NT-proBNP und Galectin-3 zu einem multi-marker Ansatz als antecedentaler Biomarker. Es zeigen sich ferner

zwischen NT-proBNP und Galectin-3 vergleichbare und teilweise sogar überlegene Effekte hinsichtlich der klinischen Diagnosestellung HFpEF sowie statistisch signifikante Effekte für die Prognose eines Todes jeglicher Ursache und der Kombination des Todes jeglicher Ursache in Kombination mit kardio-vaskulären Ereignissen. ⁶⁶ Dies unterstreicht den potentiellen Stellenwert einer Galectin-3 Messung, auch in Zusammenschau mit den bestehenden Erkenntnissen zur Vorhersagekraft von Galectin-3 aus anderen Kohorten. Auch wenn die Screening-Anwendung in der Allgemeinbevölkerung ⁴⁵ fraglich bleibt, ist die Erhebung in Patientengruppen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz oder einer akuten Manifestation zu erwägen. ⁴⁶ Auch die therapeutische Inhibition von Galectin-3, z.B. mittels einem *small-molecule* Ansatz, ist künftig denkbar. ⁷⁶ Wenn auch nicht als direktes Therapieziel, wird Galectin-3 als indirektes Surrogat und potentielles Therapieziel im Kontext der HFpEF untersucht. ⁴⁸

2. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Progress der Herzinsuffizienz kann die serielle Bestimmung der blutbasierten Biomarker *Copeptin* und *NT-proBNP* im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes eine verbesserte Kurzzeit-Prognostik erlauben.

Die Hauptanalyse der MOLITOR Studie zeigt unmittelbar vergleichend die prognostische Aussagekraft NT-proBNP und MR-proANP, als Vertreter der natriuretischen Peptide in der akuten Herzinsuffizienz auf. Ferner wird die Rolle von MR-proADM und CT-proET1 sowie Copeptin im Verlauf der Hospitalisierung sowie zur 90-Tage Prognose bei akut-dekompensierter Herzinsuffizienz dargestellt. ⁶⁷ Diese konzeptionelle Studie mit einer eingeschränkten Patientenzahl in einer sehr detaillierten Verlaufsbeobachtung unter seriellen Biomarker-Bestimmungen einer Vielzahl von Markern zeigt damit neben der deutlich größeren BACH-Studie ^{31,38} einen detaillierten Biomarker-Verlauf; es ergeben sich jedoch kaum erhebliche Erkenntnisgewinne hinsichtlich der prognostischen Aussagekraft. Dezierte

Subanalysen zur HFpEF Gruppe innerhalb der MOLITOR Studie zur akut-dekompensierten HFpEF sind weiterhin ausstehend. Ein ähnliches Biomarker-Portfolio wurde bereits in anderen konzeptionellen Biomarker-Studien der akuten Herzinsuffizienz untersucht, hier jedoch nicht in einer vergleichbar engmaschigen Asservierung und Analyse von Biomaterialien.⁷⁷ Der prognostischer Mehrwert von Copeptin konnte (auch in Kombination mit NT-proBNP) in der BACH-Studie insbesondere bei Patient*innen in der oberen Copeptin-Quartile demonstriert werden,⁷⁸ dieser Effekt bestätigt sich in der oberen Copeptin-Tertile der Molitor-Population und wird durch eine Verlaufsmessung nach 72h noch zusätzlich abhängig von der Copeptin-Dynamik erhärtet: dauerhaft erhöhte oder ansteigende Copeptin-Werte zeigen als Konstrukt eines Surrogates der neuro-endokrinen Stress-Achse einen ungünstigen, zukünftigen Verlauf an.⁶⁷ Die serielle Betrachtung von Biomarkern und ihrer Trajektorien, hier am Beispiel von Copeptin kann daher dazu beitragen, Patient*innen mit einem hohen Risiko zu identifizieren. Sicherlich wäre es von zukünftigem Interesse zusätzlich die Ebene der kardio-vaskulären⁷⁹ Interaktion auf Biomarker Ebene, z.B. mittels CT-proET1/Endothelin Messungen im spezifischen Kontext der HFpEF detaillierter zu adressieren.

3. Bei Patientinnen und Patienten mit stabiler, chronischer Herzinsuffizienz kann die Hinzunahme eines aus dem blutbasierten, metabolomischen Biomarkers *Cardiac Lipid Panel* gebildeten Scores einen inkrementellen Mehrwert zur prognostischen Aussagekraft von *NT-proBNP* beitragen.

Metabolomics wird bei kardio-vaskulären Erkrankungen ein zunehmender inkrementeller Mehrwert, mit einer nach aktuellen Meta-Analysen potentiellen Zunahme der C-Statistik um 0.0417, zugeschrieben.⁵¹ Der initial in einer Identifizierungs- und Validierungsstudie generierte, diagnostische multi-marker Score nach Müller-Hennessen et al.⁴⁹ konnte in der CIBIS-ELD Studie bezüglich seiner prognostischen Aussagekraft untersucht

werden.⁶⁸ Hier zeigte sich in der Nachbeobachtung über 4 Jahre ein inkrementeller Mehrwert einer kombinierten CLP+NT-proBNP Bestimmung gegenüber einer single Marker Strategie mit NT-proBNP, der im Rahmen der o.g. Erwartungshaltung lag. Eine ähnliche, metabolomische Herangehensweise wurde in der FINRISK Studie⁸⁰ zur Identifikation einer alternativen metabolomischen Signatur und Validierung in der SABRE⁸¹ und British Women's Health and Heart Study⁸² angewendet. Diese zeigte jedoch keinen inkrementellen Mehrwert hinsichtlich der Prognose.⁸³ Künftige Analysen sollten zur Erhärtung der Evidenz die längerfristige Aussagekraft von metabolomischen Signaturen, z.B. als *antecedent* oder *screening* Biomarker und die direkte Vergleichbarkeit mit etablierten klinischen Risikomodellen untersuchen.

4. Die Bestimmung von *β1-Adrenergen-Auto-Antikörpern* kann dazu beitragen Patientinnen und Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbessert zu charakterisieren und pathophysiologische Hypothesen zu entwickeln.

Durch Messungen der β 1-ADR-AA in der CIBIS-ELD Studie konnten mittels eines neuartigen ELSIA Auto-Antikörper auch in Phänotypen der HI nachgewiesen werden, die nicht zwangsläufig auf eine Chagas Kardiomyopathie im Rahmen der als typisch beschriebenen molekularen Mimikry im Rahmen einer *Trypanosoma cruzi* Infektion oder eine dilatative Kardiomyopathie zurückgeführt werden können.⁶⁹ Zwar identifiziert die Analyse signifikant höhere β 1-ADR-AA bei Patient*innen mit niedriger LVEF; gleichwohl sind die β 1-ADR-AA bei Patient*innen mit klinischer Herzinsuffizienz und erhaltener LVEF mit dem genutzten neuartigen ELISA eindeutig nachweisbar. Neben der pathophysiologischen Bedeutung der β 1-Adrenergen-Auto-Antikörpern und ihrer agonistischen bzw. antagonistischen Potentiale, ergeben sich durch die ihre Bestimmung auch potentielle, therapeutische Konsequenzen.⁸⁴ Die Bedeutung von Auto-Antikörpern, die sich gegen den Beta-1-Adrenergen-Rezeptor richten

kann durchaus Implikationen für eine Beta-Blocker Therapie haben.⁸⁵ Zu Neutralisierung solcher Antikörper wird eine Aptamer-gestützte Bindung diskutiert.⁸⁶ Auch Ansätze der Immunadsorption⁸⁷ und der zyklischen Peptidesn, z.B. COR-1, werden verfolgt.⁸⁸ Die Verfügbarkeit eines verlässlichen Autoantikörper-Tests und entsprechende Phänotypisierung der Patient*innen könnte künftig einen neuen Stellenwert erhalten. Die entstehenden nano-gold Chip Technologien bieten einen möglichen, weiteren Ansatzpunkt zur Phänotypisierung der Autoantikörper in kardiovaskulären Erkrankungen.⁸⁹

5. Das *Serum C-terminale Propeptide von Procollagen Typ I (PIP)* kann bei Patientinnen und Patienten die an Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer, linksventrikulärer Funktion leiden, im Rahmen von klinischen Studien z.B. als Surrogatparameter und adressierter Endpunkt eingesetzt werden.

Das Serum C-terminale Propeptide von Procollagen Typ I wurde als Surrogat-Parameter der kardialen Fibrose im Rahmen der DROP-PIP Studie eingesetzt.⁷⁰ Entgegen einer breiten Evidenzlage in der Literatur, konnte der suggerierte, überlegene, anti-fibrotische Effekt von Torasemid gegenüber Furosemid in der DROP-PIP Studie nicht über dieses Surrogat erhärtet werden. Eine Biomarker-Analyse der TOPCAT Studie, die sich auf Galectin-3 und das amino-terminale Peptid von Pro-Kollagen Typ III konzentrierte, konnte jedoch das therapeutische Potential von Spironolacton zur Veränderung der extrazellulären Matrix Modellierung mittels Biomarkersurrogaten nachweisen.⁹⁰ Analysen der PARAGON-HF Studie zeigen, dass eine medikamentöse Therapie mit Valsartan/Sacubitril einen Effekt auf das N-terminale Propetid von Kollagen Typ III und das c-terminale Telopeptid von Kollagen Typ I als kardiale Surrogate bewirken kann.⁹¹ Diese legen eine vermehrte Degradation unter effektiven Therapien nahe.

Das Verständnis des klinischen Syndroms HFpEF hat sich in der letzten Dekade von der fokussierten Betrachtung der linksventrikulären diastolischen Dysfunktion zu einem multiorgan Syndrom als Folge relevanter Grund- und Nebenerkrankungen⁹², die auch eine systemische Entzündung begünstigen, weiterentwickelt.⁹³ Es stellen sich neuartige Möglichkeiten zu einem organsystem- und krankheits-überspannenden Verständnis der Pathophysiologie dar.⁹⁴ Daraus ergeben sich auch potentielle Anwendungen in der Identifikation von möglichen Therapiezielen oder Therapiesurrogaten für künftige Behandlungsalgorithmen. Eine solche klinische Relevanz ist insbesondere in der Entwicklung von Multi-Biomarker Ansätzen in mehreren Dimensionen des Syndroms HFpEF und zusätzliche Hybridisierung mit komplexen klinischen Daten zu sehen.⁹⁵

Nach Lundberg et al. kann als entscheidend für die Sinnhaftigkeit einer Bestimmung blutbasierter Biomarker - jenseits der biomedizinischen Eigenschaften eines Markers - die Einordnung und Fachkenntnis des veranlassenden medizinischen Personals im Rahmen des Brain-To-Brain-Loop Konzeptes gewertet werden.⁹⁶ Mit der zunehmenden Verfügbarkeit einer Vielzahl von mitunter sehr heterogenen Biomarkern, der wachsenden Komplexität von singulären Biomarkern und vereinzelt Messungen hin zu Multi-Biomarker Strategien und serieller Bestimmung unter den verschiedensten Fragestellungen; wird die Relevanz eines tiefergehenden Verständnisses von Biomarkern für Anwender*innen zunehmend deutlich. Dies wird insbesondere durch ein in der rezenteren Literatur berichtetes, hohes Verzerrungs-Risiko in einer Vielzahl von Biomarker-Studien bei HFpEF unterstrichen.⁹⁷

Aus den hier dargelegten Perspektiven der Anwendung blutbasierter Biomarker bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener systolischer LV-Funktion wird die Möglichkeit zur genaueren Identifikation von Patient*innen mit einem hohen Risiko zur Entwicklung einer HFpEF, die z.B. von einer engmaschigeren Einstellung der Risikofaktoren zusätzlich profitieren könnten, deutlich. Die Einbeziehung von Biomarkern kann ein verbessertes Screening und ggf. die zusätzliche Schärfung der klinischen Diagnose einer HFpEF ermöglichen. Ferner kann eine

Identifikation von Patient*innen mit einem hohen Risiko für einen komplizierten Krankheitsverlauf im Rahmen der Biomarker-Prognostik avisiert werden. Die Anwendung blutbasierte Biomarker bei HFpEF könnte auch bei künftigen Therapieentscheidungen bedeutsam sein.

Es ist davon auszugehen, dass die künftige Entwicklung der Medizin eine stärkere, mitunter auch automatisierte Integration verschiedener Informationsebenen, z.B. unter Einbeziehung der *high sensitivity multiplex assays* als Multimarker Strategie bei HFpEF, begünstigt.⁸⁹

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Anwendung blutbasierter Biomarker bei Herzinsuffizienz (HI) mit erhaltener systolischer LV-Funktion (HFpEF). Die historische Entwicklung von der Beschreibung der Biomarker bei der HI hin zur Verankerung ihrer Nutzung in den internationalen medizinischen Leitlinien und zunehmend der biomarker-basierten Festigung der klinischen Diagnose HI und HFpEF wird dargestellt. Mit dem Verständnis von HFpEF als systemisches Syndrom, rücken neben den verschiedenen Verwendungsmöglichkeiten der Biomarker als Werkzeuge des Screenings, der Diagnose, der Risikostratifizierung und als therapeutisches Surrogat auch unterschiedliche Krankheitsdimensionen oder durch Biomarker repräsentierte pathophysiologische Achsen zunehmend in den Mittelpunkt der Betrachtung.

Dies wird durch vorgelegte Originalarbeit am Beispiel des diagnostischen und prognostischen Mehrwertes von Galectin-3, dem auf Basis von Metabolomics und Lipidomics identifizierten und validierten Cardiac Lipid Panel Multi-Biomarker-Scores, dem Nachweis von Auto-Antikörpern gegen den Beta-1-Adrenergen-Rezeptor mittels eines neuen ELISA, einer vergleichenden Biomarker Studie zu natriuretischen Peptiden und Copeptin in der akuten Herzinsuffizienz sowie einer biomarker-basierten Therapiestudie mit den Endpunkt des kardialen Fibrosesurrogates exemplarisch dargestellt und diskutiert.

Die klinischen Konsequenzen sind in der adäquaten Auswahl der anzuwendenden Biomarker und der Betrachtung verschiedener Krankheitsdimensionen und Stadien des Syndroms HFpEF zu sehen. Multi-Biomarker Strategien und serielle Bestimmungen sind mit der Verfügbarkeit von *high sensitivity multiplex assays* im Kontext der HI künftig zu erwarten.

7. Literaturangaben

1. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS* 2010;5:463-6.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
3. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *European journal of heart failure* 2016;18:242-52.
4. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European journal of heart failure* 2018;20:853-72.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2016;18:891-975.
6. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. 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. *European heart journal* 2007;28:2539-50.
7. Tschope C, Lam CS. Diastolic heart failure: What we still don't know. Looking for new concepts, diagnostic approaches, and the role of comorbidities. *Herz* 2012;37:875-9.
8. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2019;40:3297-317.
9. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:591-602.
10. Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG. Catecholamine Excretion and Cardiac Stores of Norepinephrine in Congestive Heart Failure. *Am J Med* 1965;39:442-51.
11. Remme WJ, Swedberg K, Task Force for the D, Treatment of Chronic Heart Failure ESoC. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European heart journal* 2001;22:1527-60.
12. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
13. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. *NeuroRx* 2004;1:182-8.
14. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006;113:2335-62.
15. Suthahar N, Tschope C, de Boer RA. Being in Two Minds-The Challenge of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Diagnosis with a Single Biomarker. *Clin Chem* 2021;67:46-9.
16. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *The New England journal of medicine* 2008;358:2148-59.
17. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:698-717.
18. Fudim M, Ambrosy AP, Sun JL, et al. High-Sensitivity Troponin I in Hospitalized and Ambulatory Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From the Heart Failure Clinical Research Network. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e010364.
19. Mueller M, Giannitsis E, Katus HA. [Essential cardiac biomarkers in myocardial infarction and heart failure]. *Herz* 2014;39:727-39; quiz 40-1.

20. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *European journal of heart failure* 2010;12:1309-16.
21. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2017;5:287-96.
22. Loncar G, Tscholl V, Tahirovic E, et al. Should procalcitonin be measured routinely in acute decompensated heart failure? *Biomark Med* 2015;9:651-9.
23. Trippel TD, Holzendorf V, Halle M, et al. Ghrelin and hormonal markers under exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Ex-DHF pilot study. *ESC Heart Fail* 2017;4:56-65.
24. De Bold AJ. Heart atria granularity effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.
25. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
26. Davis M, Espiner E, Richards G, et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994;343:440-4.
27. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *The New England journal of medicine* 2002;347:161-7.
28. Hunt PJ, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM, Espiner EA. The amino-terminal portion of pro-brain natriuretic peptide (Pro-BNP) circulates in human plasma. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;214:1175-83.
29. Lainchbury JG, Campbell E, Frampton CM, Yandle TG, Nicholls MG, Richards AM. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *Journal of the American College of Cardiology* 2003;42:728-35.
30. Morgenthaler NG, Struck J, Thomas B, Bergmann A. Immunoluminometric assay for the midregion of pro-atrial natriuretic peptide in human plasma. *Clin Chem* 2004;50:234-6.
31. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010;55:2062-76.
32. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *European heart journal* 2005;26:2277-84.
33. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;52:112-9.
34. Zhong Y, Wang R, Yan L, Lin M, Liu X, You T. Copeptin in heart failure: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2017;475:36-43.
35. Balling L, Gustafsson F. Copeptin as a biomarker in heart failure. *Biomark Med* 2014;8:841-54.
36. Jougasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM, et al. Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest* 1996;97:2370-6.
37. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem* 2005;51:1823-9.
38. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2011;58:1057-67.

39. Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Strunk J, Alonso C, Bergmann A. Immunoluminometric assay for measurement of the C-terminal endothelin-1 precursor fragment in human plasma. *Clin Chem* 2006;52:1144-51.
40. Adlbrecht C, Hulsmann M, Strunk G, et al. Prognostic value of plasma midregional pro-adrenomedullin and C-terminal-pro-endothelin-1 in chronic heart failure outpatients. *European journal of heart failure* 2009;11:361-6.
41. Christenson RH, Duh SH, Wu AH, et al. Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics: Anatomy of a novel assay for use in heart failure. *Clin Biochem* 2010;43:683-90.
42. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *European journal of heart failure* 2009;11:811-7.
43. de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B. Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. *European journal of heart failure* 2013;15:1095-101.
44. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. 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. *European heart journal* 2013;34:1424-31.
45. van der Velde AR, Meijers WC, Ho JE, et al. Serial galectin-3 and future cardiovascular disease in the general population. *Heart* 2016;102:1134-41.
46. van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr., Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2006;48:1217-24.
47. Edelmann F, Holzendorf V, Wachter R, et al. Galectin-3 in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results from the Aldo-DHF trial. *European journal of heart failure* 2015;17:214-23.
48. Pellicori P, Ferreira JP, Mariottoni B, et al. Effects of spironolactone on serum markers of fibrosis in people at high risk of developing heart failure: rationale, design and baseline characteristics of a proof-of-concept, randomised, precision-medicine, prevention trial. The Heart OMics in AGing (HOMAGE) trial. *European journal of heart failure* 2020;22:1711-23.
49. Mueller-Hennessen M, Dungen HD, Lutz M, et al. A Novel Lipid Biomarker Panel for the Detection of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Clin Chem* 2017;63:267-77.
50. Michelhaugh SA, Januzzi JL, Jr. Finding a Needle in a Haystack: Proteomics in Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci* 2020;5:1043-53.
51. McGranaghan P, Saxena A, Rubens M, et al. Predictive value of metabolomic biomarkers for cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *Biomarkers* 2020;25:101-11.
52. Cabral-Marques O, Marques A, Giil LM, et al. GPCR-specific autoantibody signatures are associated with physiological and pathological immune homeostasis. *Nat Commun* 2018;9:5224.
53. Bornholz B, Roggenbuck D, Jahns R, Boege F. Diagnostic and therapeutic aspects of beta1-adrenergic receptor autoantibodies in human heart disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:954-62.
54. Nikolaev VO, Boivin V, Stork S, et al. A novel fluorescence method for the rapid detection of functional beta1-adrenergic receptor autoantibodies in heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:423-31.
55. Holthoff HP, Zeibig S, Jahns-Boivin V, et al. Detection of anti-beta1-AR autoantibodies in heart failure by a cell-based competition ELISA. *Circ Res* 2012;111:675-84.

56. Deubner N, Berliner D, Schlipp A, et al. Cardiac beta1-adrenoceptor autoantibodies in human heart disease: rationale and design of the Etiology, Titre-Course, and Survival (ETiCS) Study. *European journal of heart failure* 2010;12:753-62.
57. Bornholz B, Benninghaus T, Reinke Y, et al. A standardised FACS assay based on native, receptor transfected cells for the clinical diagnosis and monitoring of beta1-adrenergic receptor autoantibodies in human heart disease. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:683-91.
58. Nagatomo Y, McNamara DM, Alexis JD, et al. Myocardial Recovery in Patients With Systolic Heart Failure and Autoantibodies Against beta1-Adrenergic Receptors. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69:968-77.
59. Lopez B, Gonzalez A, Diez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation* 2010;121:1645-54.
60. Lopez B, Gonzalez A, Querejeta R, Zubillaga E, Larman M, Diez J. Galectin-3 and histological, molecular and biochemical aspects of myocardial fibrosis in heart failure of hypertensive origin. *European journal of heart failure* 2015;17:385-92.
61. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A, Larman M, Diez J. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase. *Hypertension* 2012;60:677-83.
62. Querejeta R, Lopez B, Gonzalez A, et al. Increased collagen type I synthesis in patients with heart failure of hypertensive origin: relation to myocardial fibrosis. *Circulation* 2004;110:1263-8.
63. Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R, Zubillaga E, Echeverria T, Diez J. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction. *Hypertension* 2010;55:1418-24.
64. Shah SJ, Katz DH, Deo RC. Phenotypic spectrum of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart failure clinics* 2014;10:407-18.
65. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;131:269-79.
66. Trippel TD, Mende M, Dungen HD, et al. The diagnostic and prognostic value of galectin-3 in patients at risk for heart failure with preserved ejection fraction: results from the DIAST-CHF study. *ESC Heart Fail* 2021.
67. Dungen HD, Tscholl V, Obradovic D, et al. Prognostic performance of serial in-hospital measurements of copeptin and multiple novel biomarkers among patients with worsening heart failure: results from the MOLITOR study. *ESC Heart Fail* 2018;5:288-96.
68. McGranaghan P, Dungen HD, Saxena A, et al. Incremental prognostic value of a novel metabolite-based biomarker score in congestive heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2020;7:3029-39.
69. Trippel TD, Mueller DN, Obradovic D, et al. Anti-ss1-Adrenoreceptor auto-Antibodies in elderly heart failure patients. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2019;24:1037-49.
70. Trippel TD, Van Linthout S, Westermann D, et al. Investigating a biomarker-driven approach to target collagen turnover in diabetic heart failure with preserved ejection fraction patients. Effect of torasemide versus furosemide on serum C-terminal propeptide of procollagen type I (DROP-PIP trial). *European journal of heart failure* 2018;20:460-70.
71. Mehrhof F, Loffler M, Gelbrich G, et al. A network against failing hearts--introducing the German "Competence Network Heart Failure". *International journal of cardiology* 2010;145:135-8.
72. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010;53:1331-40.
73. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: rationale and design of the CIBIS-ELD trial. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 2008;97:578-86.

74. Dungen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. *European journal of heart failure* 2011;13:670-80.
75. Dungen HD, Musial-Bright L, Inkrot S, et al. Heart rate following short-term beta-blocker titration predicts all-cause mortality in elderly chronic heart failure patients: insights from the CIBIS-ELD trial. *European journal of heart failure* 2014;16:907-14.
76. Stegmayr J, Zetterberg F, Carlsson MC, et al. Extracellular and intracellular small-molecule galectin-3 inhibitors. *Sci Rep* 2019;9:2186.
77. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B, et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Journal of cardiac failure* 2007;13:42-9.
78. Maisel A, Xue Y, Shah K, et al. Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circulation Heart failure* 2011;4:613-20.
79. Luers C, Trippel TD, Seelander S, et al. Arterial stiffness and elevated left ventricular filling pressure in patients at risk for the development or a previous diagnosis of HF-A subgroup analysis from the DIAST-CHF study. *J Am Soc Hypertens* 2017;11:303-13.
80. Fischer K, Kettunen J, Wurtz P, et al. Biomarker profiling by nuclear magnetic resonance spectroscopy for the prediction of all-cause mortality: an observational study of 17,345 persons. *PLoS Med* 2014;11:e1001606.
81. Tillin T, Hughes AD, Mayet J, et al. The relationship between metabolic risk factors and incident cardiovascular disease in Europeans, South Asians, and African Caribbeans: SABRE (Southall and Brent Revisited) -- a prospective population-based study. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;61:1777-86.
82. Lawlor DA, Bedford C, Taylor M, Ebrahim S. Geographical variation in cardiovascular disease, risk factors, and their control in older women: British Women's Heart and Health Study. *J Epidemiol Community Health* 2003;57:134-40.
83. Wurtz P, Havulinna AS, Soininen P, et al. Metabolite profiling and cardiovascular event risk: a prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation* 2015;131:774-85.
84. Dungen HD, Dordevic A, Felix SB, et al. beta1-Adrenoreceptor Autoantibodies in Heart Failure: Physiology and Therapeutic Implications. *Circulation Heart failure* 2020;13:e006155.
85. Nagatomo Y, Yoshikawa T, Kohno T, et al. A pilot study on the role of autoantibody targeting the beta1-adrenergic receptor in the response to beta-blocker therapy for congestive heart failure. *Journal of cardiac failure* 2009;15:224-32.
86. Haberland A, Wallukat G, Schimke I. Aptamer binding and neutralization of beta1-adrenoceptor autoantibodies: basics and a vision of its future in cardiomyopathy treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2011;21:177-82.
87. Reinthaler M, Empen K, Herda LR, et al. The effect of a repeated immunoadsorption in patients with dilated cardiomyopathy after recurrence of severe heart failure symptoms. *J Clin Apher* 2015;30:217-23.
88. Munch G, Boivin-Jahns V, Holthoff HP, et al. Administration of the cyclic peptide COR-1 in humans (phase I study): ex vivo measurements of anti-beta1-adrenergic receptor antibody neutralization and of immune parameters. *European journal of heart failure* 2012;14:1230-9.
89. Li X, Kuznetsova T, Cauwenberghs N, et al. Autoantibody profiling on a plasmonic nano-gold chip for the early detection of hypertensive heart disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:7089-94.

90. De Marco C, Claggett BL, de Denus S, et al. Impact of diabetes on serum biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction: insights from the TOPCAT trial. *ESC Heart Fail* 2021.
91. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *Journal of the American College of Cardiology* 2020;76:503-14.
92. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62:263-71.
93. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* 2016;134:73-90.
94. Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L, et al. Proteomic Evaluation of the Comorbidity-Inflammation Paradigm in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the PROMIS-HFpEF Study. *Circulation* 2020;142:2029-44.
95. Kramer F, Butler J, Shah SJ, et al. Real-Life Multimarker Monitoring in Patients with Heart Failure: Continuous Remote Monitoring of Mobility and Patient-Reported Outcomes as Digital End Points in Future Heart-Failure Trials. *Digit Biomark* 2020;4:45-59.
96. Plebani M, Laposata M, Lundberg GD. The brain-to-brain loop concept for laboratory testing 40 years after its introduction. *Am J Clin Pathol* 2011;136:829-33.
97. Henkens M, Remmelzwaal S, Robinson EL, et al. Risk of bias in studies investigating novel diagnostic biomarkers for heart failure with preserved ejection fraction. A systematic review. *European journal of heart failure* 2020;22:1586-97.

8. Danksagung

Mein erster Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Burkert Pieske, in dessen Klinik und mit dessen Unterstützung ich meine wissenschaftliche Arbeit durchführen durfte. Er unterstützte mich bei der Entwicklung einer wissenschaftlichen und klinischen Laufbahn.

Ganz besonders herzlich danken möchte ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Frank Edelmann, der mich viele Jahre aktiv gefordert und gefördert, als wissenschaftlicher Mentor auch bei meiner persönlichen Entwicklung begleitet hat. Ohne den Rahmen der Clinical Research Unit an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, das Deutsche Zentrum für Herz- und Kreislaufforschung e.V. und das Kompetenznetz Herzinsuffizienz e.V. wäre meine wissenschaftliche Arbeit und die Vollendung der vorliegenden Schrift nicht gelungen.

Weiterhin möchte ich Herrn Professor Dr. Hans-Dirk Düngen und Herrn Dr. Elvis Tahirovic insbesondere für die Frühphase meiner wissenschaftlichen Qualifizierung und den gemeinsamen Weg danken. Hier möchte ich auch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Stephan von Haehling und Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp gebühlich erwähnen. Auch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Tschöpe danke ich gerne für die wissenschaftliche Zusammenarbeit und klinische Ausbildung. Gleichwohl danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Mohammad Sherif für die konzentrierte Zusammenarbeit der letzten Jahre.

Den zahlreichen Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Kliniken am Charité - Campus Virchow Klinikum, insbesondere der Medizinischen Klinik m. S. Kardiologie, sowie meinen wissenschaftlichen Kooperationspartnern und Co-Autoren sei Dank für produktive Zusammenarbeit und diese in vielerlei Hinsicht lehrreiche Dekade meines Lebens.

Die gewichtigste und demütigste Danksagung gilt der Familie und den Freunden; jenen Menschen, die mich privat begleitet haben oder bis heute begleiten. Mir fehlen die Worte, um diesen Dank gebühlich auszudrücken.

Ein Glück wäre es, die Zukunft gemeinsam zu beschreiten.

9. Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Datum

Unterschrift