Aus der Klinik für Kardiologie und Pneumologie
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)
im Zentrum Innere Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Galectin-3 bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF)
Klinische Assoziationen, Einfluss einer Aldosteron-Rezeptor-Blockade und prognostische Bedeutung
- Ergebnisse der Aldo-DHF-Studie -

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Ines Angela Unkelbach
aus
Schweinfurt

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: PD Dr. F. Edelmann

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. M. Zeisberg

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2015

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 1

1.1 Diastolische Dysfunktion bei Herzinsuffizienz 1

1.2 Epidemiologie und Ätiologie 2

1.3 Pathophysiologie 5

1.4 Diagnostik 7

1.5 Therapie 9

1.6 Galectin-3 11
1.6.1 Galectine allgemein 11
1.6.2 Struktur, Aufbau und Funktion von Galectin-3 12
1.6.3 Die Rolle von Galectin-3 bei HFpEF 12

1.7 Zielsetzungen 15

2 PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODEN 16

2.1 Patientenkollektiv Aldo-DHF 16
2.1.1 Rekrutierung 16
2.1.2 Einschlusskriterien 17
2.1.3 Ausschlusskriterien 17

2.2 Untersuchungen 18
2.2.1 Anamnese 18
2.2.2 Klinische Untersuchung und Vitalparameter 19
2.2.3 Basislabordiagnostik 19
2.2.4 Elektrokardiografie 20
2.2.5 Sechs-Minuten-Gehtest 20
2.2.6 Spiroergometrie 21
2.2.7 Echokardiographie 22
2.2.8 Spezielle Labordiagnostik 24
2.2.8.1 Blutproben 24
2.2.8.2 Bestimmung von NT-proBNP 25
2.2.8.3 Bestimmung von Galectin-3 25

2.3 Statistische Auswertungen 25

3 ERGEBNISSE 28

3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs 28
3.1.1 Grundlegende Patientendaten 28
3.1.2 Risikofaktoren und Vorerkrankungen im Patientenkollektiv 31
3.1.3 Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz im Patientenkollektiv 32
3.1.4 Medikation 33
3.1.5 Echokardiographie 33
3.1.6 Parameter der Belastbarkeit des Patientenkollektivs 35
3.1.7 Lebensqualität 37
3.1.8 Laborparameter 38

3.2 Bivariate und multipel adjustierte Korrelationen zwischen Galectin-3 oder NT-proBNP und primären und sekundären Endpunkten der Aldo-DHF-Studie ... 38

3.3 Galectin-3 im Verlauf eines Jahres bei HFpEF ... 41

3.4 Zusammenhang von Galectin-3 bei *Baseline* und dem Therapieeffekt von Spironolacton vs. Placebo in Aldo-DHF ... 43

3.5 Zusammenhang von NT-proBNP bei *Baseline* und dem Therapieeffekt von Spironolacton vs. Placebo in Aldo-DHF ... 44

3.6 Zusammenhang zwischen der Änderung der Galectin-3-Werte oder der NT-proBNP-Werte innerhalb eines Jahres und den primären und sekundären Endpunkten ... 45

3.7 Subgruppenanalyse ... 47

3.8 Galectin-3 und prognostische Aussichten für die HFpEF in der Studie Aldo-DHF ... 50

4 DISKUSSION ... 53

4.1 Aldo-DHF und Galectin-3 ... 54

4.2 Allgemeine Information über HFpEF, Galectin-3 und Aldosteron-Antagonisten ... 55

4.3 Risikofaktoren und Komorbidäten in Korrelation zu Galectin-3 bei HFpEF ... 56

4.4 Laborparameter und Medikation in Korrelation mit Galectin-3 bei HFpEF ... 59

4.5 Belastbarkeit in Bezug auf Galectin-3 bei HFpEF ... 60

4.6 Echokardiographie in Bezug auf Galectin-3 bei HFpEF ... 61

4.7 Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate bei HFpEF ... 62

4.8 Aldosteron-Antagonisten-Therapie ohne Auswirkungen auf Galectin-3 ... 63

4.9 Limitationen der Arbeit ... 66

4.10 Ausblick ... 67

5 ZUSAMMENFASSUNG ... 68

6 LITERATURVERZEICHNIS ... 70

7 ANHANG ... 78

7.1 Abkürzungsverzeichnis ... 78

7.2 Tabellenverzeichnis ... 81

7.3 Abbildungsverzeichnis ... 82

1 EINLEITUNG

1.1 Diastolische Dysfunktion bei Herzinsuffizienz

Die Leitlinien der ESC (McMurray et al. 2012) von 2012 beschreiben die Herzinsuffizienz als Syndrom, das typische Symptome und Anzeichen durch Anomalität der kardialen Struktur und Funktion aufweist. In den Leitlinien wird zwischen spezifischen und weniger spezifischen Symptomen unterschieden. Die weniger spezifischen Symptome können auch nicht - kardial begründet sein. Typische Symptome und Anzeichen sind Dyspnoe, Orthopnoe, paroxysomale nächtliche Dyspnoe, reduzierte Belastbarkeit, vermehrte Müdigkeit, Knöchelschwellung, erhöhter Jugularvenendruck, hepatojugulärer Reflux, 3. Herzton (Galopprhythmus), nach lateral verlagerter Herzspitzenstoß und Herzgeräusche. Zu den nicht spezifischen Symptomen zählen nächtliches Husten, Giemen, Gewichtszunahme (> 2 kg/Woche), Gewichtsverlust (bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz), aufgeblähtes Gefühl, Appetitverlust, Depression, Palpationen, Synkopen, periphere Ödeme, pulmonale Rasselgeräusche, Pleuraerguss mit perkutorisch stumpfem Klopfschall, Tachykardie, unregelmäßiger Puls, Tachypnoe, Hepatomegalie und Aszites (McMurray et al. 2012).
Die *New York Heart Association* (NYHA) teilte die Herzinsuffizienz in Stadien ein. Diese Stadieneinteilung bezieht sich auf die Leistungsfähigkeit des Patienten und wird bei diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz angewendet. Neben dieser gibt es noch andere Einteilungen, die hier nicht erwähnt werden.

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation (nach Hoppe und Erdmann 2001)

NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkungen. Alltägliche körperliche Belastung können ohne Erschöpfung, Luftnot oder thorakale Beschwerden durchgeführt werden.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter körperlicher Einschränkung. Während in Ruhe keine Beschwerden vorkommen, können bei alltäglichen Belastungen Ermüdung, Luftnot oder thorakale Beschwerden auftreten.
NYHA III	Herzerkrankung mit stärkerer körperlicher Einschränkung, wenn alltägliche Aufgaben verrichtet werden. Während in Ruhe keine Beschwerden vorkommen, können schon geringe körperliche Belastungen Ermüdung, Luftnot oder thorakale Beschwerden auftreten.
NYHA IV	Herzerkrankung mit starker körperlicher Einschränkung sowohl in Ruhe als auch bei alltäglichen Aufgaben. Bettlägerigkeit

Aufgrund unterschiedlicher pathophysiologischer Vorgänge unterteilt man die chronische Herzinsuffizienz in Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF oder HFnEF) und Herzinsuffizienz mit reduzierter EF (HFrEF). Früher wurde die HFpEF auch als diastolische Herzinsuffizienz und die HFrEF als systolische Herzinsuffizienz bezeichnet. Durch Paulus et al. konnten HFpEF und HFrEF genau definiert werden und ersetzten somit die alten Bezeichnungen der Herzinsuffizienz (Paulus et al. 1998; Paulus et al. 2007).

Eine HFpEF entsteht aus einer diastolischen Dysfunktion (DD). Die DD ist eine zunächst asymptomatische Füllungs- und Relaxationsstörung, verursacht durch eine erhöhte Steifigkeit des linken Ventrikelmyokards, wobei die Ejektionsfraktion aber erhalten bleibt (Zile et al. 2004). In der Diastole kann der linke Ventrikel nicht genügend Blut aufnehmen und dem Körperkreislauf kann nur ein unzureichendes Blutvolumen zur Verfügung gestellt werden (Zile und Brutsaert 2002a). Zile und Brutsaert postulierten, dass bei Herzinsuffizienzsymptomatik immer eine diastolische Dysfunktion vorliegt. Bei erhaltener Ejektionsfraktion (EF) ist dies eine isolierte diastolische Herzinsuffizienz und bei reduzierter EF besteht eine kombinierte HFrEF und HFpEF (Zile und Brutsaert 2002a).

Die neue Nomenklatur von Paulus et al. (Paulus et al. 2007) hat aber auch Kritik hervorgerufen. In den epidemiologischen Studien wird häufig einem Patienten eine HFpEF zugeschrieben, wenn er Symptome der Herzinsuffizienz zeigt, ohne jedoch zwingend eine diastolische Funktionsstörung zu haben. Die Symptome wie Belastungsdyspnoe oder periphere Ödeme können auch einen anderen, z.B. pulmonalen Ursprung, haben. Beispielsweise wurde in der Substudie CHARMES bei Patienten mit HFpEF die Wirkung von Candesartan vs. Placebo getestet. Dabei wurde eine intensive echokardiographische Bestimmung der diastolischen Funktion durchgeführt, wobei nur bei 67% der Patienten eine diastolische Dysfunktion nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse von CHARMES zeigten eine schlechtere Prognose bei Patienten mit einer DD (Persson et al. 2007). Auch eine Substudie von I-PRESERVE konnte lediglich eine Prävalenz der DD von 70% bei HFpEF-Patienten identifizieren (Zile et al. 2011).

1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Generell fanden Edelmann et al. heraus, dass HFpEF-Patienten weniger Symptome als HFrEF-Patienten zeigen (Edelmann et al. 2011a). Für eine HFpEF sind ältere Menschen, Frauen, Übergewichtige und Patienten mit reduziertem Hämoglobinwert mehr prädisponiert als für eine HFrEF (Bhatia et al. 2006). Vor allem der arterielle Hypertonus gilt als der häufigste Risikofaktor zur Entwicklung einer HFpEF (Angeja und Grossman 2003), aber auch

Vorhofflimmern und die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) erhöhen das Risiko für eine HFpEF (Persson et al. 2007), während HFrEF bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Herzklappenvitien häufiger vorkommt (Owan et al. 2006; Bursi et al. 2006; Bhatia et al. 2006). In der Dissertation von Durstewitz konnten Adipositas und Hypertonie bei Patienten mit HFpEF gehäuft beobachtet werden (Durstewitz 2012; Edelmann et al. 2011a). Jedoch traten in diesem Patientenkollektiv Hyperurikämie, Anämie, COPD, KHK und Hyperlipidämie gehäuft bei HFrEF auf. Ob ein Diabetes und renale Dysfunktionen bei HFrEF oder HFpEF vermehrt auftreten, wird in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert (McAlister et al. 2012; Hogg et al. 2004). Generell werden jedoch mehr Komorbiditäten bei einer HFpEF festgestellt, dadurch lassen sich die Symptome häufig eher erklären als durch die Herzinsuffizienz selbst (Owan et al. 2006; Edelmann et al. 2011a).

Viele Pathomechanismen erklären auch den Grund für die Unfähigkeit, genügend Blut für den Körperkreislauf bereitzustellen, auf die aber im nächsten Kapitel genauer eingegangen wird.

Mit einer Prävalenz von 1% pro Jahr in der Gesamtbevölkerung ist die HFpEF eine weit verbreitete Erkrankung, die in Zukunft zu dem häufigsten Herzinsuffizienz-Phänotyp werden wird (Borlaug und Paulus 2011). Gerade der Anstieg der Prävalenz auf 15,8% in der Population mit einem Alter über 65 Jahre präsentiert die altersbedingte Entwicklung von HFpEF (Fischer et al. 2003). Einige Studien konnten feststellen, dass die HFpEF genauso häufig vorkommt wie die HFrEF (Owan et al. 2006; Redfield et al. 2003). Bei Owan et al. konnten 6067 Patienten mit Herzinsuffizienz zwischen 1987 und 2001 für dessen Studie untersucht werden. Im Beobachtungszeitraum der Studie von Owan et al. (drei aufeinanderfolgende Fünf-Jahres-Zeiträume) stieg der Anteil der HFpEF-Patienten von allen untersuchten Herzinsuffizienzpatienten von 38% auf 54% (Owan et al. 2006). Für diese Zunahme war eine wachsende Inzidenz von HFpEF bei gleichbleibender Inzidenz von HFrEF verantwortlich. Diese Tendenz wurde ebenso dadurch verstärkt, dass die prädisponierenden Faktoren für HFpEF - wie arterieller Hypertonus, Vorhofflimmern und Diabetes - häufiger diagnostiziert wurden (Ho et al. 1993), obgleich die Prävalenz für koronare Herzkrankheit unverändert blieb (Owan et al. 2006). Zusätzlich kann man annehmen, dass die Neuerkrankungsrate von HFpEF steigt, da die Menschen immer älter werden und Alter als Risikofaktor für die HFpEF bekannt ist.

Eine diskret höhere Mortalitätsrate weist die HFrEF im Vergleich zur HFpEF auf. In verschiedenen Studien wurden Mortalitätsraten von HFpEF-Patienten erhoben, die sich unterschieden, je nachdem, ob man hospitalisierte Patienten oder ambulante Patienten einschloss. Ein hospitalisierter Patient hat meist eine schwerere HFpEF und ist somit eher gefährdet, an der Krankheit zu versterben (Vasan et al. 1999). Vasan et al. untersuchten ambulante Patien-

ten, die eine vierfach erhöhte Mortalität im Vergleich zu einem gesunden äquivalenten Studienkollektiv (Übereinstimmung von Alter und Geschlecht) zeigten. Aber die HFrEF hatte bei ambulanten Patienten eine doppelt so hohe Mortalitätsrate wie bei HFpEF-Patienten (Vasan et al. 1999). 4594 hospitalisierte Herzinsuffizienz -Patienten konnten bei Owan et al. bezüglich des Überlebens beobachtet werden. HFpEF-Patienten hatten hier eine etwas bessere Prognose im Bezug auf die Mortalität. Genauso interessant scheint, dass diese geringe bessere Prognose noch weniger Differenz zeigt, wenn die Patienten über 65 Jahre verglichen wurden. So starben 30% der Herzinsuffizienz-Erkrankten nach einem Jahr und nahezu 70% nach fünf Jahren bei der Studie von Owan et al. (Owan et al. 2006). Bursi et al. dagegen untersuchten stationäre und ambulante Patienten mit HFrEF oder HFpEF und fanden heraus, dass beide Gruppen (HFpEF und HFrEF) mit 16% äquivalente Mortalitätsraten zeigten (Bursi et al. 2006).

1.3 Pathophysiologie

Die diastolische Funktion erfährt durch einige Pathomechanismen Einschränkungen, auf die nun näher eingegangen wird.

Zum einen ist die anormale aktive Relaxation zu nennen (Zile et al. 2004). Die aktive Relaxation ist durch eine Störung im Kalziumkreislauf der Myozyten reduziert. Das Kalzium ist von Bedeutung für die Kontraktion und Relaxation der Muskelzelle. So wird Kalzium bei Erregung der Muskelzelle über den spannungsabhängigen Dihydropyridinrezeptor aufgenommen, der in der Zelle den Ryanodinrezeptor (RyR) des sarkoplasmatischen Retikulums (SR) öffnet, so dass das Kalzium ausgeschüttet werden kann. Das Kalzium bindet nun an das Troponin des kontraktilen Proteinkomplexes. Aktin und Myosin führen den Muskel zur Kontraktion. Wichtiger für den Pathomechanismus ist jedoch die Relaxationsphase, welche beginnt, wenn das Kalzium vom Kontraktionskomplex gelöst wird und das Zytoplasma verlässt. Dies geschieht einerseits über den Natrium –Kalzium -Exchanger (NCX), der das Kalzium in den Extrazellulärraum befördert, und andererseits über die Kalziumpumpe des sarkoplasmatischen und endoplasmatischen Retikulums (SERCA), die das Kalzium in das SR transportiert. (siehe Abb.1)

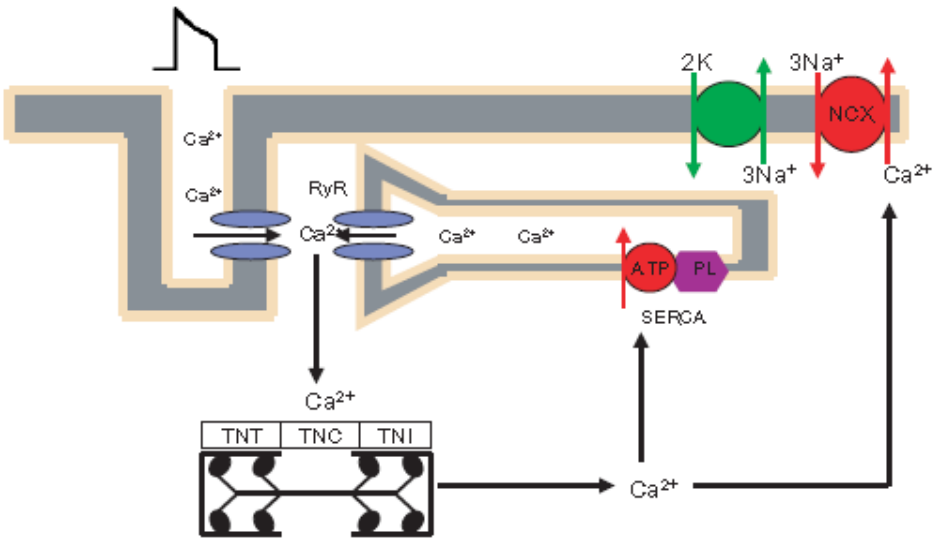

Abbildung 1: Kalziumzyklus in der Muskelzelle (Hasenfuß und Pieske 2002, Seite 953, mit freundlicher Genehmigung von Prof Dr. G. Hasenfuß)
Ca^{2+} - Kalzium; K^{+} - Kalium; Na^{+} - Natrium; TNT – Troponin T; RyR – Ryanodinrezeptor; NCX – Natrium- Kalzium-Exchanger; SERCA - Kalziumpumpe des sarkoplasmatischen Retikulums; TNC – Troponin C; TNI – Troponin I; ATP – Adenosintriphosphat; PL - Phospholamban

Drei Pathologien scheinen bei der HFpEF die aktive Relaxation zu stören:

1. Eine verzögerte Kalziumelimination aus der Zelle oder ins sarkoplasmatische Retikulum. Dies lässt sich durch eine reduzierte SERCA-Expression erklären, die zusätzlich zu einer geringeren Kalziumakkumulation führt. Auch eine erhöhte NCX-Aktivität wirkt der Kalziumakkumulation im SR entgegen, weil dadurch das Kalzium vermehrt in den Extrazellulärraum gepumpt wird.
2. Eine gesteigerte Kalziumempfindlichkeit der kontraktilen Proteine
3. Eine kalziumabhängige verlängerte Kopplung von Myosin und Aktin (Hasenfuß und Pieske 2002)

Eine weitere Funktionsstörung kann durch die gesteigerte passive Ventrikelsteifheit bei der HFpEF erklärt werden (Kitzman et al. 2002; Zile et al. 2004). Hämodynamisch wirkt sich diese Steifheit auf die deutlichen Veränderungen des erhöhten linksventrikulären diastolischen Druckes und des nur leicht erhöhten diastolischen Volumens aus. Ein Lungenödem kann die direkte Folge sein. Auch die Belastungsdyspnoe lässt sich durch die Ventrikelsteifheit ableiten. Während einer Belastung kann der Ventrikel sich nicht optimal füllen und kann dem Körper somit nicht genügend Blut zur Verfügung stellen. Auf zellulärer Ebene konnte herausgefunden werden, dass die Menge von myokardialem Kollagen und von Entzündungszellen mit dem versteiften Ventrikel assoziiert sind. Die Expression von IL-6 und TNF-α waren bei einer Entstehung einer HFpEF gesteigert (van Heerebeek et al. 2012). Kollagen ist einerseits überexprimiert und lagert sich interstitiell an und andererseits herrscht ein Ungleichgewicht zwischen den Matrixmetalloproteinasen (MMP) und ihren Inhibitoren (TIMP), die dafür zuständig sind, Kollagen abzubauen (Ahmed et al. 2006; Weber et al. 1993).

Nicht nur durch die pathologischen Prozesse im Interstitium, sondern auch durch die geringere Elastizität der Myozyten wird der Ventrikel steifer. Der Grund dafür ist das Molekül Titin. Titin spannt sich zwischen den Z-Streifen im myozytären Zytoskelett. Durch mehrere Mechanismen wird der Myozyt rigide: Eine Titin-Isoform, die in Myozyten der HFpEF vermehrt synthetisiert wird, hat eine steifere Beschaffenheit als die andere. Der Grund hierfür ist eine Veränderung der Phosphorylierung des Titins. Dadurch wird oxidativer Streß induziert, so dass Disulfidbrücken innerhalb des Titins entstehen (Borlaug und Paulus 2011; Katz und Zile 2006; Linke und Grützner 2008).

Ein weiterer Faktor, der das Ventrikelmyokard weniger dehnbar macht, ist eine hormonelle Dysregulation. So beschrieb Schunkert eine Hochregulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und dadurch eine vermehrte Kollageneinlagerung im Myokard, die durch Aldosteron vermittelt ist (Schunkert 1997). Neben Aldosteron löst das zum Renin-

Angiotensin-Aldosteron-System zugehörige Angiostensin II eine Hypertrophie und Vermehrung des Bindegewebes im Myokard aus (Li et al. 2001). Durch diese beiden Störungen fibrosiert das Herz zunehmend. Eine optimale Füllung in der Diastole kann nicht mehr gewährleistet werden und der enddiastolische Druck steigt (Schunkert 1997).
Neuere Erkenntnisse zeigen, dass auch Stickstoff (NO) und die Wiederaufnahme von Kalzium in das SR eine Rolle in der verlangsamten Ventrikelrelaxation spielen. Genauso sind eine chronotrope Inkompetenz, ein Zusammenhang der ventrikulären mit der vaskulären Steifigkeit, eine atriale Funktionsstörung (Borlaug und Paulus 2011) und die pulmonale Hypertension (Lam et al. 2009), die mit der Entstehung einer HFpEF korrelieren, aktuell von hohem wissenschaftlichem Interesse.
Die Pathophysiologie der HFpEF macht offensichtlich, dass viele Mechanismen beteiligt sind, die die diastolische Funktion beeinträchtigen.

1.4 Diagnostik

Meist führen Herzinsuffizienzsymptome, die in der Definition in 1.1.1 aufgezählt sind, zum Arztbesuch und können durch die klinische Untersuchung bestätigt werden. Die Diagnose Diastolische Dysfunktion kann aber dadurch noch nicht gestellt werden. Der Grund dafür ist die ähnliche Symptomatik bei HFrEF und HFpEF. Bhatia et al. zeigten zwar, dass bei Patienten mit HFrEF häufiger ein Lungenödem, paroxysomale nächtliche Dyspnoe, Knöchelödeme oder den dritten Herzton aufweisen (Bhatia et al. 2006), eine klinische Differenzierung ist jedoch schwierig.
Die Spiroergometrie (VO_2 *Peak* < 25 ml/kg/min) und der Sechs-Minuten-Gehtest (Gehstrecke < 300m) können zwar eine Aussage über die Leistungsfähigkeit und die Schwere der Dyspnoe eines Herzinsuffizienz-erkrankten Patienten machen, ohne jedoch zwischen HFrEF und HFpEF differenzieren zu können (Paulus et al. 2007).
Die Europäische Studiengruppe der Diastolischen Herzinsuffizienz hat 1998 genaue Leitlinien entwickelt und 2007 überarbeitet: Eine HFrEF ist definiert durch eine LVEF unter 50%. Eine HFpEF muss folgende drei Kriterien erfüllen (Paulus et al. 1998; Paulus et al. 2007):

1) Eine erhaltene EF(≥ 50%)
2) Vorliegen einer abnormalen diastolischen Füllung, Dehnungsstörung und/oder muskuläre Steifheit des linken Ventrikels. Zur Diagnosestellung werden als Standard die Herzkatheteruntersuchung, die weit verbreitete Echokardiographie oder Surrogatparameter (*brain natriuretic peptide* (BNP) oder das N-terminale proBNP (NT-proBNP)) genutzt.

3) Vorliegen von Symptomen und Anzeichen der Herzinsuffizienz: Spezifische Anzeichen sind die Belastungsdyspnoe nach den NYHA-Kriterien (siehe Tabelle 1), Orthopnoe, paroxsomale nächtliche Dyspnoe, reduzierte Belastbarkeit, vermehrte Müdigkeit, Knöchelschwellung, erhöhter Jugularvenendruck, hepatojugulärer Reflux, 3. Herzton (Galopprhythmus), nach lateral verlagerter Herzspitzenstoß und Herzgeräusche. Zu den als unspezifisch klassifizierte Anzeichen zählen unter anderem nächtliches Husten, Giemen, Gewichtszunahme (> 2kg/Woche), Palpationen, Synkopen, periphere Ödeme, pulmonale Rasselgeräusche, unregelmäßiger Puls, Tachypnoe, Hepatomegalie und Aszites (McMurray et al. 2012).

Die DD und HFpEF kann apparativ invasiv und nicht-invasiv diagnostiziert werden. Zur Diagnosestellung der HFpEF wurde durch Paulus et al. ein Flussdiagramm erstellt (siehe Abb.2) (Paulus et al. 2007). Dieses Flussdiagramm zeigt verschiedene Wege zur Diagnosestellung von HFpEF. Neben den oben genannten ersten zwei Kriterien (LVEF ≥ 50%; Symptome der Herzinsuffizienz) kann das dritte Kriterium auf drei Wegen ermittelt werden.

1) Die Herzkatheteruntersuchung wird als Goldstandard und invasive Methode für die Diagnostik der diastolischen Dysfunktion angesehen, da Volumen, Druck und myokardiale Defizite zuverlässig messbar sind. Ein linksventrikulärer enddiastolischer Druck (LVEDP) >16mmHg und der mittlere pulmonale Verschlussdruck (mPCW) >12mmHg können auch bei weiteren Erkrankungen erhöht sein, doch die linksventrikuläre Relaxation (τ) > 48ms oder die Konstante der linksventrikulären Kammersteifheit b > 0,27 beweisen eine DD. Dies bringt eher den Nachteil einer sehr aufwendigen und invasiven Untersuchung.
2) Deshalb schlugen Paulus et al. die Echokardiographie als Alternativweg vor. Hierbei wird die diastolische Dysfunktion bewiesen, wenn im Gewebedoppler E/e‘ > 15 (die frühdiastolische maximale Flussgeschwindigkeit über der Mitralklappe (E-Welle) zur frühdiastolischen Mitralanulusgeschwindigkeit (e‘)) ist. In der Grauzone 15 > E/e‘ > 8 müssen zusätzlich einer der folgenden Surrogatparameter bestimmt werden:
    a. laborchemisch (NT-proBNP > 220 pg/dl oder BNP > 200 pg/dl)
    b. Blutflussdopplermessungen $E/A_{>50\ Lj.} < 0{,}5$ (die frühe Füllungsgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur Vorhoffüllungsgeschwindigkeit)
    c. Dezelerationszeit $DT_{>50\ Lj.} > 280$ ms
    d. Blutflussdoppler der pulmonalen Venen Ard-Ad > 30 ms
    e. linksatrialer Volumenindex LAVI > 40 ml/m^2

f. linksventrikulärer Masseindex LVMI >122g/m^2 (w); > 149 g/m^2 (m)
g. Vorhofflimmern

3) Bei den laborchemischen Surrogatparametern NT-proBNP > 220 pg/dl oder BNP > 200 pg/dl muss zusätzlich noch das E/e‘ im Gewebedoppler > 8 sein.

Pathophysiologisch geht die linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) mit der DD einher (Katz und Zile 2006). Dabei ist zu beachten, dass bei der DD keine Dilatation des Ventrikels wie bei der HFrEF vorhanden ist. Deshalb ist es wichtig, nicht nur die Wanddicke, sondern auch das Volumen des linken Ventrikels zu messen. Doch Zile et al. konnten in einer Substudie von I-PRESERVE herausfinden, dass eine LVH nicht immer mit einer DD assoziiert ist. So kann eine zelluläre kardiomyozytäre Hypertrophie bestehen, aber keine LVH in der Echokardiographie nachweisbar sein (Zile et al. 2011).

Durch einen Anstieg der Lungenerkrankungen wird es jedoch immer schwieriger, eine HFpEF eindeutig zu diagnostizieren. Neben der Echokardiographie reicht ein neuroendokriner Marker wie z.B. NT-proBNP nicht zur Diagnosefindung (Hogg et al. 2004). Eine Lösung könnte ein neuer Biomarker wie Galectin-3 sein. In neueren Studien wurde ein Zusammenhang zwischen HFpEF und Galectin-3 erforscht, doch fehlen bislang Studien, die einen diagnostischen oder prognostischen Zugewinn aufzeigen.

1.5 Therapie

Trotz der großen Prävalenz der HFpEF fehlen noch Therapieleitlinien, um die Prognose zu verbessern. Haupttherapieziele sind die Beschwerdelinderung sowie die Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose. In der Metaanalyse von Holland et al. konnte bei 30 Studien über HFpEF keine medikamentöse Therapie identifiziert werden, die körperliche Belastbarkeit, diastolische Funktion und Mortalität verbessern kann (Holland et al. 2011). Sehr wichtig ist es, die Risikofaktoren bestmöglich zu minimieren. Dabei erscheint die Therapie der Komorbiditäten wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Schlafapnoen, COPD und Vorhofflimmern im Vordergrund zu stehen. Die KHK muss stabil gehalten und medikamentös therapiert werden, aber genauso werden chirurgische oder minimalinvasive Eingriffe notwendig (Zile und Brutsaert 2002b). Auch eine Lebensstilveränderung wie eine Gewichtsreduktion, eine Raucherentwöhnung und körperliches Training werden empfohlen. Einige Studien konnten die positiven Effekte der körperlichen Betätigung aufzeigen. Die Arbeitsgruppe von Kitzman konnte eine verbesserte maximale und submaximale Sauerstoffaufnahme bei Patienten mit HFpEF feststellen. Die Studie lief über 16 Wochen bei 53 Patienten, die in dieser Zeit ein bestimmtes Training absolvierten (Kitzman et al. 2010). Genauso konnten Edelmann et al.

in ihrer Studie Ex-DHF 64 Patienten mit HFpEF über 3 Monate durch Training in der VO_2 *Peak* und in der Lebensqualität verbessern. Zusätzlich wurde im linken Atrium ein *reverse-remodeling* nachgewiesen und eine Verbesserung der diastolischen Funktion im linken Ventrikel gezeigt (Edelmann et al. 2011b).

Viele Studien mit verschiedensten Medikamenten zeigten bisher keine Besserung oder Nutzen der HFpEF. Gründe für dieses Misslingen könnten folgende sein:

1) Die HFpEF ist noch nicht ausreichend definiert.
2) Die Vielfältigkeit der Pathophysiologie zeigt wenige Angriffspunkte, um eine allgemeine Therapie für HFpEF zu erstellen.
3) Inadäquate Therapie für ein zu wenig charakterisiertes Patientenkollektiv (de Boer et al. 2013; Cleland 2013)

Studien, die sich um eine medikamentöse Therapie bemühten, konnten bis heute noch keinen bemerkenswerten Erfolg aufweisen. Sowohl *CHARM preserved* (Persson et al. 2007; Yusuf et al. 2003) als auch *I-PRESERVE* (Massie et al. 2008) zeigten keinen prognostischen Vorteil durch Gabe von Angiotensin II-Rezeptor-Blocker (Candesartan und Irbesartan). Auch die Gabe von ACE-Hemmern in der *PEP-CHF* Studie (Cleland et al. 2006) konnte kein signifikantes Ergebnis vorweisen. Bei der Studie Aldo-DHF konnte der antifibrotisch wirkende Aldosteron-Antagonist das kardiale Remodelling sowohl funktionell als auch strukturell verändern, aber die maximale körperliche Belastbarkeit, einer der primären Endpunkte der Studie, konnte jedoch nicht verbessert werden (Edelmann et al. 2010). Des Weiteren wurde in der Studie *RELAX (Phosphodiesterase-5 inhibition to improve clinical status and exercise capacity in diastolic heart failure)* Placebo-kontrolliert Sildenafil bei HFpEF-Patienten verabreicht und konnte keinen Effekt bei der Belastungstoleranz vorzeigen (Redfield et al. 2013). Auch zu nennen ist die PARAMOUNT-Studie, die Patienten mit dem neuen Medikament Nebrilysin im Vergleich zu Valsartan untersuchte. Das NT-proBNP konnte mit Nebrilysin signifikant gesenkt werden, prognostische Vorteile oder weitere Verbesserungen von Herzinsuffizienzparametern konnten in dem kurzen Zeitraum von 12 Wochen nicht verändert werden (Solomon et al. 2012). Zuletzt ist noch die SENIORS-Studie aufzuzählen, bei der ältere Herzinsuffizienz-Patienten (mittleres Alter 76 Jahre) mit Nebivolol über 21 Monate behandelt wurden. Nebivolol erwies sich als eine gute Therapie für ältere Herzinsuffizienz –Patienten, vor allem desto länger sie mit diesem Medikament behandelt wurden. Sowohl bei HFpEF- als auch bei HFrEF-Patienten konnte die Mortalitätsrate und Morbidität verbessert werden. Jedoch konnte bei Herzinsuffizienz-Patienten mit der Begleiterkrankung Vorhofflimmern keine Besserung der Mortalität, der kardiovaskuläeren Ereignissen und Morbidtät gefunden werden. Allerdings

ist der gewählte Grenzwert für die LVEF (35%) für die Diagnose einer HFpEF kritisch zu werten (van Veldhuisen et al. 2009, Flather et al. 2004; Mulder et al. 2012). So kann keine dieser genannten Medikamente nach heutigem Stand der Wissenschaft die Morbidität und Mortalität der HFpEF senken (Borlaug und Paulus 2011).

Bei der Therapie der Komorbiditäten darf nicht die Pathophysiologie der HFpEF unberücksichtigt bleiben. Angriffspunkte sind dabei die neurohumorale Aktivierung, die die Myokardsteifigkeit und interstitielle Steifigkeit vorantreibt oder die Tachykardie, die durch vermehrten Sauerstoffgebrauch vor allem bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie zu kleinen ischämischen diastolischen Dysfunktionen führt. Daher werden trotz sehr schwacher Evidenz Kalziumantagonisten und β-Blocker von Zile und Brutsaert therapeutisch vorgeschlagen (Zile und Brutsaert 2002b).

1.6 Galectin-3

1.6.1 Galectine allgemein

Galectine sind Kohlenhydrat-bindende Proteine aus der Familie der Lectine, die starke Affinität zu dem Kohlenhydrat β- Galactosid verfügen (Barondes et al. 1994; Hirabayashi und Kasai 1993). Die Kohlenhydrate werden am C-terminalen Ende, der sogenannten *carbohydrate recognition-domain* (CRD), gebunden (Seetharaman et al. 1998). Die CRD setzt sich aus mindestens 130 Aminosäuren zusammen.

Galectine lassen sich in drei Gruppen einteilen (Hirabayashi und Kasai 1993).

1. **„Prototyp"-Galectin**: Hierzu zählen Galectin 1, 2, 5, 7, 10, 11, 13 und 14. Dieser Prototyp ist durch eine oder mehrere identische CRD-Regionen charakterisiert.
2. Zu der **„Tandem-repeat"-Gruppe** gehören die Galectine 4, 6, 8, 9, 12, die zwei CRD-Regionen besitzen, welche sich durch ein Verbindungsprotein zusammenfügen. Die CRD-Domänen sind dabei sehr unterschiedlich auch in ihrer Feinspezifikation (Yang et al. 2008).
3. Das Galectin-3 zählt als einziges Mitglied zu der **„Chimera"-Gruppe**. Diese Gruppe ist einerseits durch die CR-Domänen und andererseits durch die langen nicht-lektinartigen Peptidketten gekennzeichnet. Diese Peptidketten beinhalten *tandem repeats* von kurzen Aminosäurensequenzen und liegen N-terminal (Yang et al. 2008).

Interessanterweise zeichnen sich die Galectine dadurch aus, dass sie sowohl intra- als auch extrazellulär binden und funktionell tätig sein können. Galectine spielen eine wichtige Rolle in physiologischen und pathologischen Prozessen. Dazu zählen Antworten auf Inflammation und Immunreaktionen, Tumorentwicklung und Progression, neurale Degeneration, Arterio-

sklerose, Diabetes und Wundheilung (Yang et al. 2008). Lektine sind zuständig für Zell-Zell-Modulation und Zell-Matrix-Interaktion (Barondes et al. 1994). Genauso sind Galectine auch intrazellulär aktiv beim Spleißen der Ribonukleinsäure und der Proliferation von bestimmten Zellarten (Leffler et al. 2004).

1.6.2 Struktur, Aufbau und Funktion von Galectin-3

Dieses Lektin hat eine Gesamtgröße von 26,2 kDa beim Menschen (Barondes et al. 1994). Funktionell gesehen ist Galectin-3 sehr vielgestaltig. Es wird von vielen Zellen exprimiert und sezerniert, wie zum Beispiel von Monozyten und aktivierten Makrophagen, basophilen Granulozyten, Mastzellen und Epithelzellen im Intestinum und den Nieren, sowie auch in den sensorischen Neuronen (Barondes et al. 1994). Genauso konnten viele Liganden für Galectin-3 identifiziert werden. Dazu zählen Laminin, Fibronectin, Matrixproteine und Integrine (Yang et al. 2008). Generell wird Galectin-3 von den zytoplasmatischen Ribosomen synthetisiert und ist vor allem im Cytoplasma vorzufinden, da es nicht auf dem klassichen Weg - der Exozytose – sezerniert wird (Hughes 1999). Die Zelle verlässt es nur unter Umgehung des endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparates (Menon und Hughes 1999). Je nach Proliferationszustand der Zelle bewegt sich Galectin-3 zwischen Zellkern und Zellplasma (Davidson et al. 2006).

Wie auch die anderen Galectine, kann Galectin-3 intra- und extrazellulär fungieren.

Intrazellulär stellt es eine Komponente von Ribonukleinproteinpartikeln dar. Auch eine erhöhte Konzentration um den Zellkern konnte bei Proliferation von bestimmten Zelltypen festgestellt werden (Barondes et al. 1994). Diese Aufgaben werden durch die Interaktion mit intrazellulären Proteinen bewältigt (Yang et al. 2008). Eine weitere intrazelluläre Funktion dieses Proteins ist die Induktion von Apoptose vieler Zellen, jedoch wirkt es andererseits auch der Apoptose entgegen (Hsu et al. 2006).

Extrazellulär ist Galectin-3 beispielsweise durch Bindung an Polylactosaminketten des Laminins tätig und kann so Zelladhäsion inhibieren. Darüber hinaus bindet Galectin-3 an IgE und dessen Rezeptor, so dass es Mastzellen und basophile Granulozyten aktivieren kann. Das beweist Galectin-3 als wichtigen Mediator im Entzündungsprozess des Körpers (Henderson und Sethi 2009). Auch bei der Fibroseentwicklung ist Galectin-3 involviert. Dies konnte schon am Herzen (Sharma et al. 2004), an der Leber (Henderson et al. 2006) und an der Niere (Henderson et al. 2008) demonstriert werden.

1.6.3 Die Rolle von Galectin-3 bei HFpEF

Es stellte sich heraus, dass dieser Biomarker nicht nur als Entzündungsmarker oder als Tu-

mor- beziehungsweise Autoimmunmarker vermehrt vorzufinden war, sondern auch große Bedeutung bei der Herzinsuffizienzentstehung (Ho et al. 2012) oder deren Weiterentwicklung hat (Sharma et al. 2004). Weiterhin wurde die rasche Progression und schlechte Prognose der Herzinsuffizienz bei Hypertonie-geschädigten oder hypertrophen Herzen durch Galectin-3 aufgezeigt (Liu et al. 2008; de Boer et al. 2009). Dabei stellte sich heraus, dass Galectin- 3 mit der myokardialen Fibrose, der Aldosteron-vermittelten Entzündung, oxidativem Streß und der Gewebereparatur der HFpEF in Verbindung gebracht werden kann (Zile und Brutsaert 2002b; Borlaug und Paulus 2011).

Galectin-3 erweist sich nicht nur als Marker bei diastolischer Dysfunktion, sondern auch als Mediator für pathologische Prozesse. Es wurden erhöhte Galectin-3-Konzentrationen im Herz, in der Niere und in den Gefäßen von hypertensiven Ratten mit einer Druckbelastung gemessen (Calvier et al. 2012; Sharma et al. 2004).

Die Tatsache, dass inflammatorische Prozesse bei der Herzinsuffizienzentstehung wichtig sind und Galectin-3 verstärkt durch Makrophagen am Herzen exprimiert und sezerniert wird, erklärt die erhöhten Konzentrationen von Galectin-3 (Sharma et al. 2007). Interessant erscheint auch der Therapieansatz von Liu et al., Galectin-3 durch *N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline* (Ac-SDKP) zu inhibieren (Liu et al. 2008).

Die myokardiale Fibrose und die damit zusammenhängende linksventrikuläre Hypertrophie sind mit erhöhten Galectin-3-Konzentrationen assoziiert. Dies erklärten sich Sharma et al. durch die Galectin-3 induzierte Proliferation von Fibroblasten, durch die Aktivierung von Cyclin D1, durch die Galectin-3-abhängige Produktion und die Ablagerung von Kollagen I am Herzen (Sharma et al. 2004; Calvier et al. 2012). De Boer et al. fassten zusammen, dass die Akkumulation und Aktivierung von Myofibroblasten hauptsächlich durch Makrophagensekretion und Galectin-3-Expression hervorgerufen wird (de Boer et al. 2009).

Darüber hinaus fand sich ein Zusammenhang zwischen Galectin-3 mit kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, erhöhter Body Mass Index (BMI), aber auch mit der Nierenfunktion, NT-proBNP, Alter und dem weiblichen Geschlecht. Frauen haben höhere Galectin-3-Spiegel und Galectin-3 ist bei HFpEF erhöht. Nicht zuletzt geben Galectin-3-Konzentrationen im Blut Auskunft über die Gesamtmortalität (de Boer et al. 2012). Weigert et al. konnten zusätzlich noch aufzeigen, dass Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 mit Galectin-3 korrelieren (Weigert et al. 2010). Im Vergleich der HFpEF mit der HFrEF stellte sich heraus, dass vor allem Galectin-3 erhöhte Hospitalisierungsraten und Mortalität voraussagen kann (de Boer et al. 2011). Diese Korrelationen lassen sich auch gut mit der Pathophysiologie der HFpEF erklären, da diese durch gestörte Relaxation des Myokards und vermehrte

Fibrosierung und damit Steifheit des Herzens einhergeht.
Galectin-3 kann somit einen neuen Weg aufzeigen, Patienten mit den genannten Pathomechanismen der HFpEF, die mit Galectin-3 korrelieren, herauszufiltern und somit adäquat zu diagnostizieren und einer gezielten Therapie zuzuführen (de Boer et al. 2013).

1.7 Zielsetzungen

Der Biomarker NT-proBNP quantifiziert die aktuelle Schwere und auch Prognose der Herzinsuffizienz (Tjeerdsma et al. 2002). Ebenso konnte Galectin-3 eine zum NT-proBNP zusätzliche prognostische Aussagekraft bei Patienten mit HFrEF in einigen Studien darstellen. Für hospitalisierte Patienten mit HFpEF konnte zudem in einer Studie ein ähnlicher prognostischer Wert aufgezeigt werden, jedoch fehlen bislang vollständig Daten für ein ambulantes, gut charakterisiertes Kollektiv mit HFpEF. In der Studie Aldo-DHF wurden bei 422 Patienten mit HFpEF der Einfluss einer Blockade von Aldosteron-Rezeptoren untersucht (Edelmann et al. 2013). Als geplante Substudie der Aldo-DHF- Studie soll der Stellenwert von Galectin-3 bei ambulanten Patienten mit HFpEF untersucht werden.

Ziele dieser Arbeit sind:

- Nachweis einer Assoziation von Galectin-3 mit funktionellen und demographischen Daten bei Patienten mit HFpEF
- Darstellung des Verlaufs des Biomarkers Galectin-3 auch unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren innerhalb eines Jahres
- Überprüfung eines Effektes der Gabe von Aldosteron-Antagonisten auf die Konzentration von Galectin-3 nach 6 und 12 Monaten Therapie
- Beurteilung des prognostischen Stellenwertes von Galectin-3 auch unter Berücksichtigung etablierter Einflussfaktoren

2 PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv Aldo-DHF

Die Untersuchungen dieser Arbeit wurden bei Patienten der Aldo-DHF-Studie (ISRCTN 94726526), die *‚aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure'*-Studie, durchgeführt. Diese Studie wurde im Rahmen des Teilprojektes TP07 ‚diastolische Dysfunktion' im Kompetenznetz Herzinsuffizienz (www.knhi.de) initiiert. Als prospektive multizentrische klinische Studie konnten bei Aldo-DHF die Blockade des Aldosteron-Rezeptors mit Spironolacton bei Patienten mit HFpEF untersucht werden. Patienten bekamen nach dem Einschluss in die Studie Spironolacton 25mg/d oder ein Placebo. Dabei wurden 422 Patienten in diese Placebo-kontrollierte Studie aufgenommen und über ein Jahr in den Zentren behandelt und betreut. Besonders wurden die körperliche Belastbarkeit und die dopplerechokardiographischen Parameter der diastolischen Funktion als primäre Endpunkte berücksichtigt (Edelmann et al. 2013). Als sekundäre Endpunkte wurden Lebensqualität und Morbidität der Studienpatienten festgelegt.

2.1.1 Rekrutierung

Die Datenbank der Echokardiographie- und der Herzkatheter-Abteilung der beteiligten Krankenhäuser der Studie sowie auch die Arztbriefe der Patienten der kardiologischen Ambulanz wurden gesichtet und eine Vorauswahl getroffen. Dabei wurde darauf geachtet, ob sich klinische Symptome der diastolischen Dysfunktion oder Herzinsuffizienz in der Anamnese des Arztbriefes oder bei den Echokardiographie-Befunden erkennbar waren. Gleichzeitig sollte keine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF ≤50%) beschrieben sein. Danach wurden die Patienten per Telefon-Interview zu Symptomen wie Dyspnoe, peripheren Ödemen und Nykturie befragt. Die Ein- und Ausschlusskriterien (s. Kapitel 2.1.2 und 2.1.3) der Studie wurden sowohl in den Arztbriefen als auch in den Telefongesprächen überprüft. Dadurch konnten die Patienten vor den Untersuchungen vorselektiert werden und konnten schon im Telefonat bei unpassenden Ein- oder Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden. Die ausgewählten Patienten gaben nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung durch ihre Unterschrift ihr Einverständnis zu den Studienbedingungen. Die Patienten, die alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, wurden über die Datenbank der Universitätsmedizin Leipzig randomisiert und zu gleichen Teilen den beiden Kollektiven „Placebo" und „Spironolacton" zugeteilt.

2.1.2 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- Männer und Frauen im Alter >50 Jahren mit Herzinsuffizienzsymptomatik der NYHA II oder III
- erhaltene linksventrikuläre Ejektionsfraktion über 50%
- Sinusrhythmus oder Vorhofflimmern
- Patienten mit Sinusrhythmus müssen einen Schweregrad der DD über Grad ≥I und eine Differenz des E/e'_{medial} zwischen Screening und Baseline ≤ 20% haben.
- Ebenso wurden die funktionellen Parameter mit einer spiroergometrisch ermittelten $VO_2\ Peak \leq 25$ ml/kg/min und eine Differenz zwischen Screening und Baseline ≤ 15% berücksichtigt.
- Auch die Einverständniserklärung des Patienten musste gegeben sein, um in die Studie eingeschlossen zu werden.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien wurden detailliert im Randomisationsbogen aufgeführt und im Screening kontrolliert:

- Bei den Patienten durfte keine relevante pulmonale Erkrankung vorliegen. Die Spirometrie musste eine Vitalkapazität über 80% ergeben und die Einsekundenkapazität FEV_1 sollte >80% sein.
- Der Body Mass Index (BMI) durfte 36 kg/m^2 nicht überschreiten.
- Patienten mit psychischen Erkrankungen oder mit Verhaltensweisen, die die Studie und die Compliance negativ beeinflussen könnten wie z.B. Drogenabusus, anamnestisch bekannte schlechte Compliance oder Demenz wurden nicht in die Studie einbezogen.
- Bekannte und dokumentierte Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen bezüglich Aldosteron-Antagonisten und Patienten mit systolische Herzinsuffizienz (LVEF ≤40%) wurden ausgeschlossen.
- Wurde die Begleitmedikation in den letzten 2 Wochen verändert oder lag eine signifikante koronare Herzerkrankung mit Angina-Pectoris-Symptomen bzw. positivem Ischämienachweis, ein Myokardinfarkt, eine Bypass-OP oder eine unbehandelte Koronarstenose über 50% in den letzten 3 Monaten vor, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen.
- Eine signifikante Niereninsuffizienz (GFR< 30 ml/min/1,73m² oder Kreatinin >1,8

mg/dl), Hypotonie (< 90mm/Hg syst. Und 50 mm/Hg diast.) und Laborveränderungen (Kalium ≥5,1mmol/l; Hämoglobin ≤ 11 g/dl, Hämatokrit ≤ 33%) wurden genauso nicht zur Studie zugelassen.

- Des Weiteren durften die Patienten nicht mit kaliumsparenden Diuretika, Kaliumsubsitution, hochdosierter ASS-Gabe (> 500mg/d) oder permanenter NSAR- Einnahme behandelt sein.
- Bei vorhandenem Diabetes mellitus durfte nicht mit Insulin behandelt werden oder ein Z.n. Ketoazidose oder Z.n. metabolischer Azidose vorliegen.

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in der *Screening-Visite* (1.Untersuchung vor Einschluss in die Studie) und *Baseline* –Visite (1. Untersuchung nach Einschluss in die Studie) sowie der Randomisierung der Patienten konnte die Studie mit Ausgabe der Prüfmedikation starten.

2.2 Untersuchungen

Nach der Randomisierung wurden die Patienten vierteljährlich einbestellt. Dabei wurde nach Anamnese, klinischer Untersuchung, Labordiagnostik, EKG, Echokardiographie, Spiroergometrie und Sechs-Minuten-Gehtest und gemäß den Angaben in den Fragebögen zur Lebensqualität der aktuelle Gesundheitszustand erhoben.

2.2.1 Anamnese

In der Baseline wurde die genaue Krankengeschichte der Patienten ausführlich erhoben: Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Raucheranamnese, Alkoholkonsum, Schlafapnoesyndrom, Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Diabetes Mellitus oder Hypertonus wurden erfragt. Kardiovaskuläre Interventionen wie koronare oder periphere Revaskularisationen wurden dokumentiert. Bei vorangegangener Herzkatheteruntersuchung wurde aus den Unterlagen die LVEF, LV-EDP, eventuelle Biopsieentnahmen oder Druckwerte eines Rechtsherzkatheters erfasst. Ebenso wurden Bypass-, Herzklappen- oder sonstige Gefäßoperationen wie auch Schrittmacherimplantation, Reanimationsmaßnahmen oder Herztransplantation aufgenommen. In vorangegangenen Arztbriefen und durch Auskünfte des Patienten wurden weitere Nebendiagnosen erhoben wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) mit genauem Stadium, zerebrovaskuläre Erkrankungen wie eine transitorisch ischämische Attacke (TIA) oder ein Apoplex, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), primäre pulmonale Hypertonie, Infektionskrankheiten wie HIV oder Hepatitis B/C, Depressionen, Leberzirrhose und Malignome. Im Rahmen der Familienanamnese wurde die Anzahl der lebenden

Angehörigen 1. Grades und ein Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr festgehalten. Wir erkundigten uns bei Frauen zusätzlich über die gynäkologische Ananmnese. Im Zuge dessen erfragten wir den Zeitpunkt der Menarche und der Menopause, die Anzahl der Schwangerschaften und Lebendgeburten, Zyklusunregelmäßigkeiten und bisherige gynäkologische Operationen. Weiterhin wollten wir wissen, wie häufig der Patient innerhalb der letzten 12 Monate Hausarzt, Kardiologen oder Facharzt entweder aufgrund der Herzinsuffizienz oder aufgrund anderer Ursachen kontaktiert hatte. Aufgenommen wurden auch die Häufigkeit der Krankenhausbesuche und stationären Rehabilitationsaufenthalte wegen aktueller Herzinsuffizienzbeschwerden. Außerdem wurde die aktuelle Medikation mit Wirkstoff und Dosis in mg pro Tag dokumentiert. Diese anamnestischen Angaben wurden bei jeder Visite aktualisiert. Neben der Krankengeschichte erkundigten wir uns auch nach der aktuellen gesundheitlichen Verfassung. In diesem Zusammenhang erfuhren wir die aktuellen Symptome der Herzinsuffizienz wie Belastungs- und Ruhedyspnoe, Orthopnoe oder paroxysomale nächtliche Dyspnoe, Müdigkeit oder Leistungsschwäche. Abschließend beantwortete der Patient noch Fragen zu seiner Soziodemografie und Familienanamnese und füllte standardisierte Fragebögen zur Lebensqualität aus. Diese Fragebögen sind folgende: *36-Item Short Form Health Survey (SF-36),* der *Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire*, der *Patient Health Questionnaire* und die *Hospital Anxiety and Depression Scale.*

2.2.2 Klinische Untersuchung und Vitalparameter

Bei der klinischen Untersuchung wurden die Körpergröße, das Gewicht sowie der Taillen- und Hüftumfang erhoben. Zur weiteren Klassifikation der Herzinsuffizienz wurde das Herz auf pathologische Herztöne abgehört, auf pulmonale Rasselgeräusche und auf eventuelle vorliegende Hepatomegalie oder Aszites geachtet. Unser Augenmerk galt auch peripheren Ödemen, Jugularvenenstauungen oder hepatojugulärem Reflux. Letztendlich wurden Röntgen-Thoraxaufnahmen der Krankenakte erneut mitbeurteilt um Lungenödem, Lungenstauung, Pleuraerguss oder Kardiomegalie erkennen und ausschließen zu können.

Aufgrund der Synopsis von Anamnese und der angegebenen Untersuchungen konnte nach den Major- und Minorkriterien der Framingham-Definition (Ho et al. 1993) eine potenziell symptomatische Herzinsuffizienz klassifiziert werden.

2.2.3 Basislabordiagnostik

Um Nebendiagnosen wie eine Anämie oder eine Niereninsuffizienz ausschließen zu können, aber auch um eine Orientierung über den gesundheitlichen Zustand des Patienten zu gewinnen, wurden Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten-, und Thrombozytenzahl bestimmt und die

laborchemischen Übersichtswerte wie Serumkreatinin, Harnsäure, Natrium und Kalium, alkalische Phosphatase sowie Gesamtcholesterin mit seinen Unterformen LDL-, HDL-, Cholesterol und Triglyceride ermittelt. Ebenso wurden die Leberwerte Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Bilirubin und Gamma-Glutamyl-Transferase (γ-GT) und das Glykohämoglobin (HbA_{1c}) erfasst. Abschließend wurde die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) nach der vereinfachten Formel der MDRD-Studie berechnet (Levey et al. 2009).

2.2.4 Elektrokardiografie

Das Ruhe-EKG wurde als 12-Kanal-EKG mit einer Geschwindigkeit von 50mm/s abgeleitet.
Die Bestimmung der elektrischen Herzachse in der Frontalebene erfolgte über die bipolare Extremitätenableitung nach Einthoven und über die unipolare Extremitätenableitung nach Goldberger. Bei der bipolaren Extremitätenableitung wurden die drei Elektroden an der rechten und linken oberen Extremität proximal der Handgelenke, wie an der linken unteren Extremität oberhalb des Knöchels befestigt. Somit konnten die Ableitungen I, II und III dargestellt werden. Mit der unipolaren Extremitätenableitung nach Goldberger zeigte man die Potentialschwankungen in der Frontalebene, die mit aVL, aVR und aVF beschrieben werden. Diese Potentialschwankungen werden zwischen der differenten und der indifferenten Elektrode gemessen. Die indifferente Elektrode besteht dabei aus einer Zusammenschaltung der übrigen zwei Elektroden.
Die unipolaren präkordialen Ableitungen nach Wilson wurden mit den Elektroden V1-V6 in der Horizontalebene des Herzens abgeleitet.
Die Auswertung umfasste Frequenz, Rhythmus und die Länge der PQ-, QRS-, QT-, ST- Strecke und deren Veränderungen um Reizleitungs- und Rückbildungsstörungen sowie ischämisch bedingte Veränderungen zu erfassen.

2.2.5 Sechs-Minuten-Gehtest

Der Sechs-Minuten-Gehtest ist als submaximaler Test zur Abschätzung der Prognose oder Leistungsfähigkeit von Herzinsuffizienzpatienten eingeführt worden und hat durch seine sichere und einfache Durchführbarkeit einen bedeutsamen Stellenwert in der Herzinsuffizienzdiagnostik gefunden (Guyatt et al. 1985). Die Patienten wurden aufgefordert, eine mindestens 30m lange Strecke mit schnellem Schritt, aber nicht im Laufschritt, über sechs Minuten zu absolvieren und eine möglichst lange Strecke zurückzulegen. Dabei wurden sie jedes Mal beim Vorbeilaufen des Startpunktes von dem Untersucher positiv motiviert. Nach der Studie von Guyatt (Guyatt et al. 1985) konnte diese positive Motivation erreichen, dass die Patienten eine längere Wegstrecke hinter sich brachten. Vor und nach der Belastung wurden bei den

Studienteilnehmern der Blutdruck und der Puls gemessen. Der subjektive Anstrengungsgrad wurde mithilfe der Borg- Skala (Tabelle 2) erfragt.

2.2.6 Spiroergometrie

Zur Erfassung der aeroben und anaeroben Belastungssituation eignet sich die Spiroergometrie sehr gut, da nicht nur EKG und Blutdruckwerte im Verlauf der körperlichen Aktivität beobachtet werden können, sondern auch die Leistungsfähigkeit durch Sauerstoffaufnahme VO_2 und Kohlendioxidabgabe VCO_2 bei den Studienteilnehmern mit Herzinsuffizienz gut eingeschätzt werden können (Fletcher et al. 2001).

Bevor der Studienteilnehmer mit der Belastung begann, wurde eine Gas- und Volumenkalibration durchgeführt. Nachdem sich der Patient auf den Fahrradsattel gesetzt hatte, wurde die Höhe auf den Patienten abgestimmt. Ein 12-Kanal-EKG nach dem Standard der *American Heart Association* wurde angelegt und konnte über einen Monitor bei einer Schreibgeschwindigkeit von 50mm/s überwacht werden. Der Blutdruck wurde alle zwei Minuten manuell gemessen und im Spiroergometrie-Programm dokumentiert. Die Atemmaske wurde über Nase und Mund aufgesetzt, auf Dichtigkeit überprüft und mit dem *Flowsensor* verbunden. Die Untersuchung wurde dem Studienteilnehmer detailliert erklärt. Ein Arzt überwachte über den Monitor Zeit, Arbeitslast in Watt, Sauerstoffaufnahme VO_2 in ml/min, Sauerstoffaufnahme VO_2/kg in ml/min/kg, Kohlendioxidabgabe VCO_2 in ml/ min, Respiratorischer Quotient RQ VCO_2/VO_2, Herzfrequenz in Schläge/min und Blutdruckwerte in mmHg, Atemminutenvolumen VE, VE/VCO_2, VE/VO_2, Atemzugvolumen AZV und Atemfrequenz während der Spiroergometrie. Alle Werte wurden über ein Intervall von 10 Sekunden gemittelt.

Die Belastung startete nach Protokoll mit 20 Watt und wurde alle zwei Minuten um 20 Watt gesteigert. Vorher wurde eine vierminütige Ruhephase aufgezeichnet, um einen Ruheblutdruck messen und ein Ruhe-EKG aufzeichnen zu können. Somit konnten die Werte, die über den *Flowsensor* aufgenommen wurden, adaptieren und die angezeigten Werte generell überprüft werden. Dabei wurde darauf geachtet, dass der RQ nicht über eins und der Blutdruck nicht über 160 mmHg systolisch oder 90 mmHg diastolisch lagen. Diese Zeit wurde auch genutzt, um den Patienten genau zu instruieren.

Bei subjektiven oder objektiven Symptomen der Überlastung wurde abgebrochen. Der Test wurde beendet, wenn der Patient maximale Erschöpfung zeigte oder selbst aus diesem Grund aufhören wollte, Blutdruckabfälle nach zwei Messungen um 20 mmHg, aber auch ein Hypertonus über 220-240 mmHg systolisch und 110 mmHg diastolisch, Thoraxschmerzen wie Angina Pectoris-Beschwerden, extreme Dyspnoe, drei oder mehr Extrasystolen auftraten oder der Patient einen Zustand aufwies, der ärztlicherseits für riskant empfunden wurde, wie z.B.

eine signifikante ST-Hebung oder –Senkung im EKG. Nach Beendigung der Belastung wurde die Borg-Skala (siehe Tab. 2) erfragt und es schloss sich eine sechsminütige Erholungsphase an.

Tabelle 2: Borg-Skala

0	**keine Symptome**
0,5	**sehr, sehr schwach**
1	**sehr schwach**
2	**schwach**
3	**mittel**
4	**eher stark**
5	**stark**
6	
7	**sehr stark**
8	
9	
10	**sehr, sehr stark, maximale Atemnot**

2.2.7 Echokardiographie

Bei jedem Teilnehmer der Aldo-DHF-Studie wurden echokardiographische Messungen in Linksseitenlage M-Mode sowie zweidimensional durchgeführt. Die Messungen entsprachen den aktuellen Richtlinien der *American Society of Echocardiography*. Der Untersucher wurde vorher gut eingearbeitet und von den *Core Labs* für Echokardiographie der Studie zertifiziert. Die gesamte Untersuchung wurde wahlweise auf einem Videoband oder einer *Optical Di*sc aufgezeichnet. Zu jeder Einstellung mit Messwerten wurde ein aussagekräftiger Ausdruck angefertigt. Alle Messwerte wurden nach der Untersuchung in die Echokardiographie-Befundbögen eingetragen und dem *Core Lab* per Fax mitgeteilt. Die Richtlinien waren von dem Kompetenznetz KNHI vorgegeben.

Die Systolische Funktion des Herzens wurde nach Simpson ermittelt. Hierzu wurde zunächst der linke Ventrikel im 4-Kammerblick und darauffolgend im 2-Kammerblick dargestellt. Die

gemittelten Werte der beiden Messungen des endsystolischen und enddiastolischen linksventrikulären Volumens ergaben dann die linksventrikuläre Ejektionsfraktion LVEF. Patienten mit einer EF unter 50% konnten nicht in die Studie aufgenommen werden. Des Weiteren wurde der Status aller vier Klappen auf Insuffizienzen und Stenosen erhoben. Jeder Patient wurde echokardiographisch dem Grad I bis IV der HFpEF zugeordnet.

Ein normales Füllungsmuster (Schweregrad 0) war bei einem normalen linksventrikulären Einstrom und Pulmonalvenenfluss gegeben. Das Verhältnis zwischen maximaler frühdiastolischer Einstromgeschwindigkeit E und Vorhofkontraktion über der Mitralklappe A wurde ermittelt. Lag der Quotient größer oder gleich eins, wurde dies mit E/A≥1 charakterisiert. Zusätzlich mussten zwei der folgenden drei Kriterien zutreffen:

1. Der maximale systolische Fluss muss einen gleichen oder größeren Wert als der maximale diastolische pulmonalvenöse Fluss (S/D) aufweisen.
2. Die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe (E) sollte im Verhältnis zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes (e‘) im Gewebedoppler weniger als zehn betragen (E/e‘ < 10). dieser Parameter gilt als echokardiographische Schätzung des Füllungsdruckes.
3. Das E/A- Verhältnis beim Valsalvamanöver sollte gleich oder größer als eins sein.

Bei der verzögerten Relaxation, der den Schweregrad I entspricht, wurde das E/A kleiner eins definiert. Die Vorhofkontraktion über der Mitralklappe ist stärker ausgeprägt als die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit. Wenn sich das Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit zur Vorhofkontraktion über der Mitralklappe umkehrt, aber noch nicht verdoppelt hat (1≤ E/A < 2) und zwei der drei folgenden Kriterien vorliegen, geht man von einer Pseudonormalisierung, dem Schweregrad II, aus.

1. Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler mit einem Wert von mindestens zehn (E/e‘ ≥ 10).
2. Kleinerer Betrag der maximalen frühdiastolischen Geschwindigkeit über der Mitralklappe beim Valsalvamanöver als die Vorhofkontraktion über der Mitralklappe ($E/A_{Valsalvamanöver} < 1$).

Das letzte Stadium III nennt man restriktives Füllungsmuster. Es definiert sich bei E/A ≥ 2 und zwei der folgenden Kritierien:

1. Maximaler systolischer kleiner als der maximale diastolische pulmonalvenöser Fluss (S/D <1)
2. Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitral-

klappe zur maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über dem Mitralklappen-Anulus mit einem Wert größer oder gleich fünfzehn. (E/e‘ ≥ 15)

3. Vorhofkontraktion größer der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe unter dem Valsalvamanöver, entsprechend einem reversiblen restriktiven Füllungsmuster ($E/A_{Valsalvamanöver} < 1$).

Wenn dies nicht der Fall war und die maximale frühdiastolische Einstromgeschwindigkeit der Vorhofkontraktion über der Mitralklappe gleich oder sogar größer war, handelt es sich um ein irreversibles restriktives Füllungsmuster (Grad IV).

Tabelle 3: Schweregrad der HFpEF (Edelmann et al. 2010)

Diastolische Funktion Parameter	Normal Grad 0	Verzögerte Relaxation Grad 1	Pseudonormale Füllung Grad II	Restriktion Reversibel Grad III	irreversibel IV
E/A	≥1	<1	≥1 und < 2	≥ 2	
	UND 2 von 3 Kriterien		UND 2 von 3 Kriterien	UND 1 oder 2 Kriterien und Valsalvamanöver	
E/e‘	< 10		≥10	≥ 15	
PV: S/D	≥ 1		< 1	< 1	
$E/A_{Valsalva}$	≥		< 1	< 1	≥ 1

2.2.8 Spezielle Labordiagnostik

2.2.8.1 *Blutproben*

Blutproben wurden nach 30 Minuten Ruhephase abgenommen, Nüchternheit musste nicht vorliegen. Für die Bestimmung von NT-proBNP und Galectin-3 wurde Plasma aus Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)-Blutröhrchen genommen. Nach Zentrifugation der Blutproben in der Eppendorf-Zentrifuge 5702R für zehn Minuten wurde das Plasma abpippetiert und anschließend bei -80° C eingefroren. Die Kühlkette wurde bei späteren Blutanalysen an Orten außerhalb des Universitätsklinikum Göttingen nicht unterbrochen und mithilfe der Firma B.R.A.H.M.S. AG Henningsdorf gewissenhaft realisiert.

2.2.8.2 *Bestimmung von NT-proBNP*

Die Plasmakonzentration von NT-proBNP wurde im Uniklinikum Göttingen bestimmt. Mit dem Elecsys® proBNP-Test der Firma Roche Diagnostics konnte der nicht-kompetitive Elektrochemilumineszenz-Immunoassay angewendet werden. Spezifische polyklonale Antikörper richteten sich gegen bestimmte Regionen des Peptids. Das N-terminale Epitop mit den Aminosäuren 1-21 und die zentralen Aminosäuren 39-50 definierten diese Region (Karl et al. 1999). Müller et al. stellten in einem Vergleich der beiden NT-proBNP-Bestimmungen von Roche und von Biomedica fest, dass die Werte von Roche geringer waren, als die von einem ähnlichen Test von Biomedica (Mueller et al. 2003). Dies wurde damit erklärt, dass Roche mit einem Sandwich-Elektrochemilumineszenz-Immunoassay zwei Epitope bindet, während Biomedica nur ein Epitop mit ihrem Antikörper band. Somit konnte bei Biomedica auch Fragmente des NT-proBNP gemessen werden. Des Weiteren stellte sich in dieser Studie heraus, dass die Methode nach Roche eher bei asymptomatischen Herzinsuffizienzpatienten angewendet werden sollte.

2.2.8.3 *Bestimmung von Galectin-3*

Plasmakonzentrationen von Galectin-3 wurden mit einem antikörperbezogenen Nachweisverfahren, dem Sandwich-ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) gemessen (Firma BG Medicine, Waltham, MA/ USA). Die Bestimmung von Galectin-3 erfolgte unter Berücksichtigung von Ungenauigkeiten, Leerwert-Obergrenze, Hook-Effekt, Lagerbeständigkeiten der Blutproben und Nachweisgrenzen in der Studie von Christenson et al. (Christenson et al. 2010). 22 Medikamente wie auch weitere Lectine der Galectin-Familie wurden auf Beeinflussung der Galectin-3-Werte in der gleichen Studie geprüft und beeinflussten die Werte von Galectin-3 nicht. Es konnte keine Kreuzreaktivität mit anderen Kollagenen oder weiteren Mitgliedern der Galectin-Familie nachgewiesen werden. Bei einem Wert von 22,10 ng/ml konnte man eine signifikant höhere Mortalitätsrate bei Herzinsuffizienz-Patienten feststellen. Bei diesem *Immunoassay* wurde der spezifische monoklonale Antikörper IgG2a von Ratten genutzt. Auf der N-terminalen Region des Proteins ist das Epitop für den ersten Antikörper lokalisiert. Als Tracer wurde ein Mausantikörper mit Meerrettich-Peroxidase (HRP) gekoppelt, um Galectin-3 in der Plasmaprobe nachweisen zu können (Christenson et al. 2010).

2.3 Statistische Auswertungen

In Aldo- DHF wurden 422 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon konnten 415 Patientenproben für einen Galectin-3-Wert bei *Baseline* für folgende Ergebnisse (siehe 3.1) verwendet werden.

Bei 377 Patienten konnten Patientenproben auf Galectin-3 zu den Zeitpunkten *Baseline* und der Nachbeobachtung nach 6 und 12 Monaten untersucht werden. Patienten, die keine absolute Werte oder Werte >70 ng/ml aufzeigten, wurden von den Analysen ausgeschlossen. Das Patientenkollektiv wurde in zwei gleichgroße Gruppen gemäß dem Galectin-3-Median (≤12,11 ng/ml und >12,1 ng/ml) geteilt. Für die statistische Analyse wurde die Software IBM SPSS Statistics 20.0.0 (Armonk, New York, USA) genutzt.

Statistisch wurde zu einem signifikanten Level von 5% und zweiseitig getestet.

Baseline-Charakteristika wurden als Proportionen für kategoriale Variablen und als Mittelwert mit ± Standardabweichung für kontinuierliche Variablen wiedergegeben. Einige Werte wurden zusätzlich mit dem Median (Interquartilabstand) dargestellt. Die klinischen Variablen, die mit erhöhten *Baseline*-Galectin-3-Werten korrelierten, wurden in einem linearen Regressionsmodell untersucht. Dazu wurden drei Modelle erstellt. Die abhängige Variable Galectin-3 wurde durch das erste Modell präsentiert, Alter und Geschlecht wurden über das Modell 2 adjustiert und im letzten Modell wurden noch zusätzlich zu Alter und Geschlecht, Vorhofflimmern, mittlerer arterieller Blutdruck, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate und Hämoglobin adjustiert.

Galectin-3-Spiegel wurde in einer Zeitperiode von 12 Monaten beobachtet. Es wurden Differenzen zwischen den Werten der *Baseline* und den Nachbeobachtungsuntersuchungen nach 6 und 12 Monaten berechnet, aber ebenso wurde der Unterschied zwischen *Baseline* und nur der Nachbeobachtungsuntersuchung nach 12 Monaten in der Behandlungsgruppe statistisch ausgewertet. Eine univariate Varianzanalyse wurde genutzt, um die P-Werte zu analysieren, die die Interaktion zwischen Galectin-3 und Behandlung darstellt. Dafür wurden die Galectin-3-Werte logarithmiert.

Aldo-DHF ist eine Studie, die den Effekt von Spironolacton bei HFpEF-Patienten untersucht hat -speziell die Interaktion der Behandlung auf die primären Endpunkte VO_2 *Peak* und E/e‘ innerhalb von 12 Monaten. Eine Kovarianzanalyse wurde gewählt um den Zusammenhang von *Baseline*-Galectin-3 und dem Behandlungseffekt von Spironolacton in Bezug auf die genannten Endpunkte herauszufinden. Die Behandlungsgruppe stellte die abhängige Variable dar, während das *Baseline*-Galectin-3 (Modell 1) die unabhängige Variable ausmachte und durch die Kovariaten Alter, Geschlecht (Modell 2), Vorhofflimmern, mittlerer arterieller Blutdruck, Hämoglobin und eGFR (Modell 3) adjustiert wurde.

Die prognostischen Aussichten des *Baseline*-Galectin-3 für Gesamtmortalität und Hospitalisation innerhalb 12 Monaten wurden durch das Cox-proportionale Hazard-Modell ermittelt. Ebenso wurde die Veränderung von Galectin-3 innerhalb eines Jahres und die Gesamtmortali-

tät durch die Cox-Regression, eine Methode zur Berechnung von Überlebenszeiten, ausgewertet. Somit konnte die Veränderung von Galectin-3 eine Aussage zur Gesamtmortalität und Hospitalisation als weiteren Endpunkt machen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs

3.1.1 Grundlegende Patientendaten

Die Galectin-3-Werte unserer Untersuchung wurden bei dem Patientenkollektiv der Studie Aldo-DHF gewonnen. 422 Patienten nahmen bei dieser Studie teil. In diesem ersten Absatz zeigte sich die Verteilung des Patientenkollektivs in verschiedenen Merkmalsausprägungen. Die folgenden Tabellen beziehen sich alle auf die Werte, die bei der *Baseline*-Visite erhoben worden sind. Sieben Patientenproben konnten nicht verwertet werden, da die Proben entweder fehlten oder nicht auswertbar waren. Es konnten bei den nicht auswertbaren Proben keine validen Werte durch den ELISA gemessen werden. Galectin-3 ist bei dieser Studie nahezu normalverteilt (siehe Abbildung 3) und so konnte der Median bei 12,11 ng/ml bestimmt werden. Somit teilte sich das Patientenkollektiv von 415 Patienten in zwei gleichgroße Gruppen (208 Patienten ≤ 12,11 ng/ml und 207 Patienten > 12,11 ng/ml). Die Geschlechterverteilung war aufgrund der sieben fehlenden Proben nicht ganz ausgeglichen.

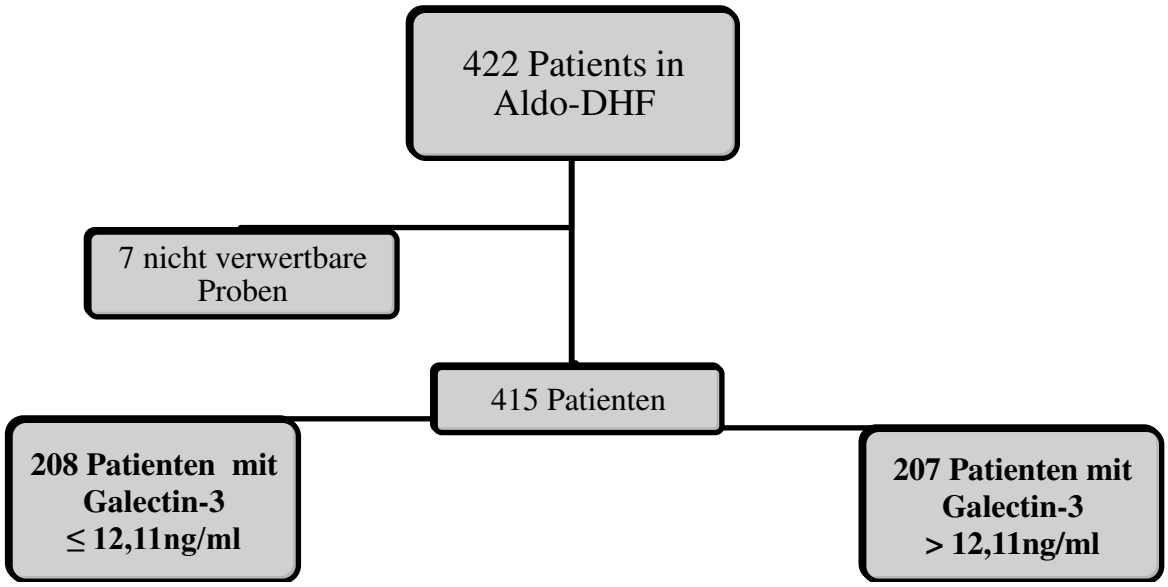

Abbildung 2: Verteilung des Patientenkollektivs auf zwei gleich große Galectin-3-Gruppen gemäß dem Median

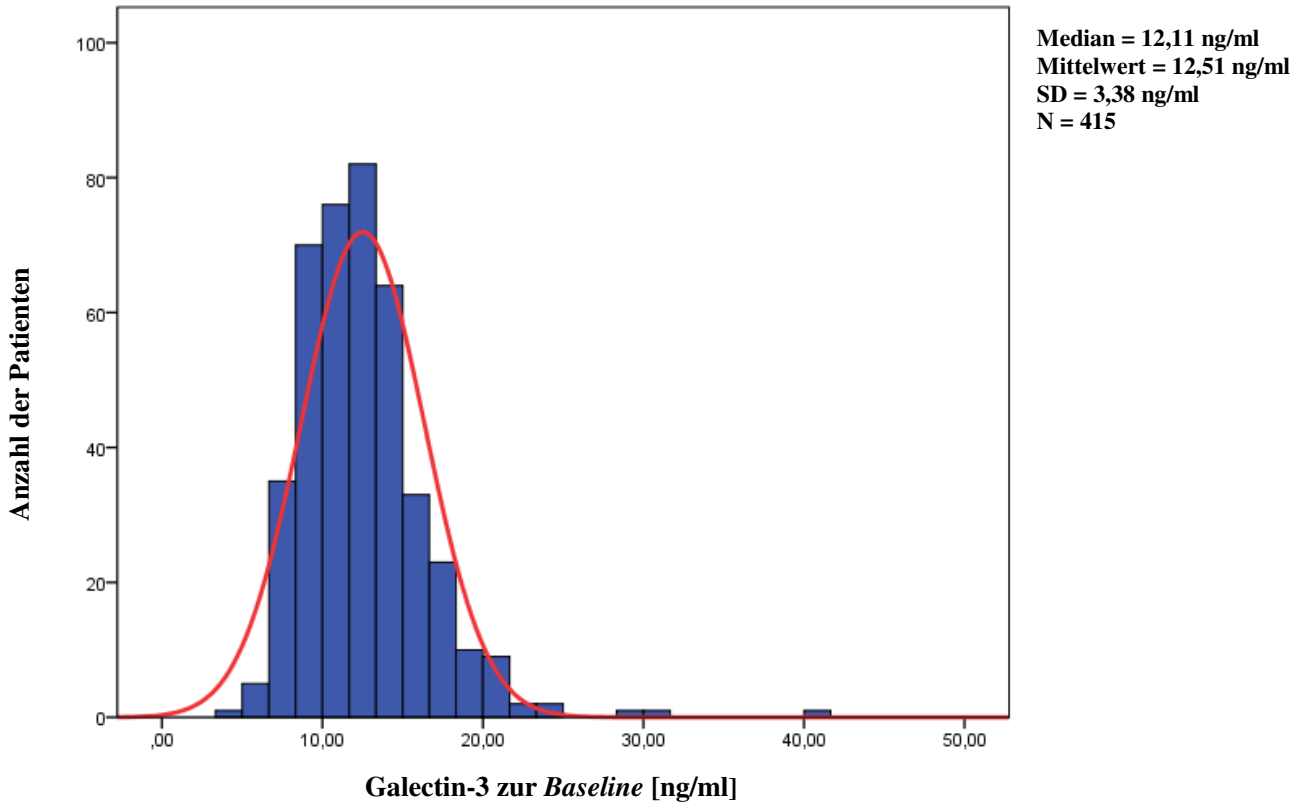

Abbildung 3: Verteilung der Galectin-3 - Messwerte des ganzen Patientenkollektivs zur *Baseline* in ng/ml
SD- Standardabweichung; N - Anzahl

Tabelle 4 zeigt, dass die Patienten mit höheren Galectin-3-Werten ein höheres Alter aufwiesen. Genauso hatten sie einen erhöhten diastolischen Blutdruckwert und mittleren arteriellen Blutdruckwert. Das weibliche Geschlecht und höhere Herzfrequenz hatten häufiger die Patienten mit Galectin-3-Werte über dem Median - jedoch ohne statistisch signifikanten Unterschied.

Tabelle 4: Charakteristika in der *Baseline* -Visite der Aldo-DHF-Studie in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml)

Variable		**Galectin-3 ≤ 12,11 ng/ml**	**Galectin-3 > 12,11 ng/ml**	**Total**	**p-Wert**
Anzahl		**N= 208**	**N=207**	**N=415**	
Geschlecht (weiblich)	N (%)	100 (48,1%)	117 (56,5%)	217 (52,3%)	0,085
Alter [J]	MW (SD)	65 (7)	68 (8)	67 (8)	<0,001
BMI [kg/m²]	MW (SD)	28,7 (3,5)	29,3 (3,6)	29,0 (3,6)	0,085
RR systolisch (mmHg)	MW (SD)	136,7 (17,4)	133,8 (18,8)	135,2 (18,1)	0,112
RR diastolisch (mmHg)	MW (SD)	81,1 (10,2)	77,5 (11,6)	79,3 (11,1)	0,001
RR MAD (mmHg)	MW (SD)	99,6 (10,9)	96,3 (12,4)	97,9 (11,8)	0,004
Herzfrequenz	MW (SD)	64,3 (11,0)	66,0 (13,8)	65,1 (12,5)	0,186

N(%)= prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe; SD = Standardabweichung; MW – Mittelwert; BMI = body mass index, RR- Blutdruck; MAD = mittlerer arterieller Druck;

3.1.2 Risikofaktoren und Vorerkrankungen im Patientenkollektiv

Im folgenden Kapitel werden kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchverhalten) und Vorerkrankungen des Patientenkollektivs dargestellt. Zu den Vorerkrankungen zählen KHK, Myokardinfarkt, koronare Bypassoperation, zerebrovaskuläre Erkrankungen, pAVK oder Vorhofflimmern, aber auch eine COPD oder Depressionen. Hypertonie, Vorhofflimmern und periphere arterielle Verschlusskrankheit waren häufiger bei Patienten mit Galectin-3-Werten über dem Median. Weitere Vorerkrankungen und Risikofaktoren zeigten Tendenzen, aber keinen signifikanten Unterschied. Dazu gehörten zerebrovaskuläre Erkrankungen wie eine TIA oder ein Apoplex und Diabetes mellitus.

Tabelle 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml)

Variable		Galectin-3 ≤ 12,11 ng/ml	Galectin-3 > 12,11 ng/ml	Total	p-Wert
Anzahl		**N=208**	**N=207**	**N=415**	
Hypertonie	N (%)	186 (89,4%)	196 (94,7%)	382 (92,0%)	0,048
Hyperlipidämie	N (%)	132 (63,5%)	137 (66,2%)	269 (64,8%)	0,562
Diabetes mellitus	N (%)	28 (13,5%)	41 (19,8%)	69 (16,6%)	0,083
Derzeitiger Raucher	N (%)	15 (7,2%)	11 (5,3%)	26 (6,3%)	0,558
Hospitalisierung innerhalb 12 Monate	N (%)	83 (39,9%)	70 (33,8%)	153 (36,9%)	0,199
KHK	N (%)	81 (38,9%)	86 (41,5%)	167 (40,2%)	0,589
Z.n. Myokardinfarkt	N (%)	30 (14,4%)	37 (17,9%)	67 (16,1%)	0,339
Z.n. koronarer Bypass-OP	N (%)	12 (5,8%)	18 (8,7%)	30 (7,2%)	0,250
Zerebrovaskuläre Erkrankungen[1]	N (%)	16 (7,7%)	27 (13,0%)	43 (10,4%)	0,074
pAVK	N (%)	4 (1,9%)	12 (5,8%)	16 (3,9%)	0,040
COPD	N (%)	6 (2,9%)	8 (3,9%)	14 (3,4%)	0,580
Vorhofflimmern	N (%)	3 (1,4%)	18 (8,7%)	21 (5,1%)	0,001
Depression	N (%)	20 (9,6%)	27 (13,0%)	47 (11,3%)	0,271

[1]Transitorische ischämische Attacke oder Apoplex;
N(%)= prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe; N – Anzahl; pAVK – periphere arterielle Verschlusskrankheit;
COPD – chronisch obstruktive Lungenkrankheit;

3.1.3 Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz im Patientenkollektiv

In diesem Abschnitt wurde die Häufigkeit der Zeichen und Symptome einer HFpEF in den zwei Galectin-3-Gruppen über und unter dem Median verglichen. Dabei wurden die Symptome Ödeme, Nykturie, paroxysomale nächtliche Dyspnoe, nächtlicher Husten, Müdigkeit und Leistungsschwäche, sowie die NYHA-Stadien II und III berücksichtigt. Aus den Ergebnissen in Tabelle 5 geht hervor, dass NYHA-Stadien II und III, Nykturie sowie Ödeme häufiger bei Patienten mit erhöhten Galectin-3-Werten über dem Median nachgewiesen wurden. Eine Tendenz konnte man beim nächtlichen Husten sehen, dieser war aber nicht signifikant.

Tabelle 6: Symptome/ Zeichen der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml)

Variable		**Galectin-3 ≤ 12,11 ng/ml**	**Galectin-3 > 12,11 ng/ml**	**Total**	**p-Wert**
Anzahl		**N=208**	**N=207**	**N=415**	
NYHA II[1]	N (%)	188 (90,4%)	169 (81,6%)	357 (86,0%)	0,010
NYHA III[2]	N (%)	20 (9,6%)	38 (18,4%)	58 (14,0%)	0,010
Ödeme	N (%)	68 (32,7%)	96 (46,4%)	164 (39,5%)	0,004
Nykturie	N (%)	159 (76,4%)	175 (84,5%)	334 (80,5%)	0,037
paroxysomale nächtliche Dyspnoe	N (%)	29 (13,9%)	38 (18,4%)	67 (16,1%)	0,222
Nächtlicher Husten	N (%)	24 (11,5%)	37 (17,9%)	61 (14,7%)	0,068
Müdigkeit/ Leistungsschwäche	N (%)	126 (60,6%)	118 (57,0%)	244 (58,8%)	0,460

[1] NYHA II:Belastungsdyspnoe bei alltäglicher Anstrengung; [2]NYHA III:Belastungsdyspnoe bei leichter Anstrengung
N (%)= prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe; N - Anzahl

3.1.4 Medikation

Im Folgenden wurde der Einfluss von Medikamenten, die im Zusammenhang mit Risikofaktoren für Herzinsuffizienz stehen und die auch für die Herzinsuffizienz gegeben wurden, bei den Patienten über und unter dem Galectin-3-Median verglichen. Die Medikamentengruppen ACE-Hemmer, Betablocker, Diuretika, Calcium-Antagonisten, Plättchenhemmer (ASS), Antikoagulanzien, Lipidsenker, Allopurinol und Antidepressiva. Betablocker, Antikoagulanzien, Diuretika und Allopurinol wurden häufiger bei den Patienten, die Galectin-3-Werte über dem Median hatten, eingenommen.

Tabelle 7: Medikation bei HFpEF-Patienten in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml)

Variable		**Galectin-3 ≤ 12,11 ng/ml**	**Galectin-3 > 12,11 ng/ml**	**Total**	**Chi²-Test**
Anzahl		**N=208**	**N=207**	**N=415**	
ACE-hemmer	N (%)	153 (73,6%)	168 (81,2%)	321 (77,3%)	0,064
Betablocker	N (%)	135 (64,9%)	164 (79,2%)	299 (72,0%)	0,001
Diuretika	N (%)	94 (45,2%)	132 (63,8%)	226 (54,5%)	<0,001
Calcium-Antagonisten	N (%)	43 (20,7%)	59 (28,5%)	102 (24,6%)	0,064
Plättchenhemmer (ASS)	N (%)	106 (51,0%)	113 (54,6%)	219 (52,8%)	0,459
Antikoagulantie (Marcumar)	N (%)	18 (8,7%)	39 (18,8%)	57 (13,7%)	0,003
Lipidsenker	N (%)	107 (51,4%)	121 (58,5%)	228 (54,9%)	0,151
Allopurinol	N (%)	13 (6,3%)	26 (12,6%)	39 (9,4%)	0,028
Antidepressiva	N (%)	11 (5,3%)	19 (9,2%)	30 (7,2%)	0,126

N(%) = prozentualer Anteil der jeweiligen Gruppe; N – Anzahl;
ACE-Hemmer – Inhibition des Angiotensin converting Enzyms; ASS – Acetylsalicylsäure;

3.1.5 Echokardiographie

In der Echokardiographie wurden Parameter erhoben, welche die diastolische und systolische Funktion charakterisieren. Trotz eindeutiger echokardiographischer Zeichen der diastolischen Dysfunktion ergaben sich beim Vergleich der beiden Galectin-3-Gruppen nur wenige signifikante Unterschiede. Somit konnte die Patientengruppe über dem Galectin-3-Median im Mitralisdoppler für die a-Welle und den LAVI sowie das Verhältnis E/e‘ medial häufiger dargestellt werden. Die E-Welle im Mitralisdoppler war tendenziell häufiger bei den Patienten, die Galectin-3-Werte über dem Median aufwiesen, war aber nicht signifikant.

Tabelle 8: Echokardiographie in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml)

Variable		Galectin-3 ≤ 12,11 ng/ml	Galectin-3 > 12,11 ng/ml	Total	p-Wert
Anzahl		**N=208**	**N=207**	**N=415**	
LVEF [%]	MW (SD)	67,0 (7,7)	67,8 (7,9)	67,4 (7,8)	0,268
LVD (ED) [mm]	MW (SD)	46,9 (6,5)	46,3 (6,0)	46,6 (6,2)	0,328
LVD (ES) [mm]	MW (SD)	25,4 (7,0)	25,5 (5,9)	25,5 (6,5)	0,776
IV Septum (ED) [mm]	MW (SD)	12,3 (2,1)	12,1 (1,6)	12,2 (1,8)	0,218
Hinterwand (ED) [mm]	MW (SD)	11,6 (1,6)	11,5 (1,5)	11,5 (1,5)	0,656
LVMI (g/m²)	MW (SD)	110,9 (31,1)	106,7 (24,7)	108,8 (28,1)	0,126
LVMI männlich	MW (SD)	120,4 (33,8)	113,4 (27,0)	117,2 (31,0)	0,112
LVMI weiblich	MW (SD)	100,6 (24,1)	101,5 (21,5)	101,1 (22,7)	0,770
LAVI (ml/m²)	MW (SD)	27,1 (7,4)	29,1 (9,3)	28,1 (8,5)	0,022
MD: LA(ES) [mm]	MW (SD)	43,9 (5,7)	44,6 (5,6)	44,3 (5,7)	0,247
MD: E-Welle [cm/s]	MW (SD)	71,4 (17,3)	75,1 (21,4)	73,3 (19,5)	0,053
MD: A-Welle [cm/s]	MW (SD)	82,5 (17,2)	83,1 (18,2)	82,8 (17,7)	0,751
E/A - Verhältnis	MW (SD)	0,9 (0,3)	0,9 (0,3)	0,9 (0,3)	0,569
MD: A-DUR	MW (SD)	150,8 (26,8)	156,5 (36,9)	153,5 (32,1)	0,084
MD: IVRT [ms]	MW (SD)	87,3 (23,5)	89,3 (27,0)	88,3 (25,3)	0,412
MD: Dezelerationszeit [ms]	MW (SD)	245,1 (61,1)	240,6 (63,3)	242,8 (62,2)	0,468
GD: medialer Mitralanulus: e-Welle	MW (SD)	6,0 (1,2)	5,9 (1,4)	5,9 (1,3)	0,426
GD: medialer Mitralanulus: a-Welle	MW (SD)	9,4 (1,7)	9,0 (1,9)	9,2 (1,8)	0,013
E/e‘ medial	MW (SD)	12,3 (3,6)	13,2 (4,4)	12,8 (4,1)	0,023
PVF: Systolisch (cm/s)	MW (SD)	58,3 (11,7)	57,8 (12,5)	58,1 (12,1)	0,655
PVF: Diastolisch (cm/s)	MW (SD)	45,3 (14,3)	47,4 (14,3)	46,3 (14,3)	0,141
PVF: Atrialer Rückfluss (cm/s)	MW (SD)	33,5 (11,2)	32,9 (10,7)	33,2 (11,0)	0,630
PVF: AVA-DUR	MW (SD)	124,6 (28,7)	124,1 (29,5)	124,3 (29,1)	0,871
Vp (cm/s)	MW (SD)	31,3 (9,0)	31,5 (8,9)	31,4 (9,0)	0,868

LVEF – linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVD (ED) – linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVD (ES) - linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; IV Septum (ED) – enddiastolischer Durchmesser des interventrikulären Septums; LVMI – Masseindex des linken Ventrikels; LAVI – linksatrialer Volumenindex; MD – Mitralisdoppler; LA – linkes Atium; E/A- Verhältnis aus früh- und spätdiastolischer Myokardgeschwindigkeit; A-DUR – Dauer der A-Welle; IVRT - isovolumetrische Relaxationszeit; E/e‘ - Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler; GD – Gewebedoppler; PVF – Pulmonalvenöser Fluss; Vp = Transmitral flow propagation velocity;
AVA- DUR- Dauer der Aortenklappenregion;
MW-Mittelwert, SD- Standardabweichung; N - Anzahl

3.1.6 Parameter der Belastbarkeit des Patientenkollektivs

In diesem Teil unserer Untersuchung wird die Belastbarkeit im Rahmen der Spiroergometrie und des Sechs-Minuten-Gehtests in den beiden Patientengruppen verglichen. Zu den Parametern der Spiroergometrie, die sich bei der Gruppe mit den Galectin-3-Werten über dem Median häufiger nachweisen ließen, zählten höherer diastolischer Blutdruck in Ruhe, höhere Belastungsstufe beim Erreichen der anaeroben Schwelle, höhere Werte für VO_2 *Peak*, $ATVO_2$ und niedrigere VE/VCO_2-Slope-Werte. Beim Gehtest bewältigten Patienten mit Galectin-3-Werten über dem Median im Mittel eine weitaus geringere Strecke als Patienten mit Galectin-3-Werten unter dem Median.

Tabelle 9: Parameter der Belastung in Abhängigkeit zu Galectin-3
(p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml)

Variable		Galectin-3 ≤ 12,11 ng/ml	Galectin-3 > 12,11 ng/ml	Total	p-Wert
Anzahl		**N=208**	**N=207**	**N=415**	
maximale Belastungsstufe	MW (SD)	104,2 (29,0)	95,9 (28,9)	100,1 (29,2)	0,004
maximale Belastungsdauer	MW (SD)	571 (175)	510 (170)	541 (175)	<0,001
Blutdruck – systolisch (Ruhe)	MW (SD)	123 (18)	120 (18)	122 (18)	0,160
Blutdruck – systolisch (maximal)	MW (SD)	169 (29)	168 (28)	169 (28)	0,722
Blutdruck - diastolisch (Ruhe)	MW (SD)	81 (12)	77 (12)	79 (12)	0,003
Blutdruck - diastolisch(maximal)	MW (SD)	86 (18)	85 (18)	85 (18)	0,845
Herzfrequenz (Ruhe)	MW (SD)	69,4 (12,6)	69,7 (12,9)	69,6 (12,7)	0,846
Herzfrequenz (maximal)	MW (SD)	117,1 (21,6)	116,1 (20,2)	116,6 (20,9)	0,623
V-E Ruhe (l/min)	MW (SD)	8,3 (2,3)	8,5 (2,5)	8,4 (2,4)	0,305
V-Emax (l/min)	MW (SD)	45,7 (11,8)	45,5 (14,0)	45,6 (12,9)	0,860
VO2 *Peak* (ml/kg/min)	MW (SD)	16,9 (3,2)	15,8 (3,6)	16,3 (3,5)	0,001
Belastungsstufe bei anaerobe Schwelle (W)	MW (SD)	67,7 (25,8)	60,2 (23,7)	64,0 (25,0)	0,002
ATVO2 (ml/kg/min)	MW (SD)	12,1 (3,3)	11,1 (3,1)	11,6 (3,2)	0,002
V-E / VCO2 - Slope	MW (SD)	29,7 (5,3)	31,0 (5,1)	30,3 (5,2)	0,016
Borg-score	MW (SD)	5,5 (4,8)	5,2 (1,9)	5,4 (3,7)	0,511
RQ (Ruhe)	MW (SD)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,540
RQ (maximal)	MW (SD)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	1,1 (0,1)	0,095
RQ (maximal post)	MW (SD)	1,4 (0,2)	1,4 (0,2)	1,4 (0,2)	0,652
Gehtest ja: Gehstrecke (m)	MW (SD)	546 (83)	514 (88)	530 (87)	<0,001
Borg-Skala	MW (SD)	2,9 (1,6)	3,2 (1,7)	3,0 (1,6)	0,115

RQ: respiratorischer Quotient; V-E: Atemminutenvolumen; VO_2 *Peak* – maximale Sauerstoffaufnahme; $ATVO_2$- anaerobe Schwelle; V-E/VCO_2 – Atemäquivalent; RQ – Respiratorischer Quotient; MW – Mittelwert; SD – Standardabweichung; N - Anzahl

3.1.7 Lebensqualität

Der Minnesota-Leben-mit-Herzinsuffizienz-Fragebogen (MLWHFQ), der SF-36-Physische Funktion, der PHQ- Gesundheitsfragebogen und der *Quality-of-Life-Responsibility*-Fragebogen (QoLResp) sind standardisierte Fragebögen, welche die Lebensqualität und die physischen Funktion beschreiben. Es zeigte sich, dass hier vor allem der Fragebogen über die physische Funktion bei der Gruppe mit den Galectin-3-Werten über den Median häufiger schlechtere Ergebnisse aufwies. (s. Tabelle 10).

Tabelle 10: Ergebnisse von Fragebögen zur Lebensqualität und physischen Funktion in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml)

Variable		**Galectin-3 ≤ 12,11 ng/ml**	**Galectin-3 > 12,11 ng/ml**	**Total**	**p-Wert**
Anzahl		**N=208**	**N=207**	**N=415**	
Minnesota-Leben-mit-Herzinsuffizienz-Fragebogen (MLWHFQ)	MW (SD)	20,5 (15,3)	23,1 (15,9)	21,8 (15,7)	0,106
SF-36-Physische Funktion	MW (SD)	65,6 (20,8)	59,7 (23,1)	62,7 (22,2)	0,009
PHQ-Gesundheitsfragebogen	MW (SD)	5,7 (4,1)	5,6 (4,1)	5,6 (4,1)	0,828
***Quality-of-Life-Responsibility*-Fragebogen - QoLResp**	N (%)	193 (92,8%)	190 (91,8%)	383 (92,3%)	0,702

MW =Mittelwert; SD = Standardabweichung; N –Anzahl;

3.1.8 Laborparameter

In Tabelle 11 werden die in der *Baseline* erhobenen Laborparameter in den beiden Galectin-3-Gruppen verglichen. Erhöhter Harnstoff, erniedrigte glomeruläre Filtrationsraten, niedrigere Hämoglobinwerte und das Lipoprotein hoher Dichte (LDL) wurden häufiger in der Gruppe Galectin-3 über dem Median gemessen. Zuletzt wurde NT-proBNP bestimmt, welches höhere Werte bei der Gruppe, die Galectin-3-Werte über den Median gemessen hatte, zeigte. (siehe Tabelle 11)

Tabelle 11: Laborparameter bei der Studie Aldo-DHF in Abhängigkeit zu Galectin-3
(p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml)

Variable		Galectin-3 ≤ 12,11 ng/ml	Galectin-3 > 12,11 ng/ml	Total	p-Wert
		N=208	N=207	N=415	
Natrium (mmol/l)	MW(SD)	140,3 (3,2)	140,4 (2,7)	140,3 (3,0)	0,868
Kalium (mmol/l)	MW (SD)	4,2 (,4)	4,2 (,4)	4,2 (,4)	0,505
Cholesterin (mg/dl)	MW (SD)	196,0 (41,8)	193,5 (46,4)	194,7 (44,1)	0,564
HDL (mg/dl)	MW (SD)	59,4 (16,2)	55,5 (14,3)	57,5 (15,4)	0,011
Hb [g/dl]	MW (SD)	14,0 (1,1)	13,7 (1,3)	13,8 (1,2)	0,012
eGFR (ml/ min)	MW (SD)	84,7 (17,2)	72,5 (18,2)	78,7 (18,7)	<0,001
Harnstoff (mg/ml)	MW (SD)	5,8 (1,5)	6,5 (1,6)	6,1 (1,6)	<0,001
NT-proBNP (pg/ml)	Median (IQR)	140 (75-225)	192 (93-377)	159 (84-299)	<0,001

N – Anzahl; MW- Mittelwert; SD -Standardabweichung; IQR -Interquartilabstand; HDL – High density Lipoprotein; Hb – Hämoglobin; eGFR – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate;NT-proBNP – N-terminales pro *brain natriuetic peptid*

3.2 Bivariate und multipel adjustierte Korrelationen zwischen Galectin-3 oder NT-proBNP und primären und sekundären Endpunkten der Aldo-DHF-Studie

In den folgenden Korrelationen wurden Galectin-3-Werte mit den funktionellen Parametern und den Echokardiographieparametern (siehe Tabelle 12), die bei Aldo-DHF die primären und sekundären Endpunkte darstellen, analysiert. Dabei wurden drei Modelle entworfen, um eine unabhängige Verknüpfung von Galectin-3 und funktionellen und echokardiographischen Parametern zu überprüfen. Es wurden Parameter gewählt, die auf Galectin-3 Einfluss haben können. Das Modell 1 beinhaltet die Interventionsgruppe allein mit Galectin-3. Im Modell 2 wurden zusätzlich Alter und Geschlecht berücksichtigt. Im Modell 3 wurden zu den oberen Variablen Vorhofflimmern, mittlerer arterieller Blutdruck, geschätzte GFR (eGFR) und Hä-

moglobin aufgenommen. Zuerst wurden die primären sowie die sekundären Endpunkte der Aldo-DHF-Studie mit Galectin-3 im gesamten Patientenkollektiv verglichen. Auch nach Adjustierung korrelierten die funktionellen Parameter (VO_2 *Peak*, Sechs-Minuten-Gehtest-Strecke und SF-36-Fragebogen) mit erhöhten Galectin-3-Werten. Die echokardiographischen Parameter hingegen verloren ihre Signifikanz, je mehr Variablen einberechnet wurden.

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Galectin-3 bei *Baseline* und funktionellen sowie echokardiographischen Parametern im gesamten Patientenkollektiv

	Modell 1	p-Wert	Modell 2	p-Wert	Modell 3	p-Wert
VO_2 *Peak* (mL/min/kg)	-0.164 [-0.250;-0.078]	<0.001	-0.098 [-0.183;-0.014]	0.023	-0.118 [-0.219;-0.018]	0.021
Sechs-Minuten-Gehtest-Strecke (m)	-5.92 [-8.05;-3.80]	<0.001	-3.95 [-6.05;-1.85]	<0.001	-3.87 [-6.31;-1.43]	0.002
SF-36 Fragebogen zur physischen Funktion Skala	-1.40 [-1.95;-0.838]	<0.001	-1.29 [-1.86;-0.719]	<0.001	-1.17 [-1.86;-0.482]	0.001
NYHA-Klasse	+0.016 [0.007;0.025]	<0.001	+0.012 [0.003;0.021]	0.009	+0.014 [0.004;0.024]	0.007
LVEF (%)	+0.147 [-0.049;0.343]	0.142	+0.079 [-0.124;0.282]	0.445	+0.139 [-0.107;0.386]	0.268
E/e' (medial)	+0.130 [0.029;0.232]	0.012	+0.067 [-0.036;0.171]	0.203	+0.027 [-0.091;0.145]	0.653
LAVI (mL/m^2)	+0.313 [0.102;0.524]	0.004	+0.232 [0.019;0.444]	0.033	+0.148 [-0.078;0.375]	0.199
LVMI (g/m^2)	-0.465 [-1.17;0.244]	0.198	-0.539 [-1.24;0.164]	0.133	-0.543 [-1.39;0.306]	0.209

B ist der Koeffizient der Kovarianzanalyse mit Konfidenzintervall von 95%
Model1: Galectin-3
Model2: Galectin-3 adjustiert für Geschlecht und Alter.
Model3: Galectin-3 adjustiert für Geschlecht, Alter, Vorhofflimmern, Blutdruck (mittlerer arterieller Druck), eGFR (mL/min/1.73m2), Hämoglobin (g/dl)
LAVI - Volumenindex des linken Atriums; LVMI - Masseindex des linken Ventrikels; LVEF - Ejektionsfraktion des linken Ventrikels, VO_2 *Peak* – maximale Sauerstoffaufnahme; E/e‘ - Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler;

In Tabelle 13 wurden die gleichen primären und sekundären Endpunkte nun aber mit NT-proBNP in Zusammenhang gebracht. Dabei ergab sich, dass NT-proBNP signifikant mit den echokardiographischen Parametern korreliert –unabhängig von den Variablen der drei Modelle. Die funktionellen Parameter haben nur einen Zusammenhang im ersten Modell bei der Kenngröße VO_2 *Peak*, die sich aber bei den Berechnungen der weiteren Variablen verliert.

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen NT-proBNP bei *Baseline* und funktionellen sowie echokardiographischen Parametern im gesamten Patientenkollektiv

	Modell 1	p-Wert	Modell 2	p-Wert	Modell 3	p-Wert
VO_2 *Peak* (mL/min/kg)	-0.002 [-0.003; 0.000]	0.005	-0.001 [-0.002; 0.000]	0.056	-0.001 [-0.002; 0.001]	0.381
Sechs-Minuten-Gehtest-Strecke (m)	-0.023 [-0.049; 0.002]	0.073	-0.001 [-0.026; 0.024]	0.933	+0.008 [-0.024; 0.039]	0.636
SF-36 Fragebogen zur physischen Funktion Skala	-0.007 [-0.014; 0.000]	0.057	-0.006 [-0.013; 0.001]	0.117	+0.000 [-0.008; 0.009]	0.959
NYHA-Klasse	+0.000 [0.000; 0.000]	0.913	+0.000 [0.000; 0.000]	0.313	+0.000 [0.000; 0.000]	0.205
LVEF (%)	-0.001 [-0.003; 0.002]	0.584	-0.001 [-0.004; 0.001]	0.261	-0.002 [-0.006; 0.001]	0.123
E/e' (medial)	+0.003 [0.002; 0.005]	<0.001	+0.003 [0.002; 0.004]	<0.001	+0.005 [0.003; 0.006]	<0.001
LAVI (mL/m^2)	+0.013 [0.011; 0.015]	<0.001	+0.012 [0.010; 0.015]	<0.001	+0.010 [0.007; 0.012]	<0.001
LVMI (g/m^2)	+0.010 [0.002; 0.019]	0.020	+0.008 [-0.001; 0.017]	0.074	+0.015 [0.004; 0.026]	0.009

B ist der Koeffizient der Kovarianzanalyse mit Konfidenzintervall von 95%
Model1: NT-proBNP
Model2: NT-proBNP adjustiert für Geschlecht und Alter.
Model3: NT-proBNP adjustiert für Geschlecht, Alter, Vorhofflimmern, Blutdruck (mittlerer arterieller Druck), eGFR (mL/min/1.73m2), Hämoglobin (g/dl)
LAVI - Volumenindex des linken Atriums; LVMI -Masseindex des linken Ventrikels; LVEF -Ejektionsfraktion des linken Ventrikels, VO_2 *Peak* – maximale Sauerstoffaufnahme; E/e‘ - Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler

3.3 Galectin-3 im Verlauf eines Jahres bei HFpEF

Im Folgenden wird der Verlauf von Galectin-3 im Beobachtungszeitraum von einem Jahr dargestellt. Galectin-3-Werte wurden nach einem halben Jahr und einem Jahr nach der *Baseline*-Visite gemessen. Da nicht alle Patienten die Studie beendeten, werden in den folgenden Untersuchungen nur 377 Patienten berücksichtigt (s. Abb.6). Dabei stellte sich heraus, dass sowohl die Patienten, die mit Aldosteron-Antagonisten behandelt wurden, als auch die Placebogruppe einen signifikanten Anstieg von Galectin-3 während diesem Studienjahr erfuhren (s. Abb.7). In Abbildung 8 zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

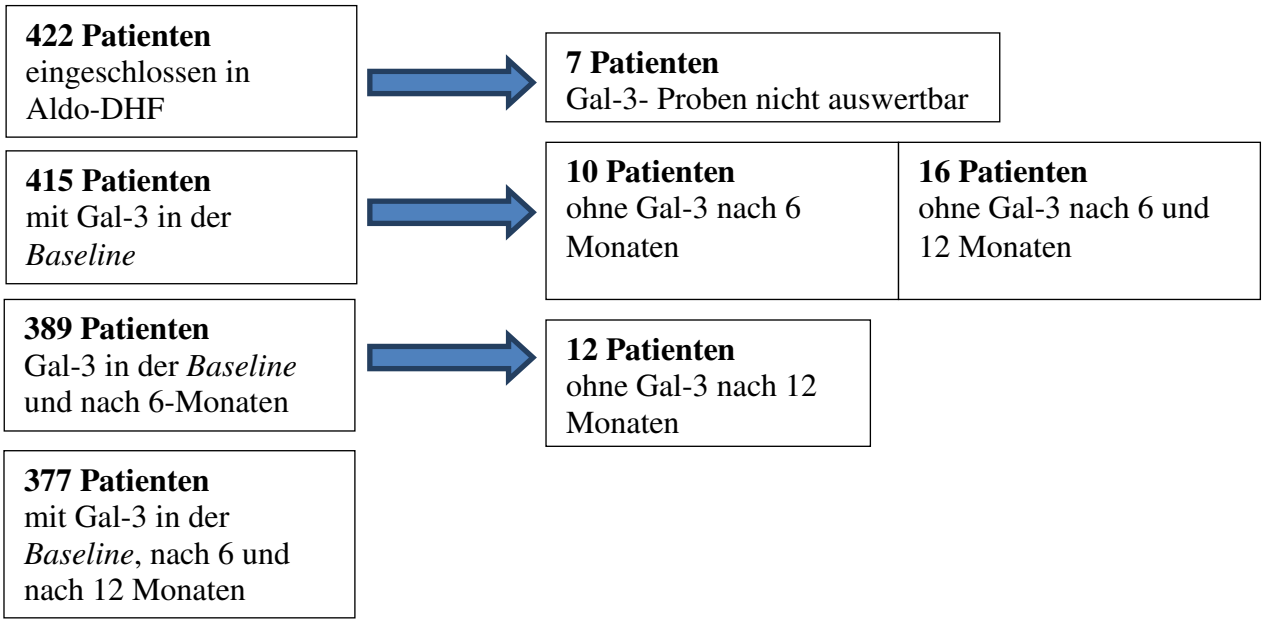

Abbildung 4: Galectin-3-Proben bei Aldo-DHF

Gal-3 – Galectin-3

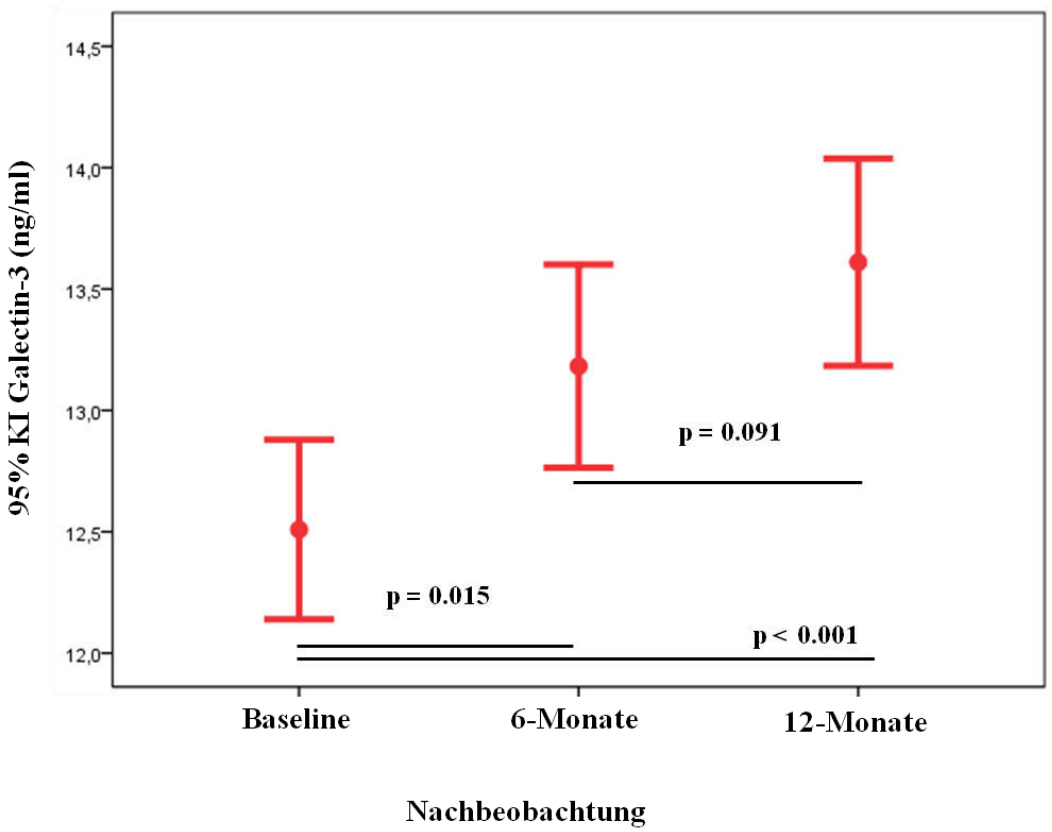

Abbildung 5: Galectin-3-Werte im Verlauf von 12 Monaten

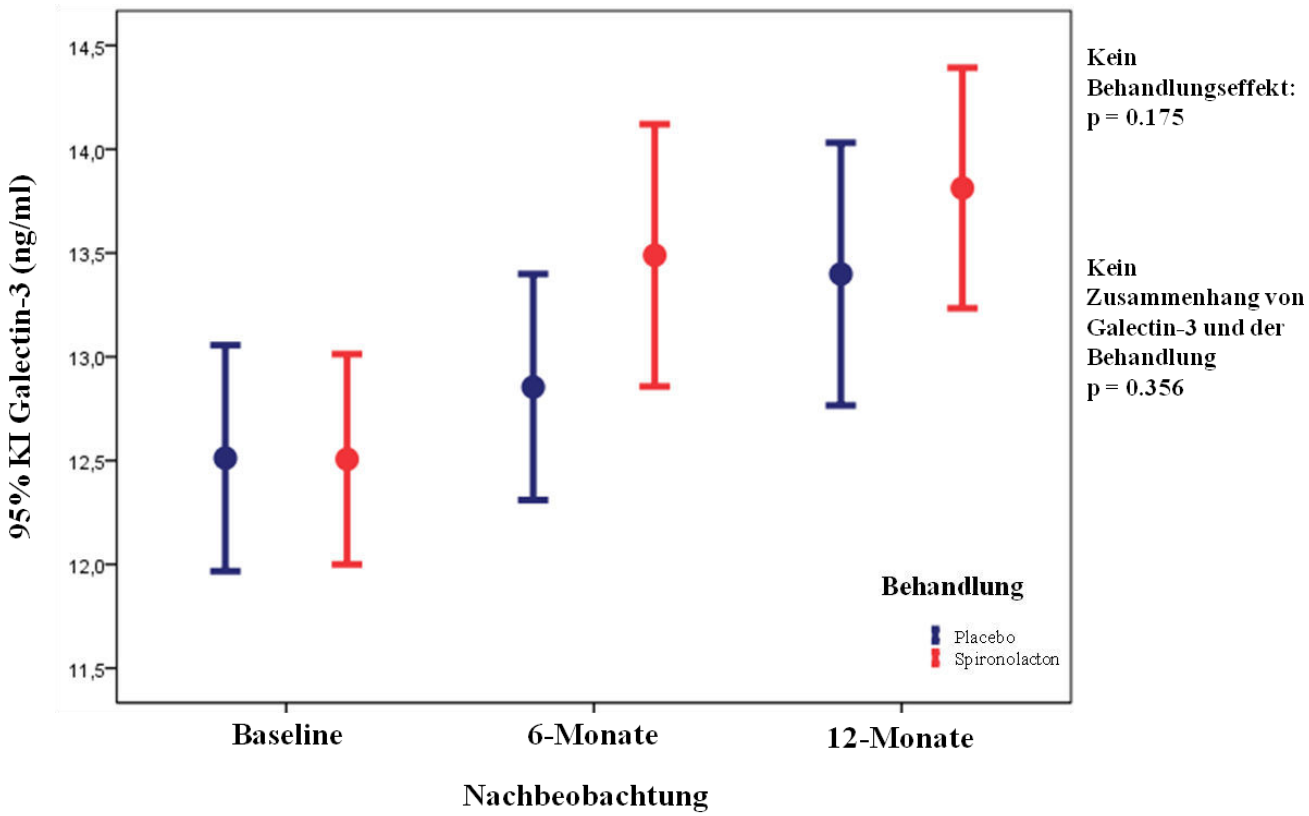

Abbildung 6: Darstellung des Zusammenhanges von Galectin-3 und der Behandlung mit Spironolacton im Verlauf von 12 Monaten

3.4 Zusammenhang von Galectin-3 bei *Baseline* und dem Therapieeffekt von Spironolacton vs. Placebo in Aldo-DHF

Nachfolgend wurde der Zusammenhang von Galectin-3 und dem Therapieeffekt der Aldosteron-Antagonisten in der Studie Aldo-DHF getestet. Durch die Spironolacton-Therapie wurde die Strecke des Sechs-Minuten-Gehtests leicht reduziert, die echokardiographischen Parameter (LVMI und LVEF) verbessert und E/e‘ gesenkt. Die neuroendokrine Aktivierung- präsentiert durch NT-proBNP - konnte in der Hauptstudie ebenso gesenkt werden. Die statistische Aufarbeitung in Tabelle 14 zeigt, dass die *Baseline*-Galectin-3-Werte nicht prädiktiv für das Erreichen der Endpunkte innerhalb der Studie sind. So konnte keine Interaktion zwischen dem *Baseline*- Galectin-3 und den Parametern des Sechs-Minuten-Gehtests, der LVEF, des E/e‘ oder des NT-proBNPs sich darstellen. Die Unabhängigkeit von Alter, Geschlecht, Vorhofflimmern, Hämoglobin und der eGFR konnte durch die Adjustierung von Modell 2 und Modell 3 nachgewiesen werden.

Tabelle 14: Zusammenhang von Galectin-3 bei *Baseline* und dem Verlauf von echokardiographischen sowie funktionellen Parameter unter Therapie in Aldo-DHF

	Modell 1	p-Wert	Modell 2	p-Wert	Modell 3	p-Wert
VO_2 *Peak* (mL/min/kg)	+0.1 [-0.6;0.8]	0.702	+0.2 [-0.5;0.9]	0.656	+0.1 [-0.6;0.8]	0.697
Sechs-Minuten-Gehtest (m)	-16.6 [-29.1;-4.2]	0.009	-16.5 [-28.9;-4.1]	0.009	-16.8 [-29.3;-4.4]	0.008
SF-36 Fragebogen zur Physischen Funktion Skala	+1.2 [-2.1;4.5]	0.472	+1.2 [-2.1;4.5]	0.477	+1.2 [-2.1;4.5]	0.488
NYHA-Klasse	+0.0 [0.0;0.1]	0.486	+0.0 [0.0;0.1]	0.501	+0.0 [0.0;0.1]	0.596
LV EF – (%)	+1.8 [0.3;3.3]	0.022	+1.7 [0.2;3.2]	0.027	+1.6 [0.1;3.1]	0.040
E/e' (medial)	-1.4 [-2.0;-0.9]	<0.001	-1.5 [-2.0;-0.9]	<0.001	-1.4 [-2.0;-0.99]	<0.001
LAVI – (mL/m^2)	-0.3 [-1.4;0.8]	0.602	-0.3 [-1.4;0.9]	0.664	-0.3 [-1.4;0.8]	0.567
LVMI – (g/m^2)	-6.1 [-10.5;-1.6]	0.008	-5.8 [-10.2;-1.4]	0.010	-5.9 [-10.4;-1.4]	0.010
NT-proBNP – (ng/ml) Geometrisches Mittel	+0.86 [0.75;0.98]	0.023	+0.86 [0.75;0.98]	0.022	+0.86 [0.76;0.98]	0.028

B ist der Koeffizient der Kovarianzanalyse mit Konfidenzintervall von 95%
Model1: log_2- Galectin-3
Model2: log_2- Galectin-3 adjustiert für Geschlecht und Alter.
Model3: log_2- Galectin-3 adjustiert für Geschlecht, Alter, Vorhofflimmern, Blutdruck (mittlerer arterieller Druck), eGFR (mL/min/1.73m2), Hämoglobin (g/dl)
LAVI -Volumenindex des linken Atriums; LVMI -Masseindex des linken Ventrikels; LVEF -Ejektionsfraktion des linken Ventrikels; VO_2 *Peak* – maximale Sauerstoffaufnahme; E/e‘ - Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler, NT-proBNP – N-terminales pro *brain natriuetic peptide*

3.5 Zusammenhang von NT-proBNP bei *Baseline* und dem Therapieeffekt von Spironolacton vs. Placebo in Aldo-DHF

In dieser Korrelationsberechnung wurden die NT-proBNP-Werte bei *Baseline* mit den primären und sekundären Endpunkten analysiert. Die drei Modelle der vorherigen Untersuchungen wurden unverändert übernommen. Die Ergebnisse deckten sich mit denen in 3.2.2. Ebenfalls beeinflusste NT-proBNP nicht die Therapieeffekte von Spironolacton – eine Verbesserung der Parameter E/e‘, LVMI, LVEF und eine Verkürzung der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest. Weiterhin zeigte sich eine Unabhängigkeit von Alter und Geschlecht sowie Vorhofflimmern, Blutdruck. Hämoglobin und der geschätzten eGFR.

Die LVEF wurde von den Parametern NT-proBNP und Spironolacton statistisch abgeschwächt und verlor seine Signifikanz nur leicht bei der Adjustierung, womit auch kein Einfluss durch NT-proBNP sichtbar wurde.

Auch hier wurde der Biomarker NT-proBNP logarithmiert in die Berechnung einbezogen.

Tabelle 15: Zusammenhang des NT-proBNPs bei *Baseline* und dem Verlauf von echokardiographischen sowie funktionellen Parametern unter Therapie in Aldo-DHF

	Modell 1	p-Wert	Modell 2	p-Wert	Modell 3	p-Wert
VO_2 *Peak* (mL/min/kg)	+0.1 [-0.7;0.8]	0.846	+0.1 [-0.6;0.8]	0.781	+0.1 [-0.6;0.8]	0.798
Sechs-Minuten-Gehtest (m)	-17.7 [-30.4;-5.1]	0.006	-17.6 [-30.2;-4.9]	0.007	-17.7 [-30.3;-5.1]	0.006
SF-36 Fragebogen zur physischen Funktion Skala	+0.2 [-3.1;3.5]	0.909	+0.2 [-3.1;3.5]	0.914	+0.4 [-2.9;3.7]	0.813
NYHA Klasse	+0.0 [0.0;0.1]	0.579	+0.0 [0.0;0.1]	0.601	+0.0 [0.0;0.1]	0.586
LVEF (%)	+1.5 [0.0;3.1]	0.050	+1.5 [-0.1;3.0]	0.059	+1.4 [-0.1;3.0]	0.070
E/e' (medial)	-1.5 [-2.1;-0.9]	<0.001	-1.5 [-2.1;-0.9]	<0.001	-1.5 [-2.0;-0.9]	<0.001
LAVI (mL/m^2)	-0.6 [-1.8;0.5]	0.266	-0.6 [-1.7;0.5]	0.310	-0.6 [-1.7;0.5]	0.305
LVMI (g/m^2)	-6.4 [-11.0;-1.8]	0.007	-6.1 [-10.6;-1.5]	0.009	-6.1 [-10.7;-1.5]	0.009
Galectin-3 (ng/ml)	+0.1 [-0.5;0.7]	0.681	+0.1 [-0.5;0.7]	0.695	+0.2 [-0.5;0.8]	0.604
Galectin-3 (ng/ml) Geometrisches Mittel	+1.01 [0.97;1.05]	0.616	+1.01 [0.97;1.05]	0.627	+1.01 [0.97;1.05]	0.544

B ist der Koeffizient der Kovarianzanalyse mit Konfidenzintervall von 95%
Model1: log_2 -NT-proBNP
Model2: log_2 -NT-proBNP adjustiert mit Geschlecht und Alter..
Model3: log_2 -NT-proBNP adjustiert mit Geschlecht, Alter, Vorhofflimmern, Blutdruck (mittlerer arterieller Druck), eGFR (mL/min/1.73m2), Hämoglobin (g/dl)
LAVI -Volumenindex des linken Atriums; LVMI -Masseindex des linken Ventrikels; LVEF -Ejektionsfraktion des linken Ventrikels; VO_2 *Peak* – maximale Sauerstoffaufnahme; E/e‘ - Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler

3.6 Zusammenhang zwischen der Änderung der Galectin-3-Werte oder der NT-proBNP-Werte innerhalb eines Jahres und den primären und sekundären Endpunkten

In der Tabelle 16 ist der Einfluss der Änderungen von Galectin-3 auf primäre und sekundäre Endpunkte der Aldo-DHF- Studie dargestellt. Die Änderung des Galectin-3 über 12 Monate war nicht mit einer durch Spironolacton induzierten Änderung primärer und sekundärer Endpunkte assoziiert.

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen der Änderung des Galectin-3 und dem Erreichen der primären und sekundären Endpunkte nach 12 Monaten

	Modell 1	p-Wert	Modell 2	p-Wert	Modell 3	p-Wert
VO_2 *Peak* (mL/min/kg)	+0.2 [-0.5;0.9]	0.536	+0.2 [-0.5;1.0]	0.521	+0.2 [-0.5;0.9]	0.596
Sechs-Minuten-Gehtest (m)	-15.6 [-28.2;-3.1]	0.015	-15.8 [-28.3;-3.2]	0.014	-16.1 [-28.7;-3.4]	0.013
SF-36 Fragebogen zur physischen Funktion Skala	+1.9 [-1.5;5.4]	0.269	+1.9 [-1.6;5.3]	0.286	+1.9 [-1.6;5.3]	0.283
NYHA-Klasse	+0.0 [-0.1;0.1]	0.961	+0.0 [-0.1;0.1]	0.892	+0.0 [-0.1;0.1]	0.972
LV EF (%)	+2.2 [0.4;4.1]	0.018	+2.2 [0.4;4.1]	0.018	+2.2 [0.3;4.0]	0.025
E/e' (medial)	-1.5 [-2.1;-1.0]	<0.001	-1.5 [-2.1;-1.0]	<0.001	-1.5 [-2.1;-0.9]	<0.001
LAVI (mL/m^2)	-0.4 [-1.7;0.9]	0.542	-0.4 [-1.6;0.9]	0.569	-0.5 [-1.7;0.8]	0.466
LVMI (g/m^2)	-5.1 [-10.2;0.0]	0.050	-5.0 [-10.1;0.1]	0.053	-5.0 [-10.2;0.2]	0.057
NT-proBNP – (ng/ml) Geometrisches Mittel	+0.86 [0.75;0.99]	0.032	+0.86 [0.75;0.99]	0.030	+0.87 [0.75;0.99]	0.039

B ist der Koeffizient der Kovarianzanalyse mit Konfidenzintervall von 95%
Model1: Interventionsgruppe mit Galectin-3
Model2: Interventionsgruppe mit Galectin-3 adjustiert mit Geschlecht und Alter.
Model3: Interventionsgruppe mit Galectin-3 adjustiert mit Geschlecht, Alter, Vorhofflimmern, Blutdruck (mittlerer arterieller Druck), eGFR (mL/min/1.73m2), Hämoglobin (g/dl)
LAVI -Volumenindex des linken Atriums; LVMI -Masseindex des linken Ventrikels; LVEF -Ejektionsfraktion des linken Ventrikels; VO_2 *Peak* – maximale Sauerstoffaufnahme; E/e‘ - Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler; NT-proBNP – N-terminales pro *brain natriuetic peptide*

In Tabelle 18 wird der Einfluss der Änderung von NT-proBNP-Werte in Bezug auf das Erreichen der primären und sekundären Endpunkte gestellt. Auch hier bleiben der primäre Endpunkt E/e‘ und der sekundäre Endpunkt, die Gehstrecke des Sechs-Minuten-Gehtestes signifikant über alle drei Adjustierungsmodelle. Somit ergibt sich wiederum kein Einfluss durch die Änderung von Galectin-3 innerhalb von 12 Monaten auf die primären und sekundären Endpunkte der Studie.

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen der Änderung der NT-proBNP-Werte und dem Erreichen der primären und sekundären Endpunkte nach 12 Monaten

	Modell 1	**p-Wert**	**Modell 2**	**p-Wert**	**Modell 3**	**p-Wert**
VO_2 *Peak* (mL/min/kg)	+0.1 [-0.7;0.8]	0.831	+0.1 [-0.7;0.8]	0.822	+0.1 [-0.7;0.8]	0.843
$ATVO_2$	-0.9 [-5.7;3.8]	0.700	-0.8 [-5.5;4.0]	0.747	-0.9 [-5.7;3.9]	0.707
Sechs-Minuten-Gehtest (m)	-17.8 [-30.7;-5.0]	0.007	-17.9 [-30.7;-5.0]	0.007	-17.8 [-30.7;-4.9]	0.007
SF-36 Fragebogen zur physischen Funktion Skala	+0.7 [-2.8;4.1]	0.696	+0.6 [-2.8;4.1]	0.718	+1.0 [-2.5;4.4]	0.573
NYHA-Klasse	+0.0 [-0.1;0.1]	0.824	+0.0 [-0.1;0.1]	0.755	+0.0 [-0.1;0.1]	0.798
LV EF (%)	+1.9 [0.0;3.8]	0.051	+1.9 [0.0;3.8]	0.050	+1.8 [-0.1;3.7]	0.060
E/e' (medial)	-1.5 [-2.1;-0.9]	<0.001	-1.5 [-2.1;-0.9]	<0.001	-1.4 [-2.0;-0.8]	<0.001
LAVI (mL/m^2)	-0.5 [-1.8;0.7]	0.399	-0.5 [-1.7;0.7]	0.423	-0.5 [-1.7;0.7]	0.439
LVMI (g/m^2)	-5.4 [-10.7;-0.1]	0.046	-5.3 [-10.6;0.0]	0.050	-5.3 [-10.7;0.1]	0.053
Galectin-3 (ng/ml)	+0.1 [-0.6;0.7]	0.825	+0.1 [-0.6;0.7]	0.842	+0.1 [-0.5;0.8]	0.691
Galectin-3 (ng/ml) Geometrisches Mittel	+1.00 [0.96;1.05]	0.881	+1.00 [0.96;1.05]	0.894	+1.01 [0.96;1.05]	0.743

B ist der Koeffizient der Kovarianzanalyse mit Konfidenzintervall von 95%
Model1: Interventionsgruppe mit Galectin-3.
Model2: Interventionsgruppe mit Galectin-3 adjustiert mit Geschlecht und Alter.
Model3: Interventionsgruppe mit Galectin-3 adjustiert mit Geschlecht, Alter, Vorhofflimmern, Blutdruck (mittlerer arterieller Druck), eGFR (mL/min/1.73m2), Hämoglobin (g/dl)
LAVI -Volumenindex des linken Atriums; LVMI -Masseindex des linken Ventrikels; LVEF -Ejektionsfraktion des linken Ventrikels; VO_2 *Peak* – maximale Sauerstoffaufnahme; $ATVO_2$ – anaerobe Schwelle; E/e‘ - Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler

3.7 Subgruppenanalyse

Folgende Subgruppen wurden für den Einfluss von Galectin-3 auf das Erreichen der primären Endpunkte untersucht:

- Alter über/unter 67 Lebensjahre,
- Diastolische Dysfunktion I° oder II-IV°,
- eGFR größer/ kleiner 73 ml/min/1.73 m² KOF
- Herzfrequenz von mehr oder weniger als 63 Schlägen/min
- NT-proBNP-Wert ober- oder unterhalb von 159 ng/ml
- Weibliches oder männliches Geschlecht

Galectin-3 bei *Baseline* wurde in die Gruppen über und unter dem Median von 12,11 ng/ml wie in 3.1 dichotomisiert. Wie in Abb. 9 und 10 sichtbar, interagiert Galectin-3 bei *Baseline* nicht mit dem Behandlungseffekt von Spironolacton auf die primären Endpunkte (E/e‘ und VO_2 *Peak*) in den einzelnen Subgruppen. Ein gesenktes E/e‘ oder ein unverändertes VO_2 *Peak* konnten in keiner der Subgruppen eine Assoziation mit einem Galectin-3 über oder unter dem Median aufweisen.

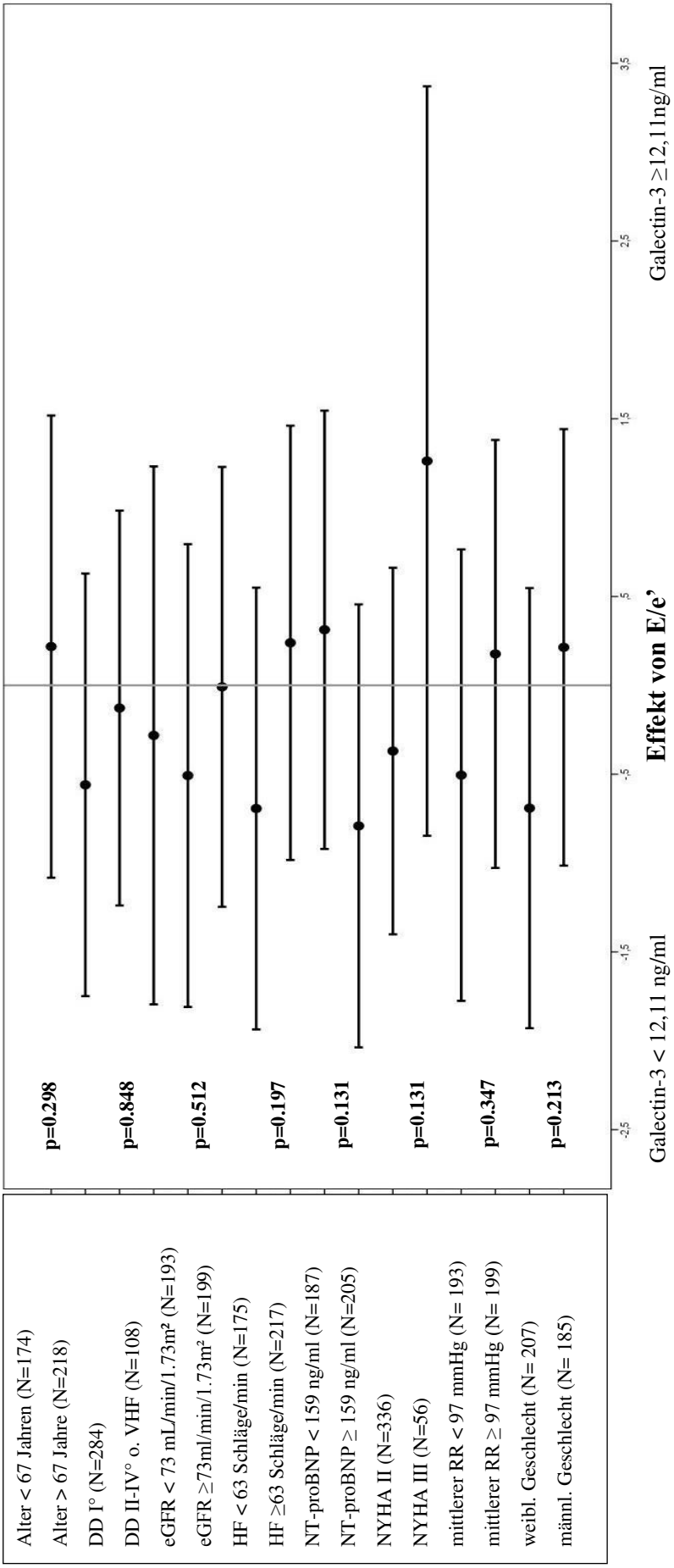

Abbildung 7: Galectin-3-Werte und der Behandlungseffekt auf E/e' unter Einbeziehung von Subgruppen im Interaktionstest
DD –diastolische Dysfunktion, eGFR – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HF – Herzfrequenz; NT-proBNP – N-terminales pro-*brain natriuretic peptide*; NYHA – Belastungsdyspnoe nach *New York Heart Association*; RR – Blutdruck; N - Anzahl

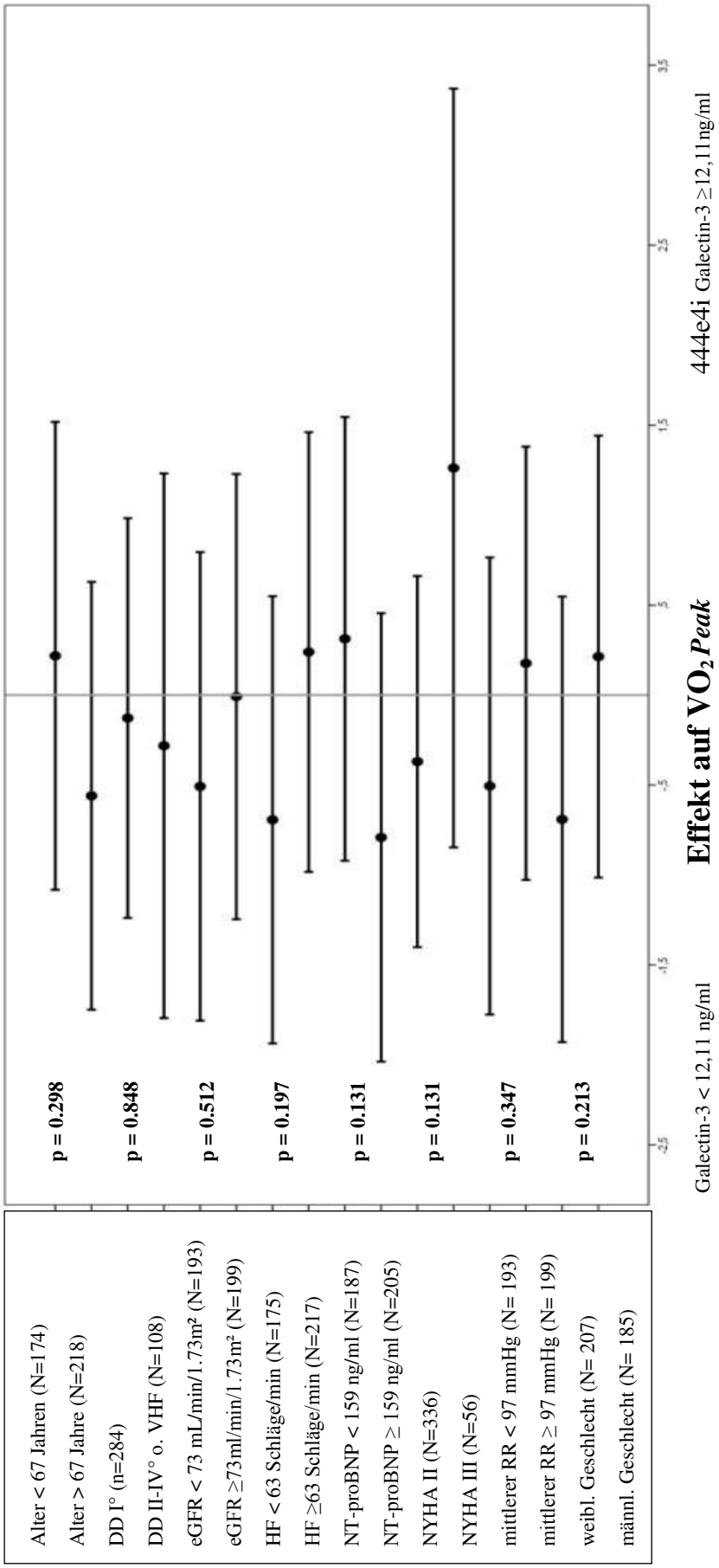

Abbildung 8: Galectin-3-Werte und der Behandlungseffekt auf VO_2 *Peak* unter Einbeziehung von Subgruppen im Interaktionstest
DD – diastolische Dysfunktion, eGFR – geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HF – Herzfrequenz; NT-proBNP – N-terminales pro – *brain natriuretic peptide*; NYHA – Belastungsdyspnoe nach *New York Heart Association*; RR – Blutdruck; N - Anzahl

3.8 Galectin-3 und prognostische Aussichten für die HFpEF in der Studie Aldo-DHF

Ein Patient der Spironolacton-Gruppe verstarb. 110 Patienten wurden während der zwölfmonatigen Studie hospitalisiert. Davon befanden sich 60 Patienten in der Spironolacton-Gruppe, 50 Patienten in der Placebo-Gruppe. Eine kardiale Ursache wurde bei all diesen Patienten in 36 Fällen nachgewiesen – 21 in der Spironolacton-Gruppe, 15 in der Placebo-Gruppe. Galectin-3 zum Zeitpunkt der *Baseline* kann die Gesamtmortalität oder die Hospitalisierungsrate innerhalb von 12 Monaten nach Adjustierung der Behandlungsgruppe ($p = 0.259$) nicht prognostizieren (Abb. 9).

Stieg Galectin-3 entweder zum Zeitpunkt 6 Monate oder 12 Monate nach Randomisierung, zeigte sich eine Assoziation: Ein Anstieg von Galectin-3 im Beobachtungszeitraum ging mit einer Zunahme des kombinierten Endpunktes Tod/ Hospitalisierung einher (Abb. 10) Diese Aussage blieb, auch nach Adjustierung mit der Behandlungsgruppe, dem Geschlecht, dem Alter, Vorhofflimmern, dem mittleren arteriellen Druck, der eGFR ($mL/min/1.73m^2$) oder des Hämoglobins (g/dl), konstant (Tabelle 10).

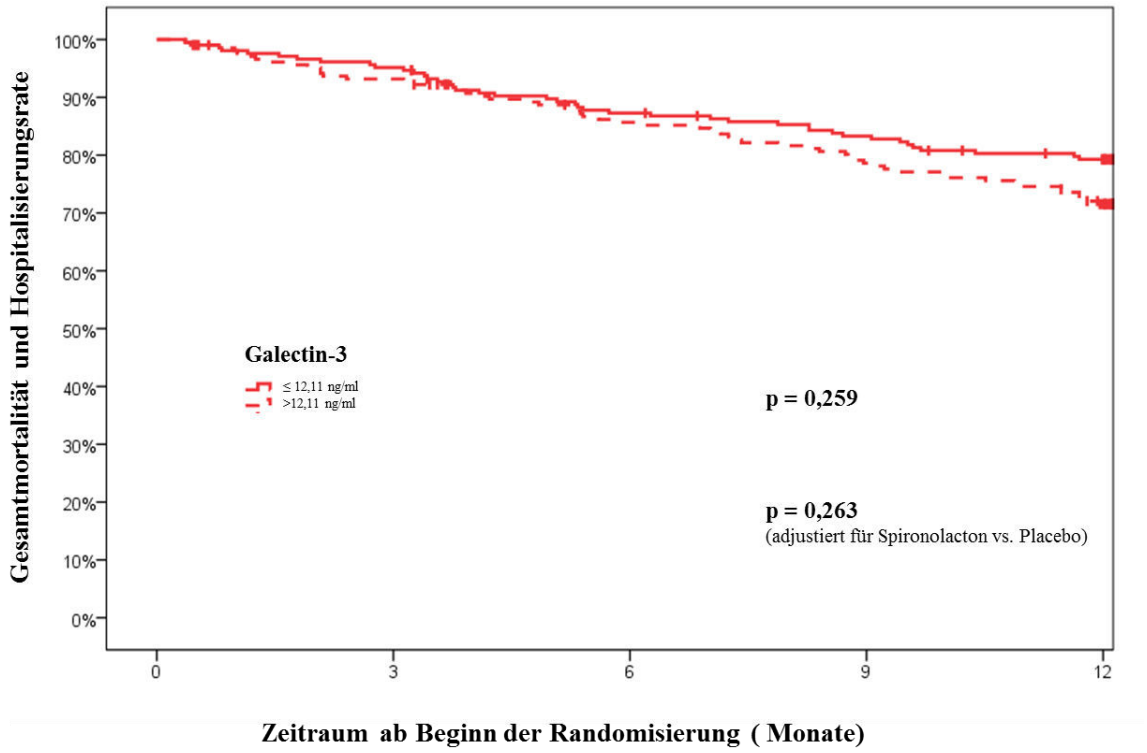

Abbildung 9: Galectin-3 bei Baseline im Bezug auf den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate

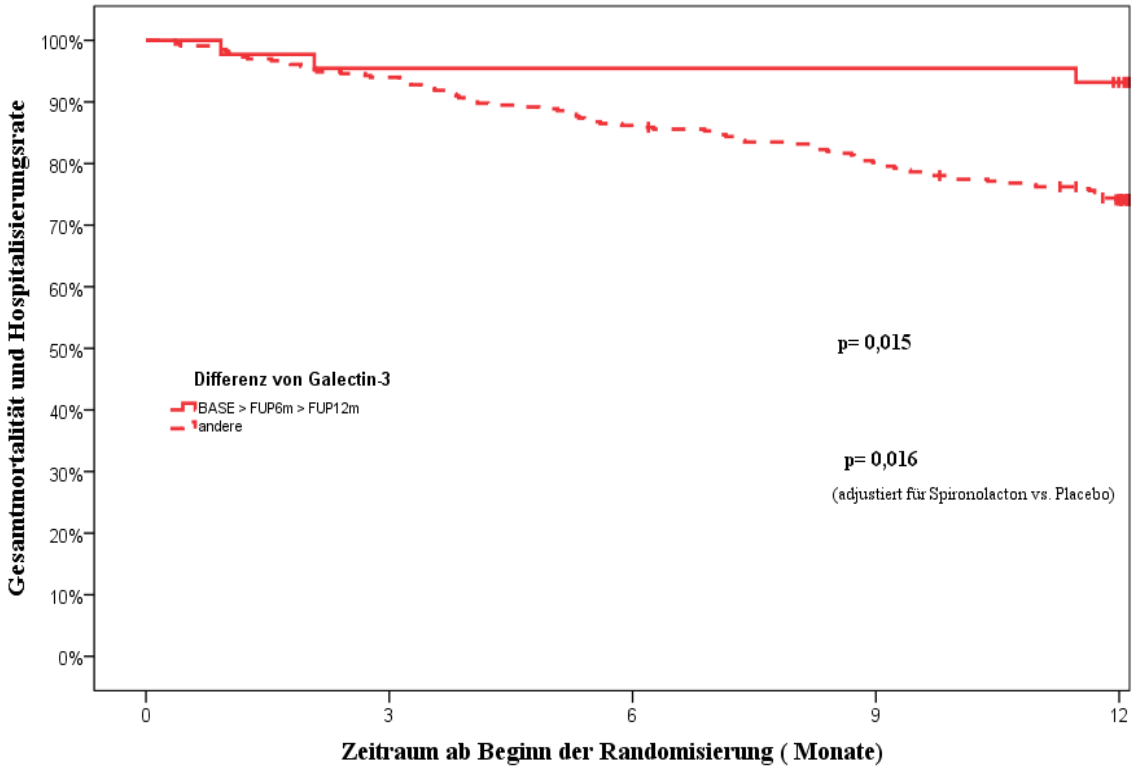

Abbildung 10: Differenz von Galectin-3 zum Zeitpunkt 0 und 12 Monate im Bezug auf den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate

Tabelle 18: Galectin-3 und der kombinierte Endpunkt Gesamtmortalität /Hospitalisierungsrate

HR (95% KI)	Modell 1*	P-Wert	Modell 2†	P-Wert	Modell 3‡	P-Wert
Galectin-3 Median (12.11 ng/mL)	1.242 [0.852,1.811]	0.259	1.197 [0.812,1.767]	0.364	1.170 [0.773,1.772]	0.457
Galectin-3 Median (12.11 ng/mL) bei der Behandlungsgruppe§	1.240 [0.851,1.808]	0.263	1.196 [0.811,1.764]	0.367	1.170 [0.773,1.772]	0.457
Galectin-3 Median (12.11 ng/mL) adjustiert mit NT-proBNP¶	1.126 [0.755,1.680]	0.561	1.111 [0.740,1.669]	0.611	1.104 [0.721,1.689]	0.650
Galectin-3-Anstieg (zum Zeitpunkt 6 oder 12 Monate)	3.475 [1.277,9.451]	0.015	3.480 [1.277,9.484]	0.015	3.319 [1.214,9.073]	0.019
Galectin-3-Anstieg zum Zeitpunkt 6 oder 12 Monate bei der Behandlungsgrup-	3.445 [1.277,9.451]	0.015	3.480 [1.277,9.484]	0.01	3.319 [1.214,9.073]	0.019
Galectin-3 -Anstieg (zum Zeitpunkt 6 und 12 Monate) adjustiert mit NT-	3.304 [1.214,8.996]	0.019	3.291 [1.206,8.975]	0.02	3.127 [1.144,8.549]	0.026

*Modell 1: Gruppe der Biomarker allein
†Modell 2: Galectin-3 adjustiert mit Alter und Geschlecht
‡Modell 3: Galectin-3 adjustiert mit Geschlecht, Alter, Vorhofflimmern, Blutdruck (mittlerer arterieller Druck), eGFR (mL/min/1.73m2), Hämoglobin (g/dl)
§Jedes Modell ist zusätzlich noch zur Behandlungsgruppe adjustiert
¶Jedes Modell ist noch für $\log_2$-NT-proBNP adjustiert
HR- Hazard Ratio; KI - Konfidenzintervall
NT-proBNP – N-terminales pro-*brain natriuretic peptide*

4 DISKUSSION

Aktuell leiden 1-2% der erwachsenen Bevölkerung in den Industrieländern an einer Herzinsuffizienz, die Hälfte dieser Patienten mit erhaltener Ejektionsfraktion (McMurray et al. 2012). Vor dem Hintergrund des positiven Zusammenhanges zwischen Alter und HFpEF steigt die Wichtigkeit einer adäquaten Diagnostik und Therapie. Paulus et al. evaluierten die HFpEF-Studien der letzten drei Jahrzehnte und konnten keine Therapiestrategie identifizieren (AngiotensinII-Rezeptor-Blockade, ACE-Hemmer, Sildenafil, β-Blocker, Digoxin oder Nebrilysin), die die Mortalitäts- oder Morbiditätsraten senken würden (Paulus et al. 2010). De Boer et al. sehen das Fehlen eines pathophysiologischen Angriffspunktes in der Erkrankung HFpEF als den Hauptgrund des Versagens der Studien, um eine angemessene Therapie zu untersuchen (de Boer et al. 2013).

Ein möglicher Angriffspunkt wäre der Fibrose- und Prognosemarker Galectin-3. Dieser Marker wurde in Tierversuchen als Mediator für myokardiale Fibrose ermittelt (Sharma et al. 2004), jedoch wurde der Stellenwert von Galectin-3 in einer Studie mit medikamentöser Behandlung noch nicht untersucht.

Wir untersuchen daher die Rolle von Galectin-3 bei HFpEF-Patienten. Ein besonderes Augenmerk legen wir auf klinische Assoziationen, den Verlauf von Galectin-3, die Beeinflussung des Therapieerfolges von Spironolacton durch Galectin-3-Spiegel sowie die prognostische Relevanz. Unser ambulantes HFpEF-Patientenkollektiv wurde über einen Zeitraum von einem Jahr untersucht. In diesem Abschnitt sind die Ergebnisse der Studie zusammengetragen und in den Kontext des aktuellen Wissenstandes der medizinischen Forschung an HFpEF eingefügt.

4.1 Aldo-DHF und Galectin-3

Zum Verständnis der Ergebnisse wird im Folgenden zunächst eine kleine Übersicht zur Hauptstudie Aldo-DHF sowie eine Eingliederung des medianen Galectin-3-Wertes der Studie präsentiert.

In Aldo-DHF wurden 422 Patienten eingeschlossen. 415 Patientenproben konnten zur Auswertung der deskriptiven Statistik bei *Baseline* ausgewertet werden. Bei 377 Patienten konnten Patientenproben auf Galectin-3 zu den Zeitpunkten *Baseline* und der Nachbeobachtung nach 6 und 12 Monaten untersucht werden. Die Patienten sind an HFpEF erkrankt und wurden in die zwei Therapiezweige Aldosteron-Antagonisten versus Placebo randomisiert. Die primären Endpunkte waren eine Verbesserung der diastolischen Funktion und der körperlichen Leistungsfähigkeit. Weitere Endpunkte waren eine Veränderung der echokardiographischen Parameter, die die kardiale Funktion und das Remodelling betreffen, die submaximalen und maximalen Belastungsparameter, die Serumbiomarker und die Lebensqualität. Als Sicherheitsendpunkt wurde eine gute Verträglichkeit von Spironolacton festgelegt. Ebenso wurden Mortalität und Morbidität als Endpunkte beschrieben. Nach 12 Monaten konnten das linksventrikuläre enddiastolische Volumen, das linksventrikuläre Remodelling und die neurohumorale Aktivierung signifikant durch Spironolacton verbessert werden. Im Gegensatz dazu zeigten sich die Indizes für maximale Leistungsfähigkeit und für die Lebensqualität unverändert (Edelmann et al. 2013).

In der vorliegenden Substudie ist der Median von Galectin-3 12,11 ng/ml. Wir nutzten diesen Median, um unser Patientenkollektiv in zwei Gruppen einzuteilen. Diese Gruppen wurden in Bezug auf bestimmte Patientencharakteristika, Risikofaktoren, Komorbiditäten, Medikamente, echokardiographische und die physische Funktionalität betreffende Parameter verglichen.

Das ambulante Patientenkollektiv von Aldo-DHF zeigt ein Median des Galectin-3 über der Norm der Gesamtbevölkerung, welches jedoch niedriger als bei hospitalisierten Patienten ist. In der Studie PREVEND (*Prevention of Renal and Vascular End stage Disease)* wurde ein Median von 10,90 ng/ml bei einem Studienkollektiv aus der Allgemeinbevölkerung gemessen (de Boer et al. 2012). Bei hospitalisierten Patienten in der *Coordinating study evaluating outcomes of Advising and Counseling in Heart failure* (COACH) – Studie wurde bei 75% des Patientenkollektivs ein Galectin-3- Wert über 15,20 ng/ml ermittelt (de Boer et al. 2012).

4.2 Allgemeine Information über HFpEF, Galectin-3 und Aldosteron-Antagonisten

Es wurden bereits viele Studien in der HFpEF- Forschung durchgeführt, deren Ergebnisse sich bis dato jedoch nicht in Diagnostik und Therapie etablieren konnten. Diese Erkenntnisse und die schlechte Prognose und die unzureichenden diagnostischen Verfahren der HFpEF verlangen nach wissenschaftlichen Untersuchungen und Ergebnissen, die Grundlage für bessere und effektivere Diagnostik bilden können. Der neue Biomarker Galectin-3 liegt im Fokus der Herzinsuffizienzforschung, doch bisher lag hauptsächlich das Augenmerk auf Forschung und den Ergebnissen bei Patienten mit einer HFrEF. Es zeigte sich, dass die Mortalität und die Hospitalisierungsrate mit einem hohen Galectin-3-Wert einhergehen. Dies ließ sich auf die Gesamtbevölkerung (Ho et al. 2012; de Boer et al. 2012) und auf die HFrEF übertragen (Shah et al. 2010; van Kimmenade et al. 2006). Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie der arterielle Hypertonus, Hyperlipidämie, Übergewicht, Nierenfunktionsstörungen und Diabetes waren mit erhöhtem Galectin-3 assoziiert (de Boer et al. 2011; Weigert et al. 2010; Gullestad et al. 2012).

Insbesondere durch die Pathophysiologie der HFpEF (myokardiale Steifigkeit, Kollagenablagerung und linksventrikuläre Hypertrophie) lässt sich die Erhöhung des Matrix- und Fibrosemarkers Galectin-3 gut erklären (de Boer et al. 2011). In Tierversuchen konnte der neue Biomarker Galectin-3 als Mediator für ventrikuläres Remodelling identifiziert werden, außerdem konnte dieses körpereigene Lectin eine myokardiale Fibrose induzieren (Sharma et al. 2004). Ebenfalls in klinischen Studien konnte bei höheren Werten des Markers einerseits eine Entwicklung einer Herzinsuffizienz und andererseits eine raschere Progredienz der Erkrankung, vor allem bei HFpEF-Patienten, gezeigt werden (de Boer et al. 2011). Neben der Funktion als Marker kann Galectin-3 auch als Mediator für Entzündungsprozesse und Fibrosierung sowie als Therapieansatz gesehen werden. In Tierversuchen wurden bereits Blockaden für Galectin-3 getestet. *N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline* inhibierte die Expression sowie die Makrophagenaktivierung (Liu et al. 2008). Verständlich wird so auch der Zusammenhang zwischen Galectin-3 -ein Sekretionsprodukt der Makrophagen und somit ein Bestandteil der Entzündungsprozesse im Körper -und den inflammatorischen Zytokinen VEGF, Interleukin-6 und dem C-reaktiven Protein (CRP) (de Boer et al. 2011).

Durch die antifibrogene Wirkung von Aldosteron-Antagonisten erschien dieser Therapieansatz geeignet für eine HFpEF, die –wie schon erwähnt- mit myokardialer Fibrose einhergeht. Ebenso wurde überlegt, dass Galectin-3 als Mediator für Fibrose geeignet wäre um diese antifibrogene Wirkung zu messen.

4.3 Risikofaktoren und Komorbidäten in Korrelation zu Galectin-3 bei HFpEF

Die meisten Studien mit Galectin-3-Messungen hatten bisher zum Ziel, die HFrEF besser zu diagnostizieren zu können. Jedoch konnten über den Zusammenhang zwischen Galectin-3 und der HFpEF nur wenige Aussagen getroffen werden. In der vorliegenden Arbeit konnten bei 415 HFpEF- Patienten *Baseline*-Charakteristika mit Galectin-3 über und unter dem Median verglichen werden. So waren Patienten mit höherem Alter, erhöhtem diastolischen Blutdruck und erhöhtem mittlerem arteriellen Druck in der Galectin-3-Gruppe über dem Median stärker repräsentiert. Über Galectin-3 mit ausschließlich HFpEF- Patienten wurden bisher nur wenige Daten veröffentlicht. Aus diesem Grund können im Folgenden lediglich Studien zum Vergleich herangezogen werden, bei denen die Studienteilnehmer der Allgemeinbevölkerung oder dem Patientenkollektiv mit chronischer Herzinsuffizienz (teilweise HFpEF und HFrEF) angehören.

Zunächst ist die Longitudinalstudie *Framingham Offspring* zu nennen, in welcher mittlerweile bei 3353 Patienten zwischen 1995-1998 Galectin-3 gemessen wurde. Die Patienten in dieser bevölkerungsbezogenen Studie wurden befragt, untersucht und bei jeder Visite laborchemisch untersucht. Der Median von Galectin-3 lag bei Frauen bei 15,20 ng/ml und bei Männern bei 13,30 ng/ml. Hier zeigte sich ein Zusammenhang zu einem älteren und weiblichen sowie übergewichtigen Patientengut mit erhöhten Galectin-3-Werten (Ho et al. 2012). Bekannte prädisponierende Faktoren für eine HFpEF sind weibliches Geschlecht, Alter, Übergewicht, Vorhofflimmern und weitere Komorbiditäten des metabolischen Syndroms (siehe 1.2)(Owan et al. 2006; Bhatia et al. 2006; Perrson et al. 2007; Edelmann et al. 2011a), so dass ein Zusammenhang zwischen erhöhten Galectin-3-Spiegeln und HFpEF möglich ist.

Ebenso bestätigten dies de Boer et al. in der COACH-Substudie. In dieser Substudie wurde bei 592 Patientenproben Galectin-3-Werte erhoben. Die Patienten mit NYHA II – IV befanden sich in stationärer Behandlung im Krankenhaus wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz und wurden über einen Zeitraum von 18 Monate betreut und beobachtet. Die Galectin-3-Proben wurden erst nach Stabilisierung der Symptome abgenommen. Die Untersuchungen in der Nachbeobachtung erfolgten ambulant nach Ablauf von 6 Monaten. Bei diesem Patientenkollektiv zeigte sich eine hohe Rehospitalisierungsrate von 84 Patienten und 164 Verstorbenen. Das sind insgesamt 248 Patienten von 592 untersuchten Patienten. Bei 75% der Patienten mit einem Galectin-3-Wert von mindestens 15,20 ng/ml zeigte sich erneut ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Alter (Median 72 ± 12 Jahre), weiblichem Geschlecht und erhöhten Galectin-3-Werten (de Boer et al. 2011).

Die PREVEND-Studie kann ebenfalls in den Vergleich zu Aldo- DHF gestellt werden. Hierbei wurden Patienten mit Risikofaktoren für Nieren- und Gefäßerkrankungen über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 7,5 Jahren beobachtet (Linssen et al. 2010). Bei 7968 Patientenproben wurde einmalig Galectin-3 mit einem Median von 10,90 ng/ml in einer Substudie gemessen. Eine starke Korrelation konnte zu höherem Alter und weiblichem Geschlecht gezeigt werden (de Boer 2012). In jeder der in diesem Abschnitt vorgestellten Studien konnte eine Assoziation zwischen Alter und erhöhtem Galectin-3 gezeigt werden. Aus diesem Grund sollte der Vorschlag von de Boer et al. aufgegriffen werden, dass individuelle Normwerte für Galectin-3 im Hinblick auf das Alter festgelegt werden sollten (de Boer et al. 2012).

Die Komorbidität „arterieller Hypertonus“, sowie ein erhöhter diastolischer Blutdruck und mittlerer arterieller Druck stehen in Zusammenhang mit erhöhten Galectin-3-Werten. Daraus resultiert die Frage, wieso der systolische Blutdruck keine Korrelation zu erhöhtem Galectin-3 zeigt. Dies kann darin begründet sein, dass die meisten Patienten gut antihypertensiv eingestellt sind und aus diesem Grund einen normotensiven Blutdruck haben. Bekannt ist auch ein schlechteres Ansprechen des diastolischen Blutdruckes auf Antihypertensiva, weswegen ein Zusammenhang zwischen erhöhtem diastolischem Blutdruck und erhöhtem Galectin-3 verständlicher erscheint. Auch in PREVEND konnte ein Zusammenhang von diastolischen Blutdruckwerten und erhöhtem Galectin-3 gefunden werden (de Boer et al. 2012).

Überraschenderweise konnte ein Zusammenhang zwischen dem weiblichen Geschlecht und höheren Galectin-3-Werten in der Substudie von Aldo-DHF nur eine Tendenz zur Signifikanz aufweisen (Galectin $\leq$ 12,11 ng/ml 100 /208 Frauen; > 12,11 ng/ml 117/207 Frauen; p = 0,085), während es sich in den Studien COACH (de Boer et al. 2011) und *Framingham Offspring* (Ho et al. 2012) signifikant zeigte. Eine fehlende signifikante Assoziation zwischen dem weiblichen Geschlecht und erhöhtem Galectin- 3 konnte genauso wenig in der Studie HF-ACTION gefunden werden. Die HF-ACTION ist eine randomisierte Studie mit Patienten, die bei chronischer Herzinsuffizienz ein festgelegtes körperliches Training absolvierten, und die Studie sich mit der Langzeit-Mortalität und -Morbidität beschäftigte (895 Patienten, 639 Patienten erreichten den primären Endpunkt Hospitalisierung oder Tod; medianes Alter 59 Jahre, 71 % Männer, Median der LVEF 24 %) (Felker et al. 2012). Jedoch lässt sich hierfür eine Erklärung finden, denn das Patientenkollektiv in der Studie bestand zu 71 % aus Männern. Ob dies nun an der Patientenzahl, an dem Studiendesign oder an den eher niedrigen Galectin-3-Spiegeln liegt, soll Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Auch wenn viele Studien das Übergewicht bei erhöhtem Galectin-3 als signifikanten Risikofaktor nachweisen konnten (Lok et al. 2010; de Boer et al. 2012; Ho et al. 2012), konnte dies in Aldo-DHF nicht bestätigen. Diese fehlende Signifikanz ist vermutlich in den Ausschlusskriterien der Aldo-DHF-Studie begründet (Patienten mit einem BMI ≥ 36 kg/m²).

Bei den Komorbiditäten, die auch als Risikofaktoren für die Entstehung einer HFpEF bekannt sind, konnten in der Substudie von Aldo-DHF arterieller Hypertonus und Vorhofflimmern mit erhöhtem Galectin-3 in Zusammenhang gebracht werden. In der PREVEND-Studie zeigte sich auch eine stärkere Korrelation bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, BMI) und erhöhter Galectin-3-Werte bei Frauen als bei Männern. Diabetes war in der *Framingham Offspring*-Studie und in der Substudie von COACH signifikant häufiger bei erhöhten Galectin-3-Konzentrationen zu beobachten. Vermutlich sind die Werte zum Diabetes mellitus deshalb nicht signifikant, da in der Aldo-DHF insulinpflichtige Diabetes-Patienten sowie Patienten mit Zustand nach metabolischer Azidose oder Ketoazidose ausgeschlossen wurden. Ein arterieller Hypertonus wurde bei allen vorgestellten Studien sowie bei Aldo-DHF in Zusammenhang mit erhöhtem Galectin-3 gebracht. Der arterielle Hypertonus ist definitiv eine Komorbidiät von HFpEF (Edelmann et al. 2001a; Angeja und Grossman 2003), so dass ein Zusammenhang zwischen Galectin-3 und HFpEF in diesem Fall wahrscheinlich erscheint. Der Zusammenhang von Vorhofflimmern und erhöhtem Galectin-3 ist in der *Framingham Offspring*-Studie nicht erkennbar, jedoch konnte Vorhofflimmern, das als eine häufiger auftretende Komorbiditiät in HFpEF als in HFrEF bekannt ist, auch bei COACH mit höheren Galectin-3-Werten in Zusammenhang gebracht werden. Zur Diagnosestellung von HFpEF wurde von der *European Society of Cardiology* (ESC) ein Algorithmus als mögliche Leitlinie empfohlen (Paulus et al. 2007). Dieser definiert, dass bei einem echokardiographisch gemessenen E/e‘ zwischen 8 und 15 noch ein weiteres Kriterium zur Diagnosestellung erfüllt sein muss. Eines dieser Kriterien ist Vorhofflimmern. Aufgrund dieser häufigen Korrelationen mit Komorbiditäten könnten in Zukunft Patienten mit erhöhten Galectin-3-Spiegeln und derartigen Vorerkrankungen vor der Entwicklung einer Herzinsuffizienz identifiziert werden (de Boer et al. 2013).

4.4 Laborparameter und Medikation in Korrelation mit Galectin-3 bei HFpEF

Neben den Laborparametern Hämoglobin, eGFR, Harnstoff und HDL zeigte NT-proBNP auch eine signifikante Beziehung zu erhöhten Galectin-3-Konzentrationen in Aldo-DHF.

Die Assoziation zwischen Hämoglobin und erhöhtem Galectin-3 scheint von Bedeutung zu sein, da eine Anämie, die sich durch ein gesenktes Hämoglobin auszeichnet, eine Entwicklung oder eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz bewirkt. Wenn jedoch die Anämie zum Beispiel durch intravenöses Eisen behandelt werden konnte, wurde in der Studie FAIR-HF festgestellt, dass die NYHA-Klasse und die Lebensqualität sich verbesserten (Anker et al. 2009). Aufgrund dessen erscheint die Assoziation zwischen niedrigen Hämoglobin-Werten und erhöhten Galectin-3-Werten verständlich, da beide Parameter eine Prognoseverschlechterung einer Herzinsuffizienz anzeigen. Dies wurde ebenfalls in der PREVEND-Studie nachgewiesen.

Genauso konnte eine inverse Korrelation zwischen HDL und Galectin-3 gezeigt werden. Die Arbeitsgruppe der PREVEND-Studie konnte im Vergleich dazu einen Zusammenhang von Hypercholesterämie und eine Hypertriglyzeridämie zeigen. Obwohl in Aldo-DHF kein Zusammenhang von Cholesterin und Triglyzeriden gezeigt werden konnte, sind diese Komorbiditäten als Risikofaktor für die Entstehung einer HFpEF bekannt. Womöglich waren die Patienten der Aldo-DHF-Studie gut mit Statinen eingestellt.

Die neurohumerale Aktivierung (NT-proBNP) zeigte ebenfalls eine Assoziation zu erhöhtem Galectin-3. Dies konnte auch in weiteren Studien demonstriert werden (de Boer et al. 2012). Doch ein signifikanter Zusammenhang zwischen erhöhten NT-proBNP-Werten und erhöhten Galectin-3-Werten konnte bei der HF-ACTION-Studie nicht nachgewiesen werden, nachdem adjustiert wurde (Felker et al. 2012). Mögliche Ursachen dieser Korrelation könnten sein, dass NT-proBNP genauso ein Prognosemarker für Herzinsuffizienz ist, aber zusätzlich auch die Schweregrade einer Herzinsuffizienz unterteilt. Gleichermaßen ist zu beachten, dass eine Korrelation zwischen E/e‘, einem Diagnosekriterium für HFpEF, und NT-proBNP besteht und dies die genannten Ergebnisse erklärt.

Renale Dysfunktionen sind bekannt dafür, dass sie mit der Entstehung und Verschlechterung einer Herzinsuffizienz in Verbindung stehen (McAlister et al. 2012). Mehrfach konnte gezeigt werden, dass erhöhte Galectin-3-Bestimmungen mit einer schlechteren Prognose der Herzinsuffizienz einhergingen (Tang et al. 2011; de Boer et al. 2011). Eine gesenkte eGFR steht nicht nur in dieser Studie in signifikantem Zusammenhang mit erhöhtem Galectin-3. Auch in der PRIDE-Studie und in der DEAL-HF sowie in der PREVEND –Studie und in der

COACH- Studie zeigte sich eine gesenkte eGFR bei erhöhtem Galectin-3 (de Boer et al. 2011; de Boer et al. 2012; Lok et al. 2010; Shah et al. 2010). In Tierversuchen wurde Galectin-3 als Mediator in der Entstehung einer renalen Fibrose identifiziert (Henderson et al. 2008), so dass dies die Untersuchungsergebnisse in Aldo-DHF bekräftigt.

Die Medikamenteneinnahme von β-Blockern, Allopurinol, Diuretika und Antikoagulanzien wie Marcumar zeigte eine positive Korrelation zu erhöhten Galectin-3-Werten. De Boer et al. konnten jedoch nur die Einnahme von ACE-Hemmern mit erhöhten Galectin-3-Werten assoziieren, während β-Blocker und Diuretika nicht signifikant waren. Antikoagulanzien und Allopurinol wurden in der PREVEND-Studie nicht in die Untersuchung aufgenommen (de Boer et al. 2011). Beim Vergleich mit der PREVEND-Studie muss miteinbezogen werden, dass die Patienten noch nicht an Herzinsuffizienz erkrankt sind und somit weniger Medikamente einnehmen. In Aldo-DHF haben die Patienten eine HFpEF, die durch Medikation der Komorbiditäten stabil gehalten wird.

4.5 Belastbarkeit in Bezug auf Galectin-3 bei HFpEF

Eine häufige Problematik bei der Behandlung ambulanter HFpEF- Patienten ist eine zu geringe Symptomatik der Herzinsuffizienz, deshalb erscheint eine Überprüfung der physischen Funktionalität sinnvoll, um diese zu verdeutlichen. In Aldo-DHF wurde die Belastbarkeit durch den submaximalen Test, den Sechs-Minuten-Gehtest und die Spiroergometrie gemessen sowie mit dem Fragebogen „SF-36-Physischen Funktion“ überprüft. Hier konnten deutliche Zusammenhänge zwischen der maximalen Belastungsstufe und –dauer, dem diastolischen Blutdruck, dem VO_2 *Peak*, der anaeroben Schwelle, dem $ATVO_2$, der VE/VCO_2-Slope und der Gehstrecke des Sechs-Minuten-Gehtest, dem Fragebogen und erhöhtem Galectin-3 nachgewiesen werden. Lediglich das ambulante Patientenkollektiv von HF-ACTION kann bei den Parametern der Spiroergometrie zum Vergleich hinzugezogen werden, da ansonsten keine Daten zu dieser Auswertung veröffentlicht worden sind. Es wurden ebenfalls die Belastbarkeit mit Spiroergometrie und dem Sechs-Minuten-Gehtest untersucht. Eine Korrelation zu VO_2 *Peak* und dem Sechs-Minuten-Gehtest konnte festgestellt werden (Felker et al. 2012). Interessant ist auch, dass in der klinischen Korrelation von Aldo-DHF trotz Adjustierung mit Alter, Geschlecht, Hämoglobin, Vorhofflimmern, Blutdruck oder eGFR weiterhin eine Assoziation zwischen erhöhtem Galectin-3 und den funktionellen Parametern bestehen bleibt und somit ein unabhängiger Zusammenhang gezeigt wird. Diese Beobachtungen in Aldo-DHF und in der HF-ACTION könnten ein Hinweis darauf sein, dass Galectin-3 ein Marker für die Belastbarkeit von Herzinsuffizienz-Patienten darstellt. Dabei muss allerdings berücksichtigt

werden, dass dies nur die beiden oben genannten Studien bisher untersuchten und es deshalb wichtig ist, dass weitere Studien diesen Sachverhalt eingehend prüfen.

4.6 Echokardiographie in Bezug auf Galectin-3 bei HFpEF

Durch die Empfehlungen der ESC wird die Echokardiographie als zentrales Diagnosekriterium der HFpEF gesehen und die diastolische Dysfunktion kann unter anderem durch die Bestimmung von E/e‘, LAVI oder dem E/A-Verhältnis ermittelt werden (Paulus et al. 2007). In der vorliegenden Arbeit ließ sich ein Zusammenhang zwischen erhöhten Galectin-3-Werten und den echokardiographischen Parametern E/e‘, der E-Welle, der a-Welle und dem linksatrialen Volumenindex (LAVI) nachweisen. Diastolische Relaxationsstörungen, die durch eine geringere e‘-Geschwindigkeit gekennzeichnet sind sowie höhere Füllungsdrücke, die sich im Verhältnis E/e‘ widerspiegeln, konnten auch in der PRIDE-Studie mit erhöhten Galectin-3-Werten in Zusammenhang gebracht werden. Durch diesen Zusammenhang erhoffte man sich, dass sich ein individuelles Patientenkollektiv herauskristallisiert und dadurch eine optimale Therapiestrategie entwickelt werden kann (Shah et al. 2010). Auch die Assoziation zwischen diastolischer Abnormalität und Galectin-3 kann ein Hinweis darauf sein, dass Galectin-3 als wichtiger Marker für HFpEF zu berücksichtigen ist. Erstaunlicherweise konnte dieses Ergebnis anhand des Patientenkollektivs von Tang et al. nicht bestätigt werden. Es bestand kein Zusammenhang zwischen echokardiographischen Indizes und erhöhten Galectin-3-Werten (Tang et al. 2011). Ein Grund dafür könnten die unterschiedlichen Ursachen für die diastolische Dysfunktion bei HFrEF sein. Häufig ist die diastolische Funktion bei HFrEF-Patienten durch Ischämie, unterbrochene Kalziumhämostase und veränderten Energiestoffwechsel bedingt.

Weiterhin wurde der Einfluss von NT-proBNP auf das Erreichen von primären und sekundären Endpunkten der Aldo-DHF-Studie untersucht. Im Gegensatz zu Galectin-3 blieb eher eine Korrelation zwischen den echokardiographischen Parametern und dem NT-proBNP, trotz Adjustierung, bestehen. In der Hauptstudie Aldo-DHF konnte durch die Spironolactongabe NT-proBNP gesenkt und eine Verbesserung der LVEF erzielt werden (Edelmann et al. 2010). Durch die Adjustierung von NT-proBNP und der Behandlungsgruppe konnte keine Signifikanz zwischen NT-proBNP und LVEF nachgewiesen werden (s. Tabelle 15). Bei den klinischen Korrelationen zeigte sich eine Interaktion der echokardiographischen Parameter und NT-proBNP, dies konnte aber nicht bei Galectin-3 nachgewiesen werden.

4.7 Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate bei HFpEF

Galectin-3 erwies sich mehrfach als unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei Herzinsuffizienz (van Kimmenade et al. 2006; Shah et al. 2010; Lok et al. 2010; Ueland et al. 2011).

In Aldo-DHF stieg Galectin-3 im Verlauf von einem Jahr bei Patienten mit HFpEF an. Auch durch Adjustierung von Alter, Geschlecht, Hämoglobin, eGFR, Vorhofflimmern und mittlerem arteriellen Druck, aber auch NT-proBNP und der Therapie mit Aldosteron-Antagonisten, erkannte man eine erhöhte Gesamtmortalitäts- und Hospitalisierungsrate bei Patienten, bei denen Galectin-3 im Beobachtungszeitraum von einem Jahr, im Rahmen der Nachbeobachtung nach 6 Monaten oder nach 12 Monaten, anstieg. Die Galectin-3-Werte bei der *Baseline* erlaubten keine Aussage zu den Endpunkten E/e‘ oder LVMI der Studie. Dies kann daran liegen, dass die Galectin-3-Werte nur leicht höher als der Median von 12,11 ng/ml waren. Die Aldo-DHF ließ eine, im Vergleich zu den anderen Studien, sehr geringe Mortalität (ein Patient) und eine geringe Anzahl von Hospitalisierungen (110 Ereignisse) erkennen. Meist war der Krankenhausbesuch zudem keiner kardialen Ursache geschuldet. Wenn man die Prognose mit der in weiteren Studien vergleicht, können neue Erkenntnisse zu Galectin-3 und der Prognose auf HFpEF gewonnen werden. Zunächst konnten in der Gesamtbevölkerung, die in der PREVEND-Studie untersucht wurde, erhöhte Galectin-3-Werte auf eine erhöhte Mortalitätsrate hinweisen (de Boer et al. 2012). Dies unterstützten die Aussagen von Ho et al. in der *Framingham Offspring*-Studie. Dieses Patientenkollektiv zeigte zusätzlich zur PREVEND-Studie noch ein gesteigertes Herzinsuffizienzrisiko bei der Gesamtbevölkerung und im Gegensatz zu COACH keine erhöhte Prognoserate in der Allgemeinbevölkerung (Ho et al. 2012). Aldo-DHF ergänzt hier das Bild bei ambulanten Patienten mit einer milden HFpEF: Ein Anstieg von Galectin-3 über 12 Monate wies auf eine Prognoseverschlechterung der Herzinsuffizienz hin. Wenn man nun das Patientenkollektiv der HF-ACTION -Studie (Felker et al. 2012) mit einen Galectin-3- Median von 14,00 ng/ml und die COACH-Studie, in der 75% der Patienten mit ihrem Galectin-3-Wert über 15,20 ng/ml lagen, den bereits genannten Studien gegenübergestellt, bestätigt dies die Korrelation zwischen Galectin-3 und der Prognoseverschlechterung der Herzinsuffizienz. Erwähnenswert ist folglich, dass gerade die Prognoseverschlechterung bei HFpEF-Patienten stärker als bei HFrEF-Patienten mit Galectin-3 korreliert. Im Gegensatz dazu fand dies keine Bestätigung in der *Framingham Offspring*-Studie, bei der eher eine identische Prognoseverschlechterung bestand (Ho et al. 2012). Möglicherweise ist dieses abweichende Ergebnis im unterschiedlichen Patientenkollektiv begründet. Die *Framingham Offspring*-Studie untersuchte Patienten, die Risikofaktoren für eine Herzinsuffi-

zienz aufwiesen, während die COACH-Studie Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz betrachtete. Ebenso zeigte sich in der HF-ACTION- Studie eine signifikante Korrelation zwischen Galectin-3 und Gesamtmortalität oder Morbidität, die auch nach Adjustierung von Ethnie, Alter und Geschlecht bestehen blieb. Diese Signifikanz verschwand jedoch, wenn mit NT-proBNP adjustiert wurde. In der univariaten Analyse konnte auch für kardiovaskulären Tod und Hospitalisierung ein Zusammenhang gefunden werden, der jedoch nach Adjustierung der oben genannten Parameter und NT-proBNP verloren ging. Dies wird dadurch begründet, dass in dieser Studie die Patienten eine HFrEF (EF< 40) aufwiesen (Felker et al. 2012). Weil de Boer et al. postulieren, dass Galectin-3 eher bei HFpEF prognostisch für Mortalität und Morbidität relevant ist und nicht bei HFreF (de Boer et al. 2011). Die CORONA-Studie (*Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure)* behandelte 1492 Herzinsuffizienz-Patienten mit Rosuvastatin vs. Placebo. Das Untersuchungsgut schloss Patienten im Alter über 60 Jahre mit bekannter chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV, LVEF ≤ 40%) ein. Der Median von Galectin-3 in dieser Patientengruppe lag bei 19,00 ng/ml. Wider Erwarten profitierten gerade Patienten mit niedrigen Galectin-3-Werten von einer Rosuvastatin-Therapie (Gullestad et al. 2012). Diese Ergebnisse machen deutlich, dass Galectin-3 in unterschiedlich hohen Konzentrationen als Prognosemarker für Herzinsuffizienz herangezogen werden kann. Ein definitiver Schwellenwert für Galectin-3-Werte ist bis jetzt noch nicht für HFpEF-Patienten festgelegt worden. Die Firma BG Medicine, Waltham, hat in ihrem Prüfverfahren eine Obergrenze von 17,80 ng/ml für eine Prognoseverschlechterung bezüglich der Gesamtmortalität festgelegt (BG Medicine 2012).

In den Analysen dieser Arbeit zeigte sich, dass Galectin-3 schon mit einem moderaten Anstieg durchschnittlich von 12,50 ng/ml auf 13,30 ng/ml bei der Placebo-Gruppe und auf 13,80 ng/ml bei der Spironolacton-Gruppe als prognostischer Marker gewertet werden konnte.

4.8 Aldosteron-Antagonisten-Therapie ohne Auswirkungen auf Galectin-3

Wir untersuchten den Einfluss von Galectin-3 auf die Therapieeffekte von Spironolacton. Die Ergebnisse der primären und sekundären Endpunkte wurden nur zum Teil in der Hauptstudie Aldo-DHF erreicht: Es zeigte sich, dass Spironolacton den VO_2 *Peak*, die NYHA-Klasse, den LAVI und den SF-36-Fragebogen nicht veränderte. Jedoch verkürzte sich die Gehstrecke des Sechs-Minuten-Gehtestes und die LVEF, das E/e‘, der LVMI und das NT-proBNP verbesserten sich durch die Gabe von Spironolacton (Edelmann et al. 2010).

In den Kovarianzanalysen wurden logarithmiertes Galectin-3 sowie Änderungen von Galec-

tin-3 innerhalb des Beobachtungszeitraumes mit den Endpunkten der Studie assoziiert. Sowohl E/e‘, LVMI als auch die Gehstrecke des Sechs-Minuten-Gehtestes behielten ihre Signifikanz auch bei Adjustierung mit der Behandlungsgruppe, Galectin-3, Alter, Geschlecht, Vorhofflimmern, mittlerem arteriellen Blutdruck, Hämoglobin und eGFR. Somit zeigt sich, dass kein Einfluss auf das Erreichen der primären und sekundären Enpunkte dargestellt werden konnte. Auch wenn die Änderung von Galectin-3 über den Beobachtungszeitraum eines Jahres betrachtet wurde, konnte kein Einfluss auf die primären und sekundären Endpunkte der Aldo-DHF-Studie dargestellt werden.

Galectin-3 ist als Mediator für kardiales Remodelling und Inflammation, Kollagen-I-Anlagerung im Myokard und Fibrosierung der Niere (Henderson et al. 2008), der Leber (Henderson. et al. 2006), der Gefäße (Calvier et al. 2012) und des Herzens (Sharma et al. 2004) bekannt. Ein Hyperaldosteronismus fördert die Makrophageninfiltrierung und auch deren Galectin-3-Sekretion am Myokard. Im Mausmodell konnte die Galectin-3-Konzentration an glatten Muskelzellen einer Rattenaorta durch die Aldosteron-Antagonisten Eplerenon und *oxoprenoate Potassium* gesenkt werden. Dieser Effekt war nicht nachweisbar, wenn Aldosteron fehlte (Azibani et al. 2012; Calvier et al. 2012). Spironolacton verbesserte in der Aldo-DHF-Studie die Parameter E/e‘, den linksventrikulären Masseindex LVMI und den enddiastolischen Durchmesser im linken Ventrikel (Edelmann et al. 2010). Wider Erwarten konnte der Anstieg von Galectin-3 durch Spironolacton nicht abgeschwächt werden. Der allgemeine Anstieg von Galectin-3 während des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr stand nicht in Zusammenhang mit dem Erreichen der klinischen Endpunkte der Studie in den Folgeuntersuchungen. Dies kann darin begründet sein, dass den Tieren in den Versuchen weitaus höhere Konzentrationen der Aldosteronblockade verabreicht wurden. In den explorativen Subgruppen konnten keine spezifischen Patientencharakteristika aufgezeigt werden, bei denen Galectin-3 die Therapie beeinflusst hätte. Die explorative Subgruppenanalyse blieb somit ohne Aussagekraft. Der fehlende Einfluss der therapeutischen Maßnahmen mit Spironolacton könnte durch eine zu niedrige Konzentration von Aldosteron bei dem Patienenkollektiv von Aldo-DHF erklärt werden: Eine Blockade von Aldosteron war in geringem Ausmaß möglich und hatte dadurch auch einen geringeren Einfluss auf die Galectin-3-Konzentrationen. Die Galectin-3-Expression wird durch Aldosteronbindung an den Mineralokortikoidrezeptor stimuliert. Eine inkomplette Blockade des genannten Rezeptors könnte ebenso den fehlenden Effekt erklären. Eine Dosis für die komplette MR-Blockade ist bisweilen noch nicht bekannt. Die Anwendung und Überprüfung des Effektes durch selektivere Aldosteron-Antagonisten könnte Gegenstand zukünftiger Forschungen sein.

Des Weiteren könnten unbekannte oder nicht gemessene Störgrößen ursächlich dafür verantwortlich sein, dass Spironolacton einige Parameter verbessern konnte (E/e‘, LVMI), aber Galectin-3 unbeeinflusst blieb.

4.9 Limitationen der Arbeit

Aldo-DHF betreute stabile ambulante Patienten im frühen Stadium der HFpEF. Die Patienten mussten sich nur wenigen stationären Behandlungen unterziehen. Im Mittel waren Galectin-3-Werte bei diesen Patienten nur leicht erhöht und die Änderung der Galectin-3-Werte über ein Jahr war nicht für das Erreichen der klinischen Endpunkte E/e‘ und LVMI prädiktiv. Dies sollte nochmals in einem größeren Patientenkollektiv kontrolliert werden.

Weitere unbekannte Einflussfaktoren, die den fehlenden Effekt auf Galectin-3 erklären könnten (s. Kapitel 4.8), müssten in weiteren Studien genauer untersucht werden.

Galectin-3 wurde in Post-hoc-Analysen bestimmt und könnte so zu einem Fehler zweiter Art geführt haben.

4.10 Ausblick

Trotz dieser Limitationen muss hervorgehoben werden, dass in der Aldo-DHF-Studie zum ersten Mal der Zusammenhang zwischen Galectin-3 und einer Mineralokortikoid-Rezeptor-Blockade bei einem ambulanten HFpEF -Patientenkollektiv untersucht wurde. Es konnten neue Erkenntnisse vor allem im Hinblick auf Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion gewonnen werden. Auf dem Boden dieser Ergebnisse ist es nun wichtig, neue Studien zu initiieren, um offene Fragen in diesem Wissensgebiet zu beantworten.

Inwieweit Galectin-3 bei Patienten mit erhöhtem Aldosteron und mit Aldosteron-Antagonisten-Therapie gesenkt werden kann, könnte Gegenstand von zukünftigen Studien sein. Nicht minder wichtig wäre es zu untersuchen, mit welcher Dosis man den Mineralokortikoid-Rezeptor komplett blockieren kann.

Neben dem Fehlen von diagnostischen und prädiktiven Parametern sind auch definierte Therapieformen für eine HFpEF noch nicht genügend erforscht. Galectin-3 ist nicht nur ein Marker für die HFpEF, sondern auch ein pathophysiologisch wirksamer Mediator. So konnte herausgefunden werden, dass eine vermehrte Galectin-3-Expression mit einer vermehrten Bildung von Kollagen I anstatt von Kollagen III einhergeht. Auch eine myozytäre Aktivierung, die eine kardiale Fibrosierung mit sich bringt, ist durch Galectin-3 induziert (de Boer et al. 2009). So stellt sich die Frage, ob die Blockade von Galectin-3 nicht auch als Therapieoption in Betracht gezogen werden kann. Diese Überlegungen wurden auch von anderen Autoren und Arbeiten aufgegriffen (Lok et al. 2010; Yu et al. 2013; Ho et al. 2012). In Tiermodellen konnte bereits eine Inhibition von Galectin-3 durch *N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline* nachgewiesen werden (Liu et al. 2008). Hier ergeben sich vielfältige Aspekte für weitere Studien auf dem Gebiet der diagnostischen, prädiktiven und therapeutischen Möglichkeiten bei der Versorgung und Betreuung von Patienten mit HFpEF.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ungefähr 50% der Herzinsuffizienzpatienten sind an Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfunktion (HFpEF) erkrankt, die Tendenz ist steigend. So liegt die Prävalenz dieser Form der Herzinsuffizienz momentan ca. bei 1%. Trotz dieser ernstzunehmenden epidemiologischen Entwicklung fehlen bis heute breit akzeptierte Leitlinien zur Diagnosesicherung sowie eine Evidenz-basierte Therapie. Pathophysiologisch wird bei der HFpEF eine gestörte Relaxation und erniedrigte ventrikuläre Compliance des linken Ventrikels durch eine vermehrte Fibrosierung am Herzen und auch durch eine zunehmende Kollagen-Einlagerung erklärt. Aufgrund dieser pathophysiologischen Erkenntnisse wurde Galectin-3, welches bei Herzinsuffizienzpatienten vermehrt von Makrophagen am Herzen produziert und sezerniert wird und eine myokardiale Fibrose induzieren kann, in den Fokus der Herzinsuffizienzforschung gerückt. In Tierversuchen konnte eine Entwicklung oder Progredienz einer Herzinsuffizienz bei erhöhtem Galectin-3 nachgewiesen werden. Zudem zeigen klinische Daten übereinstimmend, dass Galectin-3 bezüglich der Prognose-Abschätzung bei Herzinsuffizienz und reduzierter LV-Funktion aber auch bei hospitalisierten Patienten mit HFpEF von großer Relevanz ist. Allerdings fehlen Studien, die Pateinten mit HFpEF in einem gut kompensierten Stadium untersuchen. Auch der Zusammenhang einer antifibrotischen Mineralokortikoid-Rezeptor-Blockade bei Patienten mit HFpEF und Galectin-3 ist bislang nicht untersucht.

Die randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde und multizentrische Studie Aldo-DHF untersuchte den Effekt einer chronischen Aldosteron-Antagonisten-Therapie mit Spironolacton bei ambulanten Patienten mit HFpEF. Insgesamt wurden N=422 Patienten in die Studie eingeschlossen, bei 415 Patienten konnten Galectin-3-Werte zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung (*Baseline)* gemessen werden. Bei 377 HFpEF-Patienten konnte Galectin-3 zusätzlich in der Nachbeobachtung nach 6 und auch nach 12 Monaten bestimmt werden. Im untersuchten Kollektiv betrug der Median von Galectin-3 12,11 ng/ml.

Einige Risikofaktoren (wie z.B. höheres Alter, Vorhofflimmern und arterieller Hypertonus), klinische Zeichen und Symptome der Herzinsuffizienz, Medikamente, Laborparameter wie z.B. NT-proBNP, Komponenten der Lebensqualität aber auch Vorerkrankungen waren mit erhöhten Galectin-3-Konzentrationen (oberhalb des Medians) assoziiert. Echokardiographisch waren einige für die HFpEF charakteristische Werte (E/e‘, E-Welle, a-Welle und LAVI) mit höheren Galectin-3-Werten assoziiert. Auch fanden sich erhöhte Galectin-3-Werte mit einer reduzierten Leistungsfähigkeit (VO_2 *Peak*, anaerobe Schwelle, $ATVO_2$, VE/VCO_2- Slope, Sechs-Minuten-Gehstrecke) verbunden, welche mittels Spiroergometrie und beim Sechs-

Minuten-Gehtest untersucht wurde. Nachdem diese Zusammenhänge auch in der bivariaten Korrelationsanalyse geprüft worden waren, wurden sie mittels multipler Adjustierung (Geschlecht, Alter, Hb, eGFR, NT-proBNP, Vorhofflimmern, arterieller Hypertonus) weitergehend geprüft. Interessanterweise blieb der Zusammenhang von Galectin-3 und Parametern der körperlichen objektiven und subjektiven Leistungsfähigkeit signifikant bestehen, der Zusammenhang von Galectin-3 und Parametern der diastolischen Funktion und des LV/LA-Remodellings hingegen nicht. Im Gegensatz dazu war NT-proBNP auch nach Adjustierung signifikant mit den echokardiographischen Parametern assoziiert, jedoch nicht mit der objektiven und subjektiven Leistungsfähigkeit.

Es zeigte sich weiterhin, dass Galectin-3 im Gesamtkollektiv nach 6 und 12 Monaten signifikant anstieg. Im Gegensatz zu den Erwartungen konnte die Gabe von Spironolacton den Verlauf der Galectin-3-Werte nicht signifikant beeinflussen. Ebenfalls interagierte die Höhe der Galectin-3-Werte nicht mit dem in der Aldo-DHF untersuchten Therapieeffekt von Spironolacton auf primäre und sekundäre Endpunkte. Es konnte ebenfalls keine Subgruppe identifiziert werden, bei der Galectin-3 einen Einfluss auf den Therapieeffekt zeigte.

Obwohl höhere Galectin-3-Werte, gemessen bei *Baseline,* nicht mit einer gesteigerten Mortalität und Morbidität innerhalb des Beobachtungszeitraumes assoziiert waren, zeigte sich eine signifikant erhöhte Rate des kombinierten Endpunktes (Tod/ Hospitalisierung) bei Patienten, die nach 6 oder 12 Monaten einen Anstieg der Galectin-3-Werte verzeichneten.

Zusammenfassend untersuchte die vorliegende Arbeit erstmalig in einem gut charakterisierten HFpEF-Patientenkollektiv die Assoziationen von Galectin-3 mit relevanten klinischen Parametern, den Verlauf von Galectin-3 über einen Zeitraum von einem Jahr, den Einfluss einer antifibrotischen Aldosteron-Antagonisten-Therapie und die prognostische Relevanz dieses Markers. Die Erkenntnisse, dass Galectin-3 den klinischen Schweregrad der Erkrankung abschätzen hilft und bei ambulanten Patienten mit HFpEF einen von NT-proBNP unabhängigen prognostischen Stellenwert besitzt, sind von besonderer Bedeutung und können für zukünftige Studien, die die Relevanz von Galectin-3 bei Patienten mit HFpEF untersuchen, die Grundlage sein.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, McClure CD, Spinale FG, Zile MR (2006): Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: Relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. Circulation 113(17), 2089–2096

Angeja BG, Grossman W (2003): Evaluation and management of diastolic heart failure. Circulation 107, 659-663

Anker SD, Colet JC, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Lüscher TF, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock S et al. (2009): Rationale and design of Ferinject ® assessment in patients with iron deficiency and chronic heart failure (FAIR-HF) study: a randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. Eur J Heart 11, 1084-1091

Azibani F, Benard L, Schlossarek S, Merval R, Tournoux F, Fazal L, Polidano E, Launay J, Carrier L, Chatziantoniou C et al. (2012): Aldosterone inhibits antifibrotic factors in mouse hypertensive heart. Hypertension 59(6), 1179–1187

Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Leffler H (1994): Galectins: Structure and function of a large family of animal lectins. J Biol Chem 269(33), 20807–20810

BG Medicine (2012): Galectin-3 Package Insert. BGM Galectin-3 Package Insert

Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, Gong Y, Liu PP (2006): Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 355(3), 260–269

Borlaug BA, Paulus WJ (2011): Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J 32(6), 670–679

Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL (2006): Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA 296(18), 2209–2216

Calvier L, Miana M, Reboul P, Cachofeiro V, Martinez-Martinez E, Boer RA de, Poirier F, Lacolley P, Zannad F, Rossignol P et al. (2012): Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 33(1), 67–75

Christenson RH, Duh S, Wu AH, Smith A, Abel G, deFilippi CR, Wang S, Adourian A, Adiletto C, Gardiner P (2010): Multi-center determination of galectin-3 assay performance characteristics. Clin Biochem 43(7-8), 683–690

Cleland JG, Pellicori P (2013): Defining diastolic heart failure and identifying effective therapies. JAMA 309(8), 825–826

Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L (2006): The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 27(19), 2338–2345

Davidson PJ, Li S, Lohse AG, Vandergaast R, Verde E, Pearson A, Patterson RJ, Wang JL, Arnoys EJ (2006): Transport of galectin-3 between the nucleus and cytoplasm. I. Conditions and signals for nuclear import. Glycobiology 16(7), 602–611

de Boer RA, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ (2009): Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. Eur J Heart Fail 11(9), 811–817

de Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, Van der Meer P, Voors AA, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ (2011): Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. Ann Med 43(1), 60–68

de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, Muller Kobold AC, van Gilst WH, Hillege HL, Bakker SJL, van der Harst P (2012): The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. J intern med 272(1), 55–64

de Boer RA, Edelmann F, Cohen-Solal A, Mamas MA, Maisel A, Pieske B (2013): Galectin-3 in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 15(10), 1095–1101

Durstewitz K: Einfluss von typischen Komorbiditäten auf die Ausprägung der Symptomatik bei Herzinsuffizienz mit eingeschränkter und erhaltener linksventrikulärer Funktion Med. Diss. Göttingen 2012

Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, Binder L, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Wachter R, Pieske B (2010): Rationale and design of the 'aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). Eur J Heart Fail 12(8), 874–882

Edelmann F, Stahrenberg R, Gelbrich G, Durstewitz K, Angermann CE, Düngen H, Scheffold T, Zugck C, Maisch B, Regitz-Zagrosek V et al. (2011a): Contribution of comorbidities to functional impairment is higher in heart failure with preserved than with reduced ejection fraction. Clin Res Cardiol 100(9), 755–764

Edelmann F, Gelbrich G, Düngen H, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, Binder L, Töpper A, Lashki DJ, Schwarz S et al. (2011b): Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 588(17), 1780–1791

Edelmann F, Tomaschitz A, Wachter R, Gelbrich G, Knoke M, Düngen H, Pilz S, Binder L (2012): Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction. Eur Heart J 33(2), 203–212

Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M et al. (2013): Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: The Aldo-DHF randomized controlled trial spironolactone in patients with heart failure. JAMA 309(8), 781–791

Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, Shirolkar SC, Donahue M, Kitzman DW, Zannad F et al. (2012): Galectin-3 in Ambulatory Patients With Heart Failure: Results From the HF-ACTION Study. Circ Heart Fail 5(1), 72–78

Fischer M, Baessler HW, Hense c, Hengstenberg M, Muscholl M, Holmer S, Döring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H (2003): Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community: Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. Eur Heart J 24(4), 320–328

Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P et al. (2004): Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 26, 215–225

Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher VF, Leon AS, Pina IL, Rodney R et al. (2001): Exercise standards for testing and training: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 104 (14), 1694–1740

Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, Nymo SH, Hulthe J, Muntendam P, Adourian A, Bohm M, van Veldhuisen DJ, Komajda M et al. (2012): Galectin-3 predicts response to statin therapy in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). Eur Heart J 33(18), 2290–2296

Guyatt H, Sullivant MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB (1985): The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure -a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can med Assoc J, 919–923

Hasenfuß G, Pieske B (2002): Calcium cycling in congestive heart failure. J Mol Cell Cardiol 34(8), 951–969

Henderson. NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, Haslett C, Simpson KJ, Seth T (2006): Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A 103(13), 5060–5065

Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Kipari T, Haslett C, Iredale JP, Liu F, Hughes J, Sethi T (2008): Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. Am J pathol 172(2), 288–298

Henderson NC, Sethi T (2009): The regulation of inflammation by galectin-3. Immunological Reviews 230(1), 160–171

Hirabayashi J, Kasai K (1993): The family of metazoan metal-independent /3-galactoside-binding lectins: structure, function and molecular evolution: Mini Review. Glycobiology 3(4), 297–304

Hogg K, Swedberg K, McMurray J (2004): Heart failure with preserved left ventricular systolic function. J Am Coll Cardiol 43(3), 317–327

Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, Larson MG, Levy D (2012): Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. J Am Coll Cardiol 60(14), 1249–1256

Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D (1993): epidemiology of heart failure: The framingham study. J Am Coll Cardiol 4A, 6A–13A

Holland DJ, Kumbhani DJ, Ahmed SH, Marwick TH (2011): Effects of treatment on exercise tolerance, cardiac function, and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 57(16), 1676–1686

Hoppe UC, Erdmann E (2001): Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz: Herausgegeben vom Vorstand der deutschen Gesellschaft für Kardiologie- Herz- und Kreislaufforschung. Z Kardiol 90(3), 218–237

Hsu DK, Yang R, Liu F (2006): Galectins in Apoptosis. Methods Enzymol 417, 256–273

Hughes R (1999): Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate- binding proteins. Biochim Biophys Acta 1473(1), 172–185

Karl JA, Borgya A, Gallusser A, Huber E, Krueger K, Rollinger W, Schenk J (1999): Development of a novel, N-Terminal-proBNP (NT-proBNP) assay with a low detection limit. Scand J Clin Lab Invest 230, 177–181

Katz AM, Zile MR (2006): New molecular mechanism in diastolic heart failure. Circulation 113(16), 1922–1925

Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, Brosnihan B, Morgan TM, Stewart KP (2002): Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. JAMA 288(17), 2144–2150

Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, Stewart KP, Little WC (2010): Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: A randomized, controlled Single-Blind Trial. Circulation 3(6), 659–667

Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM (2009): Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 53(13), 1119–1126

Leffler H, Carlsson S, Hedlund M, Qian Y, Poirier F (2004): Introduction to galectins. Glycoconj J 19, 433–440

Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang LZ, Castro III AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, van Lente F, Greene T et al. (2009): A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann intern med 150(9), 604–612

Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S (2001): Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-Induced Congestive Heart Failure. Circulation 104(21), 2608–2614

Linke WA, Grützner A (2008): Pulling single molecules of titin by AFM -recent advances and physiological implications. Pflugers Arch - Eur J Physiol 456(1), 101–115

Linssen GC, Bakker SJ, Voors AA, Gansevoort RT, Hillege HL, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, Gans RO, de Zeeuw D (2010): N-terminal pro-b-type natriuretic peptide is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. Eur Heart J 31(1), 120–127

Liu Y, D'Ambrosio M, Liao T, Peng H, Rhaleb N, Sharma U, Andre S, Gabius H, Carretero OA (2008): N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. Am J Physiol Heart Circ Physiol 296(2), H404–H412

Lok DJA, Van der Meer P, Bruggink PW, de la Porte A, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, Van Veldhuisen DJ (2010): Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. Clin Res Cardiol 99(5), 323–328

Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C et al. (2008): Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med 359(23), 2456–2467

McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, Squire I, Komajda M, Bayes-Genis A, Gotsman I, Whalley G, Earle N, Poppe KK et al. (2012): Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: Impact of the new chronic kidney disease-epidemiology collaboration group formula. Circ Heart Fail 5(3), 309–314

McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA 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, Eur J Heart Fail 14(8), 803–869

Menon RP, Hughes RC (1999): Determinants in the N-terminal domains of galectin-3 for secretion by a novel pathway circumventing the endoplasmic reticulum–Golgi complex. Eur J Biochem 264(2), 569–576

Mueller T, Gegenhuber A, Poetz W, Haltmayer M (2003): Comparison of the Biomedica NT-proBNP enzyme immunoassay and the Roche NT-proBNP chemiluminescence immunoassay: implications for the prediction of symptomatic and asymptomatic structural heart disease. Clin Chem 49(6), 976–979

Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJGM, Bohm M, Cohen-Solal A, Babalis D, Roughton M, Flather MD, Coats AJS, van Gelder IC (2012): Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. Eur J Heart Fail 14(10), 1171–1178

Owan T, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM (2006): Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 355(3), 251–259

Paulus WJ, Brutsaert DL, Gillebert TC, Rademakers FE, Sys SU, Leite-Moreira AF, Hess OM, Jiang ZM, Kaufmann P, Mandinov L et al. (1998): How to diagnose diastolic heart failure. Eur Heart J 19, 990–1003

Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, de Keulenaer G, Leite-Moreira AF 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. Eur Heart J 28(20), 2539–2550

Paulus WJ, van Ballegoij JJ (2010): Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! J Am Coll Cardiol 55, 526–537

Persson H, Lonn E, Edner M, Baruch L, Lang CC, Morton JJ, Östergren J, McKelvie RS (2007): Diastolic dysfunction in heart failure with preserved systolic function: Need for objective evidence. J Am Coll Cardiol 49(6), 687–694

Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Maboney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003): Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 289(2), 194–202

Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL et al. (2013): Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction -a randomized clinical trial effect of PDE-5 on exercise and Clinical Status in HFPEF. JAMA 309(12), 1268–1277

Schunkert H (1997): Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular disease. J Mol Med (Berl) 75(11-12), 867–875

Seetharaman J, Kanigsberg A, Slaaby R, Leffler H, Barondes SH, Rini JM (1998): X-ray crystal structure of the human galectin-3 carbohydrate recognition domain at 2.1-A resolution. J Biol Chem 273(21), 13047–13052

Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RRJ, Januzzi JL (2010): Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. Eur J Heart Fail 12(8), 826–832

Shah SJ, Heitner JF, Sweitzer NK, Anand IS, Kim H, Harty B, Boineau R, Clausell N, Desai AS, Diaz R et al. (2013): Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. Circulation: Heart Failure 6, 184–192

Sharma US, Pokharel S, van Brakel T (2004): Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. Circulation 110(19), 3121–3128

Sharma U, Rhaleb N, Pokharel S, Harding P, Rasoul S, Peng H, Carretero OA (2007): Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 294(3), 1226–1232

Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J et al. (2012): The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 380(9851), 1387–1395

Tang WW, Shrestha K, Shao Z, Borowski AG, Troughton RW, Thomas JD, Klein AL (2011): Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. Am J Cardiol 108(3), 385–390

Tjeerdsma G, de Boer RA, Boomsma F, Van den Berg MP, Pinto YM, van Veldhuisen DJ (2002): Rapid bedside measurement of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 86(2-3), 143–149

Ueland T, Aukrust P, Broch K, Aakhus S, Skårdal R, Muntendam P, Gullestad L (2011): Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. Int J Cardiol 150(3), 361–364

van Heerebeek L, Franssen CPM, Hamdani N, Verheugt FWA, Somsen GA, Paulus WJ (2012): Molecular and cellular basis for diastolic dysfunction. Curr Heart Fail Rep 9(4), 293–302

van Kimmenade RR, Januzzi JL, Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, Martinez A, Crijns HJ, MacRae CA, Menheere PP et al. (2006): Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. J Am Coll Cardiol 48(6), 1217–1224

van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole- Wilson PA, Flather MD (2009): Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. J Am Coll Cardiol 53(23), 2159-2161

Vasan RS, Larson MG, Benjamins EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D (1999): Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 33(7), 1948–1955

Weber KT, Brilla CG, Janicki JS (1993): Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. Cardiovasc Res 27(3), 341–348

Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Bauer S, Farkas S, Scherer MN, Schnitzbauer A, Schaffler A, Aslanidis C, Scholmerich J et al. (2010): Serum Galectin-3 is elevated in obesity and negatively correlates with glycosylated hemoglobin in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 95(3), 1404–1411

Yang R, Rabinovich GA, Liu F (2008): Galectins: structure, function and therapeutic potential. Expert Rev. Mol. Med. 10, 1–24

Yu L, Ruifrok WPT, Meissner M, Bos EM, van Goor H, Sanjabi B, van der Harst P, Pitt B, Goldstein IJ, Koerts JA et al. (2013): Genetic and pharmacological inhibition of galectin-3 prevents cardiac remodeling by interfering with myocardial fibrogenesis. Circ Heart Fail 6(1), 107–117

Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Östergren J (2003): Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 362(9386), 777–781

Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH (2004): Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med 350(19), 1953–1959

Zile MR, Brutsaert DL (2002a): New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation 105(11), 1387–1393

Zile MR, Brutsaert DL (2002b): New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part II: causal mechanisms and treatment: causal mechanisms and treatment. Circulation 105(12), 1503–1508

Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Baicu CF, Massie BM, Carson PE (2011): Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. Circulation 124(23), 2491–2501

7 ANHANG

7.1 Abkürzungsverzeichnis

A	spätdiastolische Myokardgeschwindigkeit
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
Ac-SDKP	N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline
Aldo-DHF	*aldosterone receptor blockade in diasolic heart failure*
ALT	Alanin-Aminotransferase
Ard-Ad	Blutflussdoppler der pulmonalen Venen
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT_1	Angiotensin-II-Rezeptor Typ 1
$ATVO_2$	anaerobe Schwelle
AV	atrioventrikulär
AZV	Atemzugvolumen
aVF	*augmented voltage foot*
aVL	*augmented voltage left arm*
aVR	*augmented voltage right arm*
b	linksventrikuläre Kammersteifheit
BMI	*body mass index*
BNP	*brain natriuretic peptide*
Ca^{2+}	Kalzium
CHF	*congestive heart failure*
CHARM	*candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity*
CHARMES	*candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity* – Echokardiographische Substudie
COACH	*coordinating study evaluating outcomes of advising and counseling in heart failure*
CORONA	*controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure*
COPD	chronisch-obstruktive Lungenerkrankungen
CRD	*carbohydrate recognition domain*
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
DD	diastolische Dysfunktion
DHF	diastolische Herzinsuffizienz
dl	Deziliter
DT	Dezelerationszeit
e‘	frühdiastolische Mitralanulusgeschwindigkeit
E	frühdiastolische Myokardgeschwindigkeit
E/A	Verhältnis aus früh- und spätdiastolischer Myokardgeschwindigkeit
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
E/e‘	Verhältnis der maximalen frühdiastolischen Einstromgeschwindigkeit über der Mitralklappe zur frühdiastolischen maximalen Geschwindigkeit des Mitralklappenringes im Gewebedoppler
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	*Enzyme-linked immunosorbent assay*
ESC	*European Society of Cardiology*
FEV_1	forcierte Einsekundenkapazität
g	Gramm
Gal-3	Galectin-3
GD	Gewebedoppler
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
γ - GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin

HbA1c	Glykohämoglobin
HDL	*High density* Lipoprotein
HF	Herzfrequenz
HF-ACTION	*heart failure: a controlled trial investigating outcomes of exercise training*
HFnEF	Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
HRP	Meerrettichperoxidase
IgG	Immunglobulin G
I-PRESERVE	*irbesartan in heart failure with preserved EF*
IL-6	Interleukin-6
IQR	Interquartilabstand
IVRT	isovolumetrische Relaxationszeit
IVS (ED)	enddiastolischer Durchmesser des intervenrikulären Septums
J	Jahre
K^+	Kalium
kDa	Kilo-Dalton
kg	Kilogramm
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KNHI	Kompetenznetz Herzinsuffizienz
l	Liter
LA (ES)	linksatriale endsystolische Größe
LAVI	Linksatrialer Volumenindex
LDL	Low densitiy Lipoprotein
LV	linksventrikulär, linker Ventrikel
LVD (ED)	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVD (ES)	linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVEDP	linksventrikulärer enddiastolischer Druck
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
LVMI	linksventrikulärer Masseindex
m	männlich
m^2	Quadratmeter
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
Max.	maximal
MD	Mitralisdoppler
MDRD	*Modification of Diet in Renal Disease*
mg	Milligramm
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MMP	Matrixmetalloproteinase
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mPCW	mittlerer pulmonaler Verschlussdruck
MR	Mineralokortikoidrezeptor
MW	Mittelwert
n	Häufigkeit
Na^+	Natrium
nmol	Nanomol
NCX	Natrium-Kalzium-Exchanger
NO	Stickstoff
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
NT-proBNP	N-terminales Fragment der Vorform des *brain natriuretic peptide*
NYHA	*New York Heart Association*
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
VO2 *Peak*	Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung

PEP-CHF	*the perindopril in elderly people with chronic heart failure* - Studie
pg	pikogramm
PHQ	Gesundheitsfragebogen
PREVEND	*prevention of renal and vascular end stage disease*
PRIDE	*pro-BNP investigation of dyspnoea in the emergency department*
PVF	pulmonalvenöser Fluss
p-Wert	Signifikanzwert
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RNA	Ribonucleinsäure
RQ	respiratorischer Quotient
RR	Riva Rocci Blutdruck
RV	rechter Ventrikel
RyR	Ryanodinrezeptor
SERCA	Kalziumpumpe des sarkoplasmatischen und endoplasmatischen Retikulums
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
SD	Standardabweichung
S/D	Verhältnis des maximalen systolischen zum diastolischen pulmonalvenösen Fluss
SF-36	Fragebogen zur physischen Funktion
SHF	systolische Herzinsuffizienz
τ	linksventrikuläre Relaxation
TIA	transitorisch ischämische Attacke
TIMP	*tissue inhibitor of Metalloproteinase*
TNC	Troponin C
TNF-α	Tumornekrosefaktor α
TNI	Troponin I
TNT	Troponin T
USA	Vereinigten Staaten von Amerika
VE	Atemminutenvolumen
VE/VO_2	Atemäquivalent für O_2
VE/VCO_2	Atemäquivalent für CO_2
VO_2	maximale Sauerstoffaufnahme
VCO_2	maximale Kohlenstoffdioxidabgabe
VEGF	*vascular endothelial growth factor*
VHF	Vorhofflimmern
Vp	*transmitral flow propagation velocity*
W	Watt
Z.n.	Zustand nach

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: NYHA-Klassifikation (Hoppe und Erdmann 2001) 1

Tabelle 2: Borg-Skala 22

Tabelle 3: Schweregrad der HFpEF (Edelmann et al. 2010) 24

Tabelle 4: Charakteristika in der *Baseline* -Visite der Aldo-DHF-Studie in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml) 30

Tabelle 5: Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Vorerkrankungen in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml) 31

Tabelle 6: Symptome/ Zeichen der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml) 32

Tabelle 7: Medikation bei HFpEF-Patienten in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml) ... 33

Tabelle 8: Echokardiographie in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml) 34

Tabelle 9: Parameter der Belastung in Abhängigkeit zu Galectin-3 36

Tabelle 10: Ergebnisse von Fragebögen zur Lebensqualität und physischen Funktion in Abhängigkeit von Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml) 37

Tabelle 11: Laborparameter bei der Studie Aldo-DHF in Abhängigkeit zu Galectin-3 (p-Wert für den Unterschied zwischen Galectin-3-Werte ober- und unterhalb des Medians 12,11 ng/ml) 38

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Galectin-3 bei *Baseline* und funktionellen sowie echokardiographischen Parametern im gesamten Patientenkollektiv 39

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen NT-proBNP bei *Baseline* und funktionellen sowie echokardiographischen Parametern im gesamten Patientenkollektiv 40

Tabelle 14: Zusammenhang von Galectin-3 bei *Baseline* und dem Verlauf von echokardiographischen sowie funktionellen Parameter unter Therapie in Aldo-DHF 43

Tabelle 15: Zusammenhang des NT-proBNPs bei *Baseline* und dem Verlauf von echokardiographischen sowie funktionellen Parametern unter Therapie in Aldo-DHF 44

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen der Änderung des Galectin-3 und dem Erreichen der primären und sekundären Endpunkte nach 12 Monaten 45

Tabelle 17: Zusammenhang zwischen der Änderung der NT-proBNP-Werte und dem Erreichen der primären und sekundären Endpunkte nach 12 Monaten 46

Tabelle 18: Galectin-3 und der kombinierte Endpunkt Gesamtmortalität /Hospitalisierungsrate 52

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kalziumzyklus in der Muskelzelle (Hasenfuß und Pieske 2002, Seite 953).. 5

Abbildung 2: Verteilung des Patientenkollektivs auf zwei gleich große Galectin-3-Gruppen gemäß dem Median..... 29

Abbildung 3: Verteilung der Galectin-3 - Messwerte des ganzen Patientenkollektivs zur *Baseline* 29

Abbildung 4: Galectin-3-Proben bei Aldo-DHF 41

Abbildung 5: Galectin-3-Werte im Verlauf von 12 Monaten 42

Abbildung 6: Darstellung des Zusammenhanges von Galectin-3 und der Behandlung mit Spironolacton im Verlauf von 12 Monaten ..... .42

Abbildung 7: Galectin-3-Werte und der Behandlungseffekt auf E/e‘ unter Einbeziehung von Subgruppen im Interaktionstest……..…….…..48

Abbildung 8: Interaktionstest im Bezug auf Galectin-3- Werte und den Behandlungseffekt auf E/e' unter Einbeziehen von bestimmten Subgruppen 49

Abbildung 9: Galectin-3 bei Baseline im Bezug auf den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate……..…51

Abbildung 10: Differenz von Galectin-3 zum Zeitpunkt 0 und 12 Monate im Bezug auf den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate.....…….…51

DANKSAGUNG

Mein Dank gilt zunächst Herrn Prof. Dr. G. Hasenfuß, dem Direktor der Abteilung Kardiologie und Pneumologie der Universitätsmedizin Göttingen, der mir eine Dissertation in seiner Abteilung ermöglichte.

Großer Dank gebührt auch PD. Dr. med F. Edelmann, meinem Doktorvater und Betreuer. Er stellte mir das Thema zur Verfügung und unterstützte mich bei der Auswertung und Niederschrift zu jeder Zeit und war immer bereit, meine Fragen zu klären.
Durch seine Motivation konnte ich zügig meine Dissertation zu Ende bringen.

Weiterhin danke ich Frau von Grünhagen, der Study Nurse der Abteilung, die immer bereit war, mich immer unterstützte und stets bemüht war, meine Fragen zu beantworten. Ebenso danke ich Doktorand Hannes Fricke für seine freundliche und sehr hilfreiche Zusammenarbeit.

LEBENSLAUF

Ich heiße Ines Unkelbach und wohne in der Zimmermannstraße 5 in 37075 Göttingen. Ich wurde am 21.06.1986 in Schweinfurt als 3. Tochter der Krankenschwester Elisabeth Unkelbach und dem Neuropädiater Dr. Stephan Unkelbach geboren.
Meine Gymnasialzeit verbrachte ich im Egbert-Gymnasium Münsterschwarzach. In der elften Klasse (2003/04) nahm ich an einem Austauschprogramm über ein Schuljahr in den USA in der Dowingtown West High School in Downingtown, Pennsylvania, USA teil. 2006 beendete ich meine Schulzeit mit dem Abitur mit der Note 2,1 am Egbert-Gymnasium. Während meiner Kollegstufenzeit belegte ich Englisch und Sport als Leistungskurse. Gerade im Sport-Leistungskurs konnte ich mein Interesse für die Anatomie und Physiologie des Menschen entdecken. Dies führte zu dem Wunsch, Medizin zu studieren.

Zunächst begann ich eine Ausbildung zur Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin im Olgahospital Stuttgart (2006). Dort konnte ich schon feststellen, dass ich am Umgang mit Patienten Gefallen fand und mich die Medizin sehr interessierte. 2008 erhielt ich einen Studienplatz für Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen und konnte nun mein erwünschtes Studium beginnen. Dieses Studium werde ich voraussichtlich 2015 beenden.
Neben dem Studium arbeite ich seit April 2011 als studentische Hilfskraft im Aufwachraum des Krankenhauses Neu-Bethlehem. Von Januar 2013 bis Februar 2014 kümmerte ich mich zusätzlich um die Organisation des studentischen Dienstplans und um die Probleme der Studenten. Seit Mai 2014 habe ich nun mein Praktisches Jahr in der Inneren Medizin im Klinikum Passau begonnen.